

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, № **4**

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

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

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2018;10(4):1–145.

Подписано в печать 18.12.2018

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>

Л Е К Ц И Я

Данилов Д.С.

Антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории	4
--	---

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики	13
--	----

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

Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В., Яхно Н.Н.

Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона	23
--	----

Чехонацкий А.А., Николенко В.Н., Шоломов И.И., Чехонацкий В.А., Гридин Л.А.

Влияние эмоционального статуса и качества жизни больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики	30
---	----

Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С., Мельченко Д.А., Таратухина А.С., Бутковская А.А., Ильина К.А., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Калинкина М.Э., Пирадов М.А., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е.

Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России	36
--	----

Погосов А.В., Ласков В.Б., Богусевская Ю.В.

Причины необоснованного обращения больных с соматизированными расстройствами к врачам общемедицинской практики	40
--	----

Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Вережкин Е.Г., Holmes M., Bobak M., Малютин С.К.

Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования	46
--	----

Салдан И.П., Смагина И.В., Ельчанинова С.А.

Экологические факторы и риск рассеянного склероза в Алтайском крае	52
--	----

Демяшкин Г.А., Шаламова Е.А., Никитин П.В., Богомолов С.Н.

Иммунофенотипическая характеристика метастазов головного мозга	59
--	----

Быков Ю.Н., Бендер Т.Б., Васильев Ю.Н., Калягин А.Н., Максикова Т.М., Орлова Г.М., Козлова Н.М., Рыжкова О.В.

Влияние стимулирующего когнитивно-моторного тренинга на нейропсихологический статус и качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона	65
--	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семёнов В.А.

Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия	72
--	----

Науменко А.А., Преображенская И.С.

Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией	81
--	----

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

Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., Шипулин Г.А., Дрибноходова О.П., Голосов Е.А., Толмачев М.Ю., Андреев Б.В., Курылев А.А., Ахметова Л.Ш., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г.

Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай	88
--	----

О Б З О Р Ы

Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю.

Лимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы	94
--	----

Романов Д.В., Волель Б.А., Петелин Д.С.

Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина)	101
---	-----

Григорьева В.Н., Машкович К.А.

Лицевая агнозия в клинике поражений головного мозга	111
---	-----

Абдураимова С.К., Захаров В.В., Кабаева А.Р.

Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией	116
---	-----

Головачева В.А., Головачева А.А.

Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности	123
--	-----

Власов П.Н.

Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу)	129
--	-----

« К Р У Г Л Ы Й С Т О Л »

Парфенов В.А., Живолупов С.А., Захаров В.В., Белова Л.А., Ладога О.В., Есин Р.Г., Вахнина Н.В., Самарцев И.Н.

Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»)	139
--	-----

LECTURES

<i>Danilov D.S.</i> Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history	4
<i>Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.</i> Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy	13

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Nodel M.R., Shevtsova K.V., Kovrov G.V., Yakhno N.N.</i> Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease	23
<i>Chekhonatsky A.A., Nikolenko V.N., Sholomov I.I., Chekhonatsky V.A., Gridin L.A.</i> Influence of emotional status and quality of life in patients with cervical disc herniation on the accuracy of topical diagnosis	30
<i>Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhironova E.S., Melchenko D.A., Taratukhina A.S., Butkovskaya A.A., Ilyina K.A., Zaitsev A.B., Zimin A.A., Klochkov A.S., Lyukmanov R.Kh., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E.</i> Validation of the modified Rankin Scale in Russia	36
<i>Pogosov A.V., Laskov V.B., Bogushevskaya Yu.V.</i> The reasons for an unjustified visit by patients with somatoform disorders to general practitioners	40
<i>Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Holmes M., Bobak M., Malyutina S.K.</i> Dynamics of cognitive functions in ageing and their relationship to education level	46
<i>Saldan I.P., Smagina I.V., Elchaninova S.A.</i> Environmental factors and a risk for multiple sclerosis in the Altai Territory	52
<i>Demyashkin G.A., Shalamova E.A., Nikitin P.V., Bogomolov S.N.</i> Immunophenotypic characteristics of brain metastases	59
<i>Bykov Yu.N., Bender T.B., Vasiliev Yu.N., Kalyagin A.N., Maksikova T.M., Orlova G.M., Kozlova N.M., Ryzhkova O.V.</i> Impact of stimulating cognitive-motor training on neuropsychological status and quality of life in patients with Parkinson's disease	65
<i>Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A.</i> Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action	72
<i>Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S.</i> Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia	81

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Nasyrova R.F., Schnaider N.A., Mironov K.O., Shipulin G.A., Dribnokhodova O.P., Golosov E.A., Tolmachev M.Yu., Andreev B.V., Kurylev A.A., Akhmetova L.Sh., Limankin O.V., Neznanov N.G.</i> Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case	88
---	----

REVIEWS

<i>Nikolenko V.N., Oganesyan M.V., Yakhno N.N., Orlov E.A., Porubayeva E.E., Popova E.Yu.</i> The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives	94
<i>Romanov D.V., Volel B.A., Petelin D.S.</i> Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine	101
<i>Grigoryeva V.N., Mashkovich K.A.</i> Facial agnosia in the clinical presentations of brain lesions	111
<i>Abduraimova S.K., Zakharov V.V., Kabaeva A.R.</i> Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients	116
<i>Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.</i> Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities	123
<i>Vlasov P.N.</i> Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner)	129

« ROUND TABLE »

<i>Parfenov V.A., Zhivolupov S.A., Zakharov V.V., Belova L.A., Ladoga O.V., Esin R.G., Vakhnina N.V., Samartsev I.N.</i> Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings)	139
---	-----

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
 (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории

На основании анализа данных литературы впервые подробно систематизированы основные этапы создания и введения в клиническую практику антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Описаны теоретические предпосылки для их появления. В историческом контексте проанализирована оценка эффективности терапии депрессии препаратами этой группы на этапе клинических испытаний и в постмаркетинговый период. Рассмотрены причины временного введения ограничений для их широкого использования. Представлены данные о создании новых представителей антидепрессантов – ИОЗСН.

Ключевые слова: антидепрессанты; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; антидепрессанты «двойного» механизма действия; венлафаксин; милнаципран; дулоксетин; дезвенлафаксин; левомилнаципран; кловоксамин; сибутрамин; история психофармакологии; история психофармакотерапии.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):4–12.

Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history

Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

Based on the data available in the literature, the author has first systematized in detail the main stages of the design and clinical introduction of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) antidepressants. Theoretical prerequisites for their emergence are described. The evaluation of the efficiency of depression therapy with drugs of this group in clinical trials and post-marketing studies is analyzed in the historical context. The reasons for temporary restrictions on their wide use are considered. There are data on the design of novel representatives of SNRI antidepressants.

Key words: antidepressants; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; dual-action antidepressants; venlafaxine; milnacipran; duloxetine; desvenlafaxine; levomilnacipran; clovoxamine; sibutramine; history of psychopharmacology; history of psychopharmacotherapy.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov D.S. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):4–12.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12

Эмпирическое установление в середине XX в. антидепрессивной активности имипрамина и изучение его нейрхимических эффектов привели к последовательному созданию антидепрессантов, действие которых объясняется угнетением обратного захвата моноаминов. Вслед за появлением трициклических антидепрессантов (50–60-е гг.), которые, кроме влияния на обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, действуют на различные подтипы нейрорецепторов, последовательно целенаправленно были созданы: ингибиторы обратного захвата норадреналина (60-е гг.); ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, 80-е гг.); антидепрессанты «трой-

ного» действия (наши дни), блокирующие обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, но, в отличие от трициклических антидепрессантов, прямо не влияющие на нейрорецепторы (табл. 1). Эволюция различных групп ингибиторов обратного захвата моноаминов традиционно объясняется стремлением исследователей к созданию новых средств, выгодно отличающихся от своих предшественников теми или иными характеристиками клинической активности. Важную роль при этом, конечно, сыграла заинтересованность фармацевтических компаний.

В конце XX – начале XXI в. широко распространилось мнение о клиническом преимуществе двух групп ингибиторов обратного захвата моноаминов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ИОЗСН –

Таблица 1. *Этапы создания нейрохимических групп антидепрессантов, антидепрессивное действие которых объясняется исключительно ингибированием обратного захвата моноаминов*

Группа	Период создания	Представители
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, обладающие прямым сродством ко многим типам нейрорецепторов, — трициклические антидепрессанты	50-е гг. XX в.	Имипрамин, кломипрамин, амитриптилин и др.
Ингибиторы обратного захвата норадреналина	60-е гг. XX в.	Ребоксетин ¹ , эдивоксетин ¹ , атомоксетин ²
Ингибиторы обратного захвата дофамина	60-е гг. XX в.	Аминептин ³
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина	70-е гг. XX в.	Бупропион ^{1,4}
Ингибиторы обратного захвата серотонина	70-е гг. XX в.	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и др.
ИОЗСН	80-е гг. XX в.	Венлафаксин, милнаципран, дулоксетин, дезвенлафаксин, левомилнаципран
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, лишенные других видов прямой нейрохимической активности ^{5,6}	Первое десятилетие XXI в. — настоящее время	Амитифадин ⁷

¹В России в настоящее время не используется. ²В России применяется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. ³Создан компанией Servier и некоторое время применялся во Франции для лечения депрессии, но затем был запрещен из-за наблюдения случаев гепатотоксичности и злоупотребления, в настоящее время продолжается изучение его клинических эффектов. ⁴Ряд исследователей относит его к группе ингибиторов обратного захвата дофамина. ⁵В настоящее время активно разрабатываются новые представители этой группы антидепрессантов. ⁶Некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, например тезофенин, испытываются в качестве средств для лечения ожирения. ⁷В настоящее время проходит III фазу клинических испытаний при лечении депрессии.

перед другими группами антидепрессантов. Это привело к тому, что в XXI в. СИОЗС и ИОЗСН заняли прочные позиции в терапии депрессии и стали применяться гораздо чаще, чем антидепрессанты иных нейрохимических групп, хотя такая закономерность наблюдалась не повсеместно, например в Германии в 2004–2005 гг. внушительной части больных депрессией (около 25%) назначали гетероциклические антидепрессанты. Во многих клинических рекомендациях и фундаментальных руководствах СИОЗС и ИОЗСН были названы средствами первого ряда при лечении больных депрессией. В связи с этим представляет интерес анализ истории их введения в практику, изучения эффектов и появления предпосылок для дальнейших психофармакологических исследований. Такой исторический экскурс полезен не только с общепознавательных позиций, но и для лучшего понимания современного состояния терапии психических расстройств, а также в связи с тем опытом, который может быть из этой истории извлечен.

Создание первых представителей ИОЗСН

История создания ИОЗСН началась во второй половине 70-х гг. XX в. В этот период были получены данные о соединении DU23811 (кловоксамин) [1]. Оно было синтезировано в Нидерландах фармацевтической компанией Duphar. Оказалось, что кловоксамин оказывает антидепрессивное действие, и в конце 70-х гг. его стали называть «новым антидепрессантом» [1]. Клинические эффекты этого соединения объясняли способностью ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина при отсутствии влияния на другие нейрохимические системы. Примерно в это же время Duphar синтезировала еще одно средство (DU23000), близкое по химической структуре к кловокса-

мину, которое в дальнейшем получило название «флувоксамин» [2]. Благодаря перечисленным достижениям Duphar в области психофармакологии в 1980 г. классификация антидепрессантов претерпела изменение в виде выделения новых для того периода групп — ИОЗСН (кловоксамин) и СИОЗС (флувоксамин). В начале 80-х гг. специалисты, изучавшие эффекты кловоксамина, поддержали точку зрения о перспективности создания новых антидепрессантов с инновационным «двойным» нейрохимическим механизмом действия. Хотя кловоксамин так и не был зарегистрирован в качестве лекарственного средства, его создание послужило толчком для дальнейшего развития фармакологии ИОЗСН.

Первые представители ИОЗСН, которые затем стали широко использоваться в клинической практике, — венлафаксин, милнаципран и дулоксетин — появились в результате целенаправленных исследований, проводившихся фармацевтическими компаниями. 80-е гг. XX в. отмечены активными поисками соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, но лишенных способности воздействовать на различные подтипы нейрорецепторов. Такой поиск во многом определяла точка зрения известного нидерландского психиатра Н. van Praag [3] о том, что ИОЗСН могут быть более эффективными, чем антидепрессанты, влияющие на один из подтипов моноаминергической системы. Она обосновывалась тем, что одновременное воздействие на обратный захват серотонина и норадреналина будет способствовать более обширному влиянию на патогенетические механизмы депрессии, чем воздействие на обратный захват только моноамина. Таким образом, в тот период две теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 г. американским психиатром J. Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 г. советским

психофармакологом И.П. Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в одну моноаминергическую теорию. Предполагалось, что терапия ИОЗСН будет так же эффективна, как терапия трициклическими антидепрессантами — ТЦА (за счет влияния на обратный захват двух моноаминов), и так же хорошо переноситься, как лечение СИОЗС (благодаря отсутствию прямого воздействия на различные нейрорецепторы). Это предположение представлялось важным, поскольку в то время уже распространялось мнение о том, что СИОЗС менее эффективны, чем ТЦА (особенно при тяжелых депрессиях), хотя переносятся гораздо лучше. Сочетание в механизме нейрохимической активности ИОЗСН одновременного влияния на серотонинергическую и норадреналинергическую системы (в отличие от антидепрессантов, влияющих только на одну из них) и отсутствие прямого воздействия на моноаминергические нейромедиаторные системы (в отличие от ТЦА и некоторых других антидепрессантов, наделенных таким эффектом) определило то, что в конце 90-х гг. XX в. — начале XXI в. в классификациях психотропных средств ИОЗСН стали обозначать как антидепрессанты самого нового поколения, или «двойного» нейрохимического действия.

В 80-е гг. XX в. примерно одновременно американская фармацевтическая компания Wyeth и французская Pierre Fabre создали средства Wy-45,030 и F2207. Результаты первых экспериментальных исследований их нейрохимической активности и клинического действия были представлены в 1984–1985 гг. в периодической печати и на ежегодных собраниях авторитетных научных сообществ. Они свидетельствовали о том, что Wy-45,030 и F2207 ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина и проявляют антидепрессивную активность. Вскоре Wy-45,030 и F2207 получили названия «венлафаксин» и «милнаципран». В первой половине 90-х гг. появились сообщения о новом экспериментальном соединении LY248686, созданном американской фармацевтической компанией Eli Lilly [4]. В условиях эксперимента было установлено, что оно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина [4]. LY248686 сразу стали рассматривать как потенциальный антидепрессант [4], получивший затем название «дулоксетин».

Прежде чем остановиться на изучении эффектов венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, фармацевтические компании исследовали свойства многих экспериментальных соединений. Так, в 80-е гг. XX в. изучались эффекты Wy-45,881 (Wyeth), созданию милнаципрана предшествовали исследования активности ряда дериватов циклопропана (Pierre Fabre). В качестве возможных антидепрессантов, ингибирующих обратный захват моноаминов, рассматривались McN-5558, McN-5652-Z, тетрагидропиридин и другие экспериментальные соединения. В конце 80-х гг. до создания дулоксетина изучались эффекты соединения LY227942 — рацемической смеси двух энантиомеров (Eli Lilly) [4]. Оказалось, что правовращающий энантиомер LY248686 обладает несколько большей потенциальностью к переносчикам моноаминов, чем левовращающий LY248685 [4]. Поэтому LY248686 посчитали более перспективным, и на его основе был создан антидепрессант дулоксетин, а LY248685 тщательно изучать не стали.

В тот период Wyeth и Pierre Fabre не озадачились решением вопроса о рациональности выделения наиболее нейрохимически активных оптических изомеров соедине-

ний Wy-45,030 и F2207, и венлафаксин и милнаципран были введены в практику в виде рацемических смесей их правовращающих (Wy-45,651, F2696) и левовращающих (Wy-45,655, F2695) стереоизомеров.

В 80–90-е гг. XX в. к группе ИОЗСН, кроме кловоксamina, венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, часто относили сибутрамин. Первые сообщения о нем как о новом антидепрессанте (экспериментальное название — BTS-54524) были опубликованы английской фармацевтической компанией Boots во второй половине 80-х гг. Сразу было показано, что клинические эффекты сибутрамина реализуются благодаря ингибированию обратного захвата серотонина и норадреналина (и дофамина — слабо). В дальнейшем было установлено, что эффекты сибутрамина отчасти развиваются в результате нейрохимической активности его основных метаболитов — BTS-54505 и BTS-54354 [5]. В начале 90-х гг. появились данные о значительной потере массы тела у больных ожирением, применявших сибутрамин, и внимание исследователей сосредоточилось на изучении этого терапевтического эффекта, а интерес к антидепрессивному действию сибутрамина угас. В 1997 г. в США и в 1999 г. в Европе сибутрамин был зарегистрирован в качестве средства, снижающего массу тела. Однако в 2010–2011 гг. из-за развития у некоторых больных сердечно-сосудистых осложнений его использование было запрещено. Тем не менее изучение эффектов сибутрамина продолжается, а в номенклатуре лекарственных средств он по-прежнему относится к группе ИОЗСН.

Оценка эффективности терапии депрессии в клинических испытаниях

Результаты клинических испытаний венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина показали, что они обладают антидепрессивным эффектом, хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), проведенных в 80–90-е гг. прошлого века, было установлено, что терапия венлафаксином и милнаципраном в большей степени, чем плацебо, ослабляет симптомы депрессии. Такие же данные были получены при испытаниях дулоксетина во второй половине 90-х гг. — начале первого десятилетия XXI в. Интересно, что в клинических испытаниях был показан дозозависимый эффект милнаципрана: с повышением дозы с 50 до 200 мг/сут его эффективность возрастает [6]. Оказалось, что эффективность милнаципрана в дозе 50 мг/сут не отличается от таковой плацебо, и лишь его применение в дозе ≥ 100 мг/сут сопровождается развитием клинически значимого эффекта. Этот факт отчасти объясняет возникшие разногласия в оценке степени выраженности антидепрессивного действия милнаципрана.

В большинстве клинических испытаний были получены данные о сопоставимой эффективности ИОЗСН и ТЦА и лучшей переносимости ИОЗСН. Однако результаты некоторых исследований все же свидетельствовали о том, что эффективность ИОЗСН ниже, чем ТЦА (в некоторых исследованиях это было связано с использованием низких доз ИОЗСН). Наиболее ярко это проявилось при оценке действия милнаципрана. Например, по данным E. Leinonen и соавт. [7], милнаципран в дозе 200 мг/сут менее эффективен, чем кломипрамин в дозе 150 мг/сут. Результаты двух других исследований показали, что милнаципран в дозе 50 мг/сут

не столь эффективен, как амитриптилин в дозе 150 мг/сут [6, 8]. Еще в одном исследовании установлено, что такая же выраженность терапевтического эффекта, которая наблюдается при применении амитриптилина в дозе 150 мг/сут, достигается и при использовании милнаципрана, но только в дозе 200 мг/сут [6].

В клинических испытаниях при сравнении эффективности ИОЗСН и СИОЗС были получены противоречивые данные. Так, результаты одного исследования свидетельствовали о равной эффективности милнаципрана в дозе 300 мг/сут и флувоксамина в дозе 200 мг/сут [9]. В другой работе было установлено, что эффективность милнаципрана в дозе 100 мг/сут ниже таковой флуоксетина в дозе 20 мг/сут [10]. Результаты метаанализа, опубликованные за год до введения милнаципрана в клиническую практику, показали, что этот ИОЗСН в дозе 100 мг/сут более эффективен, чем флуоксетин в дозе 20 мг/сут и флувоксамин в дозе 200 мг/сут [11]. Несмотря на противоречивость оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС, результаты всех исследований свидетельствовали о том, что ИОЗСН переносятся так же хорошо, как и СИОЗС.

Таким образом, к моменту начала использования в клинической практике первых ИОЗСН результаты сравнения эффективности этих антидепрессантов и ТЦА или СИОЗС были скудными и противоречивыми. В 1998 г. в обзоре, посвященном милнаципрану, высказывалось мнение, что, несмотря на появление новых поколений антидепрессантов (в том числе ИОЗСН), ТЦА все еще остаются средствами первого ряда при лечении депрессии [12]. При противопоказаниях к их применению рекомендовалось использовать антидепрессанты других групп с хорошо «задокументированными» эффективностью и переносимостью, к которым, по мнению авторов, ИОЗСН (на тот момент) не относились.

Регистрация государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка и введение ограничений для использования

На основании данных, полученных в клинических испытаниях, в 1993 г. венлафаксин был зарегистрирован в качестве антидепрессанта государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США. Милнаципран стал применяться для лечения депрессии в Западной Европе в 1997 г. [13]. Его использование в качестве антидепрессанта в США одобрено не было. Дулоксетин был официально разрешен для лечения депрессии в Западной Европе и США в 2004 г. Постепенно ИОЗСН начали завоевывать фармацевтические рынки других регионов. В 2006 г. милнаципран применялся уже в 34 странах. В 2009 г. он был зарегистрирован в США, но не как антидепрессант, а как средство для лечения фибромиалгии. В таком же качестве он стал использоваться в Австралии [14].

В настоящее время в России группа ИОЗСН представлена тремя антидепрессантами – венлафаксином, милнаципраном и дулоксетином. К сожалению, отечественные специалисты смогли познакомиться с клиническими эффектами ИОЗСН позже (особенно в случае венлафаксина), чем психиатры Западной Европы и США. Первым ИОЗСН, доступным для использования в нашей стране, стал оригинальный препарат милнаципрана, производимый Pierre Fabre. Он был зарегистрирован в России в 2000 г. Тогда же коллектив сотрудников НМИЦ психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского, Научного центра психического здоровья, Московского НИИ психиатрии и кафедры психиатрии с курсом психофармакологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова представил результаты первого открытого исследования эффективности милнаципрана при лечении депрессии в России [15, 16].

Путь венлафаксина в России был более тернистым. Он стал применяться только в 2005 г. в виде генерика, производимого венгерской фармацевтической компанией Egis [17]. Годом позже отечественные специалисты начали использовать генерический препарат венлафаксина ирландской фармацевтической компании Actavis [18]. Первое мультицентровое исследование эффективности венлафаксина было проведено в России в 2006 г., в нем участвовали исследователи из 21 психиатрического учреждения [19].

Оригинальный препарат дулоксетина был разрешен для применения в России одновременно с одобрением его применения в Западной Европе и США – в 2004 г. Одно из первых отечественных исследований эффективности дулоксетина при депрессии было проведено в Московском НИИ психиатрии профессором О.П. Вертоградовой и научным сотрудником О.В. Моисеевой в 2006–2009 гг. [20].

После начала использования ИОЗСН в клинической практике произошел еще ряд событий, связанных с официальным ограничением широкого применения некоторых представителей этой группы. К началу XXI в. стало известно, что использование венлафаксина у некоторых больных сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии (АГ) и аритмий [21]. В связи с этим в середине первого десятилетия XXI в. органы-регуляторы фармацевтического рынка некоторых стран, в частности Великобритании, внесли изменения в инструкцию по применению венлафаксина, обозначив, что терапия этим препаратом противопоказана пациентам с гипертонической болезнью, заболеваниями сердца и электролитными нарушениями [22]. Однако уже через несколько лет, после более тщательного изучения связи между приемом венлафаксина и развитием сердечно-сосудистых осложнений, эти ограничения были смягчены. Среди противопоказаний к использованию венлафаксина остались только неконтролируемая АГ и высокий риск развития аритмий [22]. В начале XXI в. активно обсуждалась проблема высокой летальности, связанной с передозировкой венлафаксина [21].

К концу первого десятилетия XXI в. были получены доказательства того, что риск развития смертельно опасных последствий при применении венлафаксина не так высок, как предполагали ранее [22, 23]. Несмотря на это, в некоторых странах, в частности в Великобритании, венлафаксин является всего лишь антидепрессантом второго ряда. Его применение было рекомендовано при неэффективности, как считалось, более безопасных средств (прежде всего СИОЗС). В некоторых локальных клинических рекомендациях, например в Новой Зеландии, венлафаксин и вовсе был отнесен к антидепрессантам третьего ряда [21, 24, 25].

В начале XXI в. был введен ряд ограничений для широкого использования ИОЗСН из-за появления данных о повышенном риске суицида при такой терапии. Впрочем, обсуждение этой проблемы не стало уникальным для ИОЗСН, поскольку в различные периоды эта дискуссия коснулась представителей многих других групп антидепрес-

сантов (например, СИОЗС). В августе 2003 г. Wyeth предупредила, что лечение венлафаксином детей и подростков младше 18 лет чаще усиливает суицидальные мысли и враждебность по сравнению с плацебо. В 2004 г. о такой взаимосвязи сообщили органы-регуляторы фармацевтического рынка, например Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В 2006 г. это предупреждение было распространено на больных в возрасте 18–26 лет. Во второй половине первого десятилетия XXI в. появились данные о том, что взрослые больные депрессией, лечившиеся венлафаксином, чаще предпринимали попытку суицида, чем пациенты, принимавшие СИОЗС [26, 27]. Однако исследователи отметили, что такая закономерность могла быть связана с тем, что психическое состояние этих больных изначально было более тяжелым, чем пациентов, которые принимали СИОЗС [26, 27]. В исследованиях последующих лет не выявлено связи между повышенным риском суицида и применением венлафаксина у взрослых, а, напротив, показано ослабление проявлений суицидального поведения по мере нивелирования симптомов депрессии.

История изучения риска суицидального поведения при применении милнаципрана и дулоксетина менее богата событиями. В 2009 г. в одном из зарубежных изданий А.С. Аведисова и другие сотрудники НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского опубликовали результаты первого исследования зависимости между риском суицидального поведения и применением милнаципрана [28]. Авторы не выявили повышения риска суицида при лечении этим ИОЗСН, а, напротив, показали, что по мере развития антидепрессивного эффекта происходит ослабление проявлений суицидального поведения. Результаты этого российского исследования вскоре получили международное признание [29]. В метаанализе РКИ, посвященных изучению клинических эффектов дулоксетина, также не выявлено связи между его приемом и повышением риска суицида [30].

Изучение эффективности терапии депрессии на постмаркетинговом этапе

После начала использования ИОЗСН в клинической практике продолжалось изучение особенностей их клинического действия. Проводились новые РКИ, их результаты, наряду с прежними данными, анализировались в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры), публиковались аналитические обзоры. В это время широко распространилось мнение, что применение ИОЗСН так же эффективно, как и ТЦА. Данные сравнения эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС были более противоречивыми. В большей части обобщающих статистических исследований было показано, что по эффективности ИОЗСН превосходят СИОЗС. Однако результаты некоторых обобщающих статистических исследований свидетельствовали о том, что лечение ИОЗСН и СИОЗС оказывает одинаковое действие [31, 32]. Эти данные фактически развенчивали гипотезу о том, что антидепрессанты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем, априорно должны быть более эффективны, чем антидепрессанты, влияющие на одну нейромедиаторную систему.

Анализ исторических данных свидетельствует не только о противоречивости сравнительных оценок эффективности ИОЗСН и СИОЗС, но и о бурной дискуссии, разгорев-

шейся по этому вопросу, что ярко иллюстрирует проблему заинтересованности фармацевтических компаний в получении необходимых им результатов. В 2001 г. British Journal Psychiatry опубликовал результаты метаанализа, которые показали большую эффективность (по частоте достижения состояния ремиссии) венлафаксина (в дозе >75 мг/сут), чем СИОЗС [33]. Все РКИ, включенные в него, были проведены при поддержке Wyeth. В 2004 г. в этом же издании появился критический комментарий специалиста из калифорнийского университета Н. Kavirajan [34]. Автор, отмечая, что результаты метаанализа получили широкую известность, доказывал, что их нельзя считать корректными из-за методических недочетов, допущенных при его проведении. В 2006 г. данные метаанализа, проведенного при поддержке датской фармацевтической компании Lundbeck, продемонстрировали, что применение самого последнего представителя СИОЗС — эсциталопрама — так же эффективно (степень ослабления депрессивной симптоматики, частота достижения уровня «респонса» и состояния ремиссии), как и использование венлафаксина [35]. Примечательно, что в начале XXI в. в ходе опроса большинство французских психиатров-практиков высказали мнение о том, что эффективность венлафаксина и милнаципрана (в рекомендованных для использования дозах) ниже, чем ТЦА и некоторых СИОЗС [36]. В 2013 г. известный американский психофармаколог S. Stahl в одном из последних изданий руководства по психофармакологии указал на противоречивость сравнительных оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС.

Описанные разногласия могли бы быть разрешены (как это иногда происходит) с помощью оценки эффективности терапии ИОЗСН и терапии ТЦА или СИОЗС в независимых (как принято считать) систематических Кокрейновских обзорах. Результаты таких обзоров, посвященных сравнению милнаципрана, дулоксетина с СИОЗС или ТЦА при купирующей терапии депрессии, были представлены в 2009 и 2012 гг. Их авторы пришли к заключению, что на момент подведения итогов не существовало убедительных доказательств того, что по эффективности терапия милнаципраном или дулоксетином «превосходит, уступает или аналогична» терапии другими антидепрессантами. Также авторы сделали вывод, что многие исследования были проведены при финансовой поддержке компаний — производителей ИОЗСН [13, 37]. При анализе эффективности милнаципрана авторы обзора [13] обратили особое внимание на финансовую поддержку, которая была оказана при проведении некоторых метаанализов компанией-производителем [38]. Примечательно, что авторы другого систематического обзора не смогли отобрать для анализа ни одного качественного РКИ, сравнивающего эффективность терапии дулоксетином с таковой ТЦА. Результаты обзора, посвященного сравнению эффективности венлафаксина и СИОЗС, до сих пор не представлены, хотя в 2007 г. был опубликован протокол такого обобщающего статистического исследования [39].

Различия в оценках эффективности ИОЗСН и других антидепрессантов объясняются разными причинами, в частности использованием в РКИ разных методик, разных доз антидепрессантов. В связи с этим показателен спор об эффективности разных доз милнаципрана, описанный в 2005 г. М.Ю. Дробизевым [36]: терапия милнаципраном в дозе до 100 мг/сут хорошо переносится, но ее эффективность сравнительно невысока, при использовании дозы >100 мг/сут

эффективность лечения значительно возрастает, но ухудшается его переносимость. Высказывалось мнение, что при тяжелых депрессиях сравниться по эффективности с ТЦА может только терапия высокими дозами милнаципрана. В некоторых исследованиях даже изучалась эффективность использования милнаципрана в дозах, значительно превышающих максимально рекомендованные (для формы немедленного высвобождения — 375 мг/сут, для формы замедленного высвобождения — 225 мг/сут) — 400–600 мг/сут. В связи с этим примечательно, что в инструкциях по применению некоторые компании-производители, вольно или невольно, но не приводят максимально допустимую суточную дозу милнаципрана, а указывают, что его «средняя доза составляет 100 мг/сут».

Попытки разграничения показаний при лечении депрессии и появление представления о недостаточной эффективности терапии

После одобрения использования ИОЗСН в клинической практике предпринимались попытки разграничить показания для их применения при лечении депрессии посредством определения особенностей профиля их антидепрессивной, нейрохимической и фармакокинетической активности. Например, в первом десятилетии XXI в. некоторые российские исследователи указывали на возможность отнесения милнаципрана к стимулирующим, венлафаксина к сбалансированным, а дулоксетина к седативным антидепрессантам [36]. Несмотря на подтверждение этих данных в новых обсервационных исследованиях (например, в 2015 г. Г.П. Пантелева и другие сотрудники Научного центра психического здоровья продемонстрировали сбалансированность действия венлафаксина) [40], их пока нельзя считать высоконадежными с точки зрения доказательной медицины.

В основе другого подхода к дифференцированному применению ИОЗСН лежит представление о различии их сродства к белкам — переносчикам серотонина и норадреналина. В первом десятилетии XXI в. было выдвинуто предположение о целесообразности применения ИОЗСН с высоким сродством к белку — переносчику норадреналина (милнаципран) при депрессиях, в клинической картине которых ярко проявляются симптомы, связанные, по некоторым данным, с гипofункцией норадреналинергической системы (ослабление внимания, снижение памяти, моторная заторможенность), а ИОЗСН с более высоким сродством к белку-переносчику серотонина (венлафаксин, дулоксетин) при депрессиях с преобладанием симптомов, развитие которых объясняется гипofункцией серотонинергической системы (тревога, нарушение аппетита, навязчивости). Рациональность такого дифференцированного выбора терапии разными ИОЗСН основывалась на теории, выдвинутой во второй половине 90-х гг. XX в. исследователями из Великобритании D. Nealy и T. McMonagle [41], которые опирались на более ранние работы известного американского психиатра C.R. Cloninger [42] и H. van Praag [43]. D. Nealy и T. McMonagle предположили, что различные симптомы депрессии ассоциированы с нарушениями в разных звеньях моноаминергической системы — серотониновом, норадреналиновом или дофаминовом [41]. В первом десятилетии XXI в. представления о взаимосвязи разных симптомов, входящих в состав депрессивного синдрома, с нарушениями в

различных подтипах моноаминергической системы были еще раз систематизированы. Такая систематизация, представленная, например, профессором из Великобритании D. Nutt [44], способствовала дальнейшему развитию гипотезы о зависимости индивидуальной эффективности разных ИОЗСН от особенностей их нейрохимической активности, что нашло подтверждение в том числе при изучении клинических эффектов нового ИОЗСН с выраженной норадреналинергической активностью левомилнаципрана [14].

Несмотря на существование данных об особенностях антидепрессивного действия разных ИОЗСН, в XX в. — первом десятилетии XXI в. так и не было решено, различаются ли они по силе общего антидепрессивного эффекта. В 2009 г. американский профессор R. Shelton указывал на фактическое отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН. Примечательно, что подобная ситуация была характерна не только для ИОЗСН, но и для других психотропных средств одной группы. О причинах этого явления можно только догадываться. Возможно, объяснение кроется в сознательном устранивании фармацевтических компаний от проведения подобного сравнения. Во втором десятилетии XXI в. отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН, отчасти было компенсировано. В 2010 г. были представлены данные о сопоставимости результатов лечения венлафаксином и милнаципраном, полученные в двух сравнительных исследованиях их эффективности [45, 46]. Однако в дальнейшем, судя по данным Pubmed, прямых сравнительных исследований эффективности разных ИОЗСН при лечении депрессии больше не проводилось.

Накопленный к настоящему времени опыт использования ИОЗСН показал, что, к сожалению, их создание не привело к революционному прорыву в лечении депрессии. Довольно быстро стало очевидным, что у части больных, несмотря на хорошую переносимость, ИОЗСН недостаточно эффективны. Например, в начале XXI в. приводились данные о низкой эффективности милнаципрана у трети больных депрессией и предпринимались попытки улучшения результатов лечения ИОЗСН с помощью их сочетания с другими лекарственными средствами — миртазапином (такую комбинацию некоторые исследователи образно называют «калифорнийское ракетное топливо»), ингибиторами обратного захвата норадреналина и дофамина, атипичными нейрорептиками, солями лития, пиндололом и др. Отчасти недостаточная эффективность терапии ИОЗСН привела к тому, что в надежде на ее повышение исследователи начали поиск новых моноаминергических антидепрессантов, в том числе «тройного» действия.

Создание новых ИОЗСН

В настоящее время в России используется всего три ИОЗСН (венлафаксин, милнаципран и дулоксетин), поэтому среди отечественных психиатров распространено представление о сравнительной малочисленности этой группы антидепрессантов. Однако в зарубежной клинической практике применяются новые ИОЗСН.

Активное изучение фармакокинетики венлафаксина привело к тому, что в конце XX в. исследователями из компании Wyeth (M. Husbands и др.) были открыты его метаболиты [47]. При изучении их нейрохимической активности

было установлено, что основным метаболит венлафаксина (О-дезметилвенлафаксин) схож с родительской молекулой по силе влияния на обратный захват серотонина и норадреналина. Это соединение получило экспериментальное название Wy-45,233 [48]. Использование активного метаболита венлафаксина позволяло: 1) снизить риск фармакокинетического лекарственного взаимодействия, в том числе потому, что дезметилвенлафаксин не подвергается метаболизму в печени и слабо ингибирует ферменты системы цитохрома P450; 2) сделать более удобным, чем при применении венлафаксина, индивидуальный подбор дозы (из-за отсутствия образования активных метаболитов и более быстрого достижения равновесной концентрации). Положительные результаты исследований нейрохимической активности, фармакокинетики и клинических эффектов дезметилвенлафаксина послужили основанием для его одобрения (международное название «дезвенлафаксин») в 2008 г. в США, а годом позже и в Канаде для лечения депрессии (сразу была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки). Деэвенлафаксин стал третьим представителем ИОЗСН, разрешенным для применения в Северной Америке. В настоящее время препарат используется более чем в 30 странах. Данные метаанализа, представленные в 2017 г. канадскими психиатрами, показали, что эффективность дезвенлафаксина и венлафаксина сопоставима [49]. Wyeth подала заявку на регистрацию дезвенлафаксина в Европе. Однако его применение в Европейском Союзе не одобрено, поскольку соотношение «польза/риск» было оценено европейскими экспертами как неблагоприятное. Основная полемика разгорелась вокруг оптимального дозирования дезвенлафаксина [50]: в дозах от 100 до 400 мг/сут препарат был эффективен, но вызывал развитие выраженных неспецифических побочных реакций (например, тошноты), а в дозах от 50 до 100 мг/сут переносился хорошо, но эффективность была неотчетливой и подтверждалась не во всех РКИ. Несмотря на эти данные, в настоящее время в США используются несколько форм дезвенлафаксина для перорального приема. Во втором десятилетии XXI в. были предприняты попытки химической модификации молекулы дезвенлафаксина для создания пролекарства с целью повышения липофильности, а значит, и биодоступности и силы влияния на нейрохимические процессы в головном мозге.

В начале XXI в. Pierre Fabre приступила к экспериментальному изучению эффектов левомилнаципрана, считая его энантиомером милнаципрана с наибольшей нейрохимической активностью (исследователи ссылались на «неопубликованные исторические данные») [14]. Эти «исторические данные» были подтверждены результатами новых исследований, проведенных Pierre Fabre [14]. Совместно с американской фармацевтической компанией Forest Laboratories (которой принадлежали права на товарный знак милнаципрана, используемого в США для лечения фибромиалгии) Pierre Fabre приступила к клиническим испытаниям левомилнаципрана. Была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки. В большинстве первых РКИ (в том числе III фазы клинических испытаний) различных доз левомилнаципрана, проведенных в Европе и США в 2006–2012 гг., показаны его высокая эффективность и хорошая переносимость при депрессии по сравнению с плацебо, хотя в некоторых РКИ таких различий не выявлено. Левомилнаципран был зарегистрирован в

качестве антидепрессанта в США в 2013 г. и в Канаде в 2015 г. (в настоящее время в Канаде он рассматривается в качестве препарата второго ряда из-за отсутствия данных об эффективности при предотвращении рецидивов депрессии), но не был разрешен для применения в Европе. После этих событий Pierre Fabre, Forest Laboratories и Allergan (дистрибьютор левомилнаципрана) поддержали выполнение систематических обзоров, метаанализов и *post hoc*-анализов. Их результаты подтвердили эффективность левомилнаципрана при депрессии. В настоящее время зарубежные исследователи уделяют левомилнаципрану столь же пристальное внимание, как и антидепрессантам других нейрохимических групп, введенных в практику в последние 5 лет (например, виландон и вортиоксетин).

Наряду с созданием дезвенлафаксина и левомилнаципрана, являющихся метаболитом и стереоизомером известных до этого антидепрессантов, предпринимались попытки синтеза совершенно новых ИОЗСН. В 2001 г. сотрудники французской фармацевтической компании Servier опубликовали результаты исследования эффектов новой молекулы «двойного» действия S33005, которая оказалась более нейрохимически активной, чем венлафаксин и кломипрамин. В 2007 г. исследователи из Университета Осло синтезировали производные милнаципрана, некоторые из них одновременно активно блокировали обратный захват трех нейромедиаторов — серотонина, норадреналина и дофамина. Тогда же соединения, близкие по химической структуре к милнаципрану, но в большей степени блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, были получены американской фармацевтической компанией Neurocrine Bioscience.

Одновременно с созданием новых ИОЗСН (дезвенлафаксин, левомилнаципран, экспериментальные средства) и соединений, близких к ИОЗСН по химической структуре, но обладающих другими нейрохимическими свойствами (блокада NMDA-рецепторов), проводился поиск их новых лекарственных форм. В 90-е гг. XX в. Wyeth зарегистрировала пролонгированную пероральную форму венлафаксина, разработанную для снижения частоты приема этого антидепрессанта и ослабления выраженности неспецифических побочных эффектов терапии. В 1997 г. препарат был одобрен в США. Венлафаксин пролонгированного действия был разрешен для применения в Европе. Некоторые исследователи указывали, что пролонгированная форма венлафаксина, предложенная Wyeth, имела недостатки. Поэтому поиск возможностей для создания новых пероральных пролонгированных форм венлафаксина продолжается. Во втором десятилетии XXI в. предпринимались попытки синтеза пролонгированных пероральных форм милнаципрана и новых пролонгированных форм дезвенлафаксина. Активно изучались эффективность и переносимость терапии венлафаксином и милнаципраном при альтернативных непероральных способах их введения, в том числе для улучшения биодоступности.

Заключение

Современная психиатрия располагает большим арсеналом антидепрессантов, различающихся по нейрохимической и клинической активности. ИОЗСН заняли среди них прочное положение и в настоящее время очень популярны при лечении депрессии. Экспериментальное исследование

Таблица 2. Этапы создания отдельных антидепрессантов из группы ИОЗСН, использующихся в клинической практике

Антидепрессант, страна и компания-создатель	Год первых упоминаний в научной периодической печати	Год начала применения в Европе	Год начала применения в США	Год начала применения в России
Венлафаксин, США, Wyeth	1985	1993	1993	2005
Милнаципран, Франция, Pierre Fabre	1985	1997	2009 ¹	2000
Дулоксетин, США, Eli Lilly	1993	2004	2004	2004
Дезвенлафаксин, США, Wyeth	1991	Не разрешен	2008	Не разрешен
Левомилнаципран, Франция и США, Pierre Fabre и Forest Laboratories	2010	Не разрешен	2013	Не разрешен

¹Разрешен только для лечения фибромиалгии.

дование эффектов этой группы антидепрессантов продолжается три десятилетия, а применение их в клинической практике — 25 лет. В процессе создания ИОЗСН стоит отметить ряд важных периодов: теоретическое обоснование для разработки антидепрессантов «двойного» действия, синтез и быстрое введение в практику их первых представителей и появление надежды на достижение новых результатов в терапии депрессии, неоднозначность оценок эффективности лечения на постмаркетинговом этапе исследований. Вместе с тем при оценке клинических эффектов и одобрении препаратов для применения региональными (Европа или Северная Америка) органами — регуляторами фармацевтического рынка отчетливо проявился конфликт интересов.

Выводы, которые были сделаны из истории изучения эффектов ИОЗСН, отчасти стимулировали исследователей к созданию нового поколения антидепрессантов «тройного» действия, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина и не влияющих на другие нейромедиаторные системы. Хотя в России в настоящее время используется всего три ИОЗСН, анализ показывает, что эта группа антидепрессантов более многочисленна (табл. 2). К сожалению, в нашей стране не создано ни одного антидепрессанта из группы ИОЗСН, впрочем, как и представителей психотропных средств других групп, которые появились в клинической практике в последние десятилетия за рубежом. Остается надеяться, что такие возможности появятся у отечественных психофармакологов в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claassen V, Boschman TA, Dhasmana KM, et al. Pharmacology of clovoxamine, a new non-tricyclic antidepressant. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(10):1756-66.
2. De Bree H. Gas chromatographic determination of clovoxamine (DU 23811) in plasma. Unpublished Report no. 56630/30 Philips-Duphar B.V. 1976 b.
3. Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull*. 1984 Summer;20(3):599-602.
4. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, et al. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993 Jan;8(1):23-33.
5. Scott G, Luscombe GP, Mason R. The effects of BTS 54,505, a metabolite of sibutramine, on monoamine and excitatory amino acid-evoked responses in the rat dorsolateral geniculate nucleus in vivo. *Br J Pharmacol*. 1994 Jan;111(1):97-102.
6. Von Frenckell R, Ansseau M, Serre C, Sutet P. Pooling two controlled comparisons of milnacipran (F2207) and amitriptyline in endogenous inpatients. A new approach in dose ranging studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990 Jan;5(1):49-56.
7. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, et al. Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Dec;96(6):497-504.
8. Ansseau M, von Frenckell R, Mertens C, et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;98(2):163-8.
9. Ansseau M, Von Frenckell R, Geard MA, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991 May;1(2):113-21.
10. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb;114(1):131-7.
11. Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996 Sep;11 Suppl 4:41-6.
12. Milnacipran: new preparation. Tricyclics remain first-line antidepressants. *Prescrire Int*. 1998 Apr;7(34):51-3.
13. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006529. doi: 10.1002/14651858.CD006529.pub2.
14. Auclair AL, Martel JC, Assie MB, et al. Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: profile in vitro and in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology*. 2013 Jul;70:338-47. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.024. Epub 2013 Mar 13.
15. Аведисова АС, Александровский ЮА, Ильина НА и др. Иксел (милнаципран): обобщенные результаты клинического изучения селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в России. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000;2(4):111-4. [Avedisova AS, Aleksandrovskii YuA, Il'ina NA, et al. Ixel (milnacipran): summarized the results of a clinical study of a selective reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine (CISSN) in Russia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(4):111-4. (In Russ.)].
16. Музыченко АП, Морозов ПВ, Каргальцев ДА, Цыпин ДЛ. Иксел в клинической практике. Психиатрия и психофармакотера-

- пия. 2000;2(3):81-5. [Muzychenko AP, Morozov PV, Kargal'tsev DA, Tsypin DL. Ixel in clinical practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(3):81-5. (In Russ.)].
17. Аведисова АС. Веллафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(2):33-8. [Avedisova AS. Venlafaxine (velaxin): the results of international studies of antidepressant of III generation. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(2):33-8. (In Russ.)].
18. Иванов МВ, Банщикова ФР, Кильдеев ВВ. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(6):24-7. [Ivanov MV, Banchchikov FR, Kil'deev VV. Experience of application efelone in the treatment of anxiety and depressive disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(6):24-7. (In Russ.)].
19. Краснов ВН, Крюков ВВ. Велаксин® (веллафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(4):29-32. [Krasnov VN, Kryukov VV. Velaxin (venlafaxin) in modern depression therapy: results of the first Russian multicenter efficacy and safety study. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(4):29-32. (In Russ.)].
20. Вертоградова ОП, Моисейчева ОВ. Особенности динамики депрессии при лечении симбалтой. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(4):42-6. [Vertogradova OP, Moiseicheva OV. Features of the dynamics of depression in the treatment with simbalta. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2009;19(4):42-6. (In Russ.)].
21. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2):192-7. Epub 2007 Feb 12.
22. Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c249. doi: 10.1136/bmj.c249.
23. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):572-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03382.x. Epub 2009 Feb 2.
24. Taylor D, Lenox-Smith A, Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Jun;3(3):151-61. doi: 10.1177/2045125312472890.
25. Lessing C, Ashton T, Davis P. An Evaluation of health service impacts consequent to switching from brand to generic venlafaxine in New Zealand under conditions of price neutrality. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):646-54. doi: 10.1016/j.jval.2015.02.020. Epub 2015 Jul 22.
26. Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007 Feb 3;334(7587):242. Epub 2006 Dec 12.
27. Chan AN, Gunja N, Ryan CJ. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *J Med Toxicol*. 2010 Jun;6(2):116-21. doi: 10.1007/s13181-010-0013-x.
28. Avedisova A, Borodin V, Zakharova K, Aldushin A. Effect of milnacipran on suicidality in patients with mild to moderate depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:415-20. Epub 2009 Aug 20.
29. Courtet P. Suicidality: risk factors and the effects of antidepressants. The example of parallel reduction of suicidality and other depressive symptoms during treatment with the SNRI, milnacipran. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Sep 7;6:3-8. doi: 10.2147/NDT.S11774.
30. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):587-94.
31. Delini-Stula A. Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Hum Psychopharmacol*. 2000 Jun;15(4):255-260.
32. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;17(1):32-6. Epub 2006 Jun 8.
33. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001 Mar;178:234-41.
34. Kavirajan H. Venlafaxine and SSRI remission data revisited. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:452-3.
35. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 Mar;31(2):122-31.
36. Дробизhev МЮ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;7(4):217-23. [Drobizhev MYu. Selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. More differences than similarities. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(4):217-23. (In Russ.)].
37. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
38. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Mar;12(2):99-108.
39. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, et al. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2). pii: CD006530.
40. Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клиническое действие, переносимость и персонализированные показания к назначению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):43-51. [Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Yumatova PE. Treatment of endogenous depression with venlafaxine: clinical effect, tolerability and personalized indications. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):43-51. (In Russ.)].
41. Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4 Suppl):S25-31.
42. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*. 1986 Autumn;4(3):167-226.
43. Van Praag H. Make-believes in psychiatry or the perils of progress (1st edition). New York: Brunner/Mazel Publishers; 1992. 320 p.
44. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
45. Olie JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Apr 7;6:71-9.
46. Mansuy L. Antidepressant therapy with milnacipran and venlafaxine. *Neuropsychiatric Disease Treatment*. 2010;6(Suppl 1):17-22.
47. Wang CP, Howell SR, Scatina J, Sisenwine SF. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine. *Chirality*. 1992;4(2):84-90.
48. Muth FA, Moyer JA, Haskins JT, et al. Biochemical, neurophysiological and behavioral effects of WY 45, 233, its enantiomers, and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res*. 1991;23:191-9.
49. Poitras V, Visintini S. Desvenlafaxine versus venlafaxine for the treatment of adult patients with major depressive disorder: a review of the comparative clinical and cost-effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
50. Lourenco MT, Kennedy SH. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:127-36. Epub 2009 Apr 8.

Поступила 8.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

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

Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики

Статья посвящена самому частому варианту церебральной болезни мелких сосудов — спорадической церебральной неамилоидной микроангиопатии (СНАМА) в контексте острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. Освещены актуальные вопросы невропатологии и патогенеза заболевания. Представлены современные нейровизуализационные маркеры СНАМА с подробным обсуждением лакунарных инфарктов, церебральных микроинфарктов и микрокровоизлияний. Рассмотрены клинические проявления хронической формы заболевания, в том числе когнитивные нарушения. Освещена проблема дифференциальной диагностики СНАМА и церебральной амилоидной ангиопатии. Обсуждены современные возможности минимизации рисков и повышения эффективности лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: церебральная болезнь мелких сосудов; церебральная неамилоидная микроангиопатия; лакунарный инсульт; церебральный микроинфаркт; сосудистые когнитивные нарушения.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13–22.

Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

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

The paper is devoted to the most common variant of cerebral small-vessel disease P sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy (SCNAMA) in the context of acute and chronic cerebral circulatory disorders. It highlights the topical issues of neuropathology and pathogenesis of the disease. The paper presents the current neuroimaging markers of SCNAMA with a detailed discussion of lacunar infarcts, cerebral microinfarctions, and microbleeds. It considers the clinical manifestations of the chronic form of the disease, including cognitive impairment. The problem in the differential diagnosis of SCNAMA and cerebral amyloid angiopathy is highlighted. The current possibilities of minimizing risks and improving the efficiency of treatment in this category of patients are discussed.

Keywords: cerebral small-vessel disease; cerebral non-amyloid microangiopathy; lacunar infarct; cerebral microinfarction; vascular cognitive impairment.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13–22.
DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22

Введение

«Церебральная болезнь мелких сосудов» (ЦБМС) — термин, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, и используемый для описания невропатологических, клинических и нейровизуализационных феноменов. ЦБМС является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и принимает участие в процессах старения, возникновения инсульта и деменции [1]. Современные достижения в понимании патогенеза ЦБМС основаны на клинко-патологических работах С.М. Fisher 1955–1973 гг. и связаны с активным развитием в последние годы метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3]. Трудности

изучения ЦБМС объясняются невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, частым практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике.

Основными проявлениями ЦБМС по данным МРТ служат лакунарные инфаркты (ЛИ), лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), расширение периваскулярных пространств (ПВП), церебральные микроинфаркты (ЦМИ), а также внутримозговые кровоизлияния (ВМК) и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [1].

С точки зрения патогенеза L. Pantoni [1, 2] классифицирует ЦБМС на 6 типов: 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА); 2) спорадическая и наследст-

венная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА); 3) наследственная ЦБМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена *COL4A1* и др.); 4) воспалительная и иммуноопосредованная ЦБМС; 5) венозный коллагеноз и 6) другие варианты.

Настоящая статья посвящена наиболее распространенному варианту ЦБМС — СНАМА, которая имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также воздействия других сердечно-сосудистых факторов риска [1].

Клиническое значение ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (КН), связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. ЦБМС является непосредственной причиной каждого 5-го инсульта, в 2 раза повышает риск развития мозговой катастрофы, сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и системного тромболизиса [2, 3]. В отечественной неврологии термин «церебральная болезнь мелких сосудов» пока используется редко, тогда как повсеместно применяются термины «хроническое цереброваскулярное заболевание» и «дисциркуляторная энцефалопатия». Данные термины являются синонимами и относятся к хронически протекающему сосудистому заболеванию головного мозга, проявляющемуся расстройством его функций [4]. В данном контексте ЦБМС представляет собой основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии.

Патогенез и невропатологические аспекты

Под мелкими сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, венолы и мелкие вены) размером от 5 мкм до 2 мм, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [1]. Мелкие артерии и артериолы делятся на две группы: 1) пенетрирующие кору головного мозга и кровоснабжающие серое вещество короткими ветвями («корковые» артерии) и подкорковое белое вещество длинными ветвями («медуллярные» артерии) и 2) отходящие от глубоких артериальных перфорантов на основании мозга и кровоснабжающие базальные ядра, зрительный бугор и структуры ствола головного мозга [1, 2]. Перфорирующие артериолы ветвятся по типу тополей [3]. Как поверхностные, так и глубокие артериолы представляют собой конечные ветви и имеют очень ограниченные коллатерали. Более того, глубокая и поверхностная системы перфорантов не соединяются, а лишь встречаются в пограничной зоне вокруг боковых желудочков [1]. Хотя патологические процессы, вовлекающие мелкие и крупные сосуды, значительно различаются, их объединяет воздействие сосудистых факторов риска, они могут влиять друг на друга и в сущности должны рассматриваться как составляющие континуума [1, 5]. Наши данные демонстрируют, что степень стеноза сонных артерий прямо коррелирует с суммарным значением шкалы ЦБМС (совокупность лакун, ГБВ, ПВП и ЦМК) [6].

СНАМА и ЦАА являются ведущими патологическими процессами в мелких церебральных сосудах. В отличие от ЦАА, при которой типично поражаются мелкие артерии и артериолы в коре и мягкой мозговой оболочке, при СНАМА

вовлекаются преимущественно мелкие перфорирующие артерии в области базальных ядер и глубокого белого вещества. СНАМА гистологически характеризуется утолщением сосудистой стенки с сужением просвета и прогрессирующей потерей гладкомышечных клеток, а также экссудацией фибрина и других белков плазмы при скудном отложении липидов. Данные изменения носят системный характер и наблюдаются также в почках и сетчатке. Патологические подтипы СНАМА включают артериолосклероз, фибриноидный некроз, липогиалиноз, дистальный атеросклероз и формирование микроаневризм, которые могут сочетаться [1, 2].

Основными патогенетическими механизмами, лежащими в основе СНАМА, являются: эндотелиальная дисфункция, гипоперфузия, апоптоз олигодендроцитов, воспаление и нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1–3, 5]. В зависимости от комбинации данных процессов, которая обусловлена сочетанным влиянием сердечно-сосудистых факторов риска и генетических механизмов, преобладают ишемические или геморрагические проявления. При этом хроническая диффузная субклиническая ишемия приводит к развитию неполных инфарктов с демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов и аксональным повреждением (ГБВ), тогда как острая тяжелая локальная ишемия — к возникновению паннекроза серого или белого вещества (лакунарный инфаркт). Преобладание воспалительных изменений может привести к формированию микроаневризм, которые манифестируют ЦМК или ВМК [1, 2].

Роль традиционных сосудистых факторов риска в развитии ЦБМС остается противоречивой, так как их влияние объясняет лишь 2% вариативности ГБВ, а у части пациентов болезнь развивается без артериальной гипертензии [7,8]. Наиболее четко роль артериальной гипертензии показана в отношении возникновения ГБВ [3]. Возможно, связь между повышением артериального давления (АД) и ГБВ является не прямой, а генетически опосредованной, и гипертензия лишь усугубляет поражение белого вещества у предрасположенных лиц. На животных моделях ЦБМС продемонстрировано, что повреждение эндотелия, матричных белков, глиальных клеток и миелина развивается задолго до появления артериальной гипертензии [5]. В результате недавних полногеномных исследований и изучения генов-кандидатов установлено, что: 1) ЦБМС ассоциирована с локусами 16q24.2 (ЛИ), 1q22 (недолевые ВМК) и 6p25 рядом с *FOXF2* (ГБВ); 2) в развитии спорадической ЦБМС могут принимать участие генетические варианты, которые ранее считались ассоциированными с семейными формами ЦБМС (*COL4A2* для ЛИ и глубокого ВМК, *NOTCH3* для ГБВ и ЛИ); 3) гетерогенные мутации при рецессивных формах моногенных вариантов ЦБМС (*HTRA1*) могут манифестировать клинически в позднем возрасте [9–14].

Эндотелиальная дисфункция, способствующая пропитыванию компонентов плазмы и миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина, рассматривается в настоящее время как ключевое звено патогенеза ЦБМС. Проницаемость эндотелия экспоненциально увеличивается с возрастом, а также при воздействии боли, отложении β -амилоида (А β), воспалении и потреблении большого количества соли. На животных моделях ЦБМС продемонстрировано, что даже краткосрочное добавление небольшого количества соли усиливает воспа-

ление, оксидативный стресс и проявления заболевания. Примечательно, что данные изменения, выраженные в меньшей степени, наблюдались и у мышей группы сравнения [15, 16]. У здоровых людей диета с добавлением большого количества соли также приводит к эндотелиальной дисфункции даже без изменения уровня АД [17].

Дисфункция эндотелия лежит в основе повышения проницаемости ГЭБ, которая характеризуется рядом гуморальных (альбуминовый индекс цереброспинальной жидкости, индексы матричных металлопротеиназ 2 и 9) и нейровизуализационных (МРТ с динамическим контрастированием) биомаркеров и является одним из диагностических критериев воспалительной формы ЦБМС — болезни Бинсвангера [18]. Показано, что проницаемость ГЭБ, по данным контрастной МРТ, повышена в удаленном от зоны инфаркта белом веществе у пациентов с ЛИ, а также в зонах ГБВ. Повышенная проницаемость ГЭБ является ранним маркером и предиктором прогрессирования ЦБМС [3, 5].

Эндотелиальная дисфункция ассоциирована также с расширением ПВП, которые, по сути, представляют собой дренажную систему, обеспечивая отток из мозга интерстициальной жидкости [19]. Существует гипотеза, что периапериартериальный дренаж обусловлен пульсацией сосудов (эффект «доения»), которая снижается с возрастом и под воздействием сосудистых факторов риска [20]. Расширение ПВП и недостаточность их дренажной функции может приводить к отеку периваскулярной паренхимы и развитию ГБВ [1, 3].

К нарушению функции ГЭБ в результате секреции цитокинов макрофагами и активированной микроглией может приводить воспаление. Причинами первичного воспаления могут служить: избыточное потребление соли, артриты, повышение уровня СРБ на фоне потребления в пищу большого количества углеводов, амилоид Р сыворотки, а также инсульт и инфекционные заболевания [5]. В последние годы активно разрабатывается концепция оси «мозг — пищеварительный тракт», которая подразумевает наличие двусторонней связи между микрофлорой кишечника и головным мозгом [21]. Особый интерес представляет роль микробиоты полости рта и заболеваний периодонта в развитии цереброваскулярной болезни (ЦВБ), так как показано, что данный воспалительный процесс является фактором риска инсульта [22]. ЦМК ассоциированы с коллаген-связывающим протеином *S. mutans*, который способен препятствовать активации тромбоцитов [23]. Другой бактерией, возможно участвующей в развитии ЦБМС и способствующей как тромботической окклюзии артериол, так и повреждению ГЭБ, является *Porphyromonas gingivalis* [5].

Знание о патогенезе ЦБМС перешло на новый уровень с внедрением в методологию исследований диффузионно-тензорной МР-последовательности (Diffusion Tensor Imaging, DTI), которая позволяет количественно оценивать структуру белого вещества головного мозга на воксельном уровне в зонах, изменение которых не отражается на FLAIR [24]. В частности, DTI-исследования демонстрируют, что вокруг зоны ГБВ существует область с измененной микроструктурой (так называемая ЦБМС-пенумбра), которая кажется интактной при стандартной МРТ [25]. Аналогичные изменения наблюдаются вокруг зоны ЛИ [26] и ЦМК [27]. Примечательно, что корреляции DTI с когнитивными и эмоциональными функциями являются независимыми от маркеров ЦБМС. В последние годы показано, что две гло-

бальные DTI-метрики (peak width of skeletonized mean diffusivity и segmentation of DTI images) четко ассоциированы со скоростью психических процессов и исполнительными функциями у пациентов с ЦБМС далеко за пределами ассоциаций с классическими маркерами ЦБМС [28]. Вероятно, нейровоспаление является одним из механизмов повреждения белого вещества при инсульте, что подтверждается и нашими данными, согласно которым сывороточные и ликворные концентрации интерлейкина (ИЛ) 1 β , 6, фактора некроза опухоли α и ИЛ10 в ассоциации с фракционной анизотропией цингулярного и нижнего фронтотемпорального пучков связаны с КН в остром периоде ишемического инсульта [29].

Еще больший интерес представляет то, что ГБВ и подкорковые инфаркты вызывают нарушение структуры и функций отдаленных участков мозга, проявляющееся снижением перфузии и метаболизма, а также истончением коры [28]. Связь между инцидентальными ЛИ и вторичной отдаленной атрофией сопряженной коры показана, в частности, при CADASIL и объясняется поражением вовлеченных в очаг трактов белого вещества [30]. Вероятно, что именно кортикальная атрофия опосредует ГБВ и мультифункциональные КН, которые наблюдаются у части пациентов с ЦБМС и трудно объяснимы в рамках классической лобно-подкорковой теории [31].

Новейшие исследования также доказали, что ЦБМС приводит к нарушению структурных и функциональных связей головного мозга. Так, при помощи DTI продемонстрировано снижение числа и прочности нейрональных связей, уменьшение их локальной и глобальной эффективности, ассоциированное с выраженностью маркеров ЦБМС, в частности ГБВ, лакун, ЦМК, а также атрофией мозга [28]. Причем в наибольшей степени при ЦБМС страдают внутриполушарные и префронтальные коммуникации [32]. Примечательно, что при ЦБМС нарушается не столько общая связность (между случайными зонами), сколько связи между ключевыми узлами (rich-club nodes), к которым относятся предклинье, таламус, скорлупа, верхняя затылочная извилина и верхняя лобная извилина [33]. Степень нарушения структуры сети, оцениваемая по глобальной эффективности, сопряжена с выраженностью КН и депрессии, а также 5-летним риском развития деменции [28]. В рамках данного подхода расширяется понятие стратегического инфаркта, под которым, помимо прочего, можно понимать очаг, расположенный вблизи ключевых узлов или центральных связей [34]. Кроме того, оценка влияния ЦБМС на когнитивную сферу невозможна без учета резервных (мозгового и когнитивного резерва) и компенсаторных механизмов, а также подспудного влияния альцгеймеровской патологии [33].

Нейровизуализационные маркеры

Прижизненная визуализация мелких сосудов практически невозможна, поэтому об их состоянии можно судить, лишь оценивая кровоснабжаемое вещество головного мозга [1]. Основными нейровизуализационными маркерами ЦБМС являются: ЛИ, лакуны, ГБВ (лейкоареоз), расширение ПВП, ЦМИ, ВМК и ЦМК, которые, соответственно, формируют геморагический и негеморагический (ишемический) фенотипы заболевания (рис. 1 и 2). Достижения нейровизуализации при ЦБМС закреплены в STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1) [1–3].

ЛИ и лакуны. ЛИ имеет круглую, овальную или трубчатую форму, размер не более 20 мм по данным МРТ и располагается в зоне кровоснабжения глубоких перфорантов. В процессе естественного течения ЦБМС ЛИ может трансформироваться в лакуну, ГБВ или исчезнуть. В половине случаев ЛИ развиваются вторичные изменения (гиперинтенсивность) выше- и нижележащего белого вещества [35]. Подкорковый (стриокапсулярный) инфаркт, размером >20 мм, может быть вызван эмболией или тромбозом средней мозговой артерии, а также атеромой в устье нескольких перфорирующих артерий. Клинически явные ЛИ располагаются, как правило, в области первичных моторных или сенсорных путей [3, 36]. ЛИ на фоне атероматоза интракраниальной магистральной артерии или проксимальной перфорирующей артериолы (branch atheromatous disease, BAD), часто встречающийся в азиатской популяции, имеет больший размер и расположен в проксимальной части базальных ядер, часто не сопровождается другими маркерами ЦБМС, характеризуется прогрессирующим течением и худшим прогнозом по сравнению с ЛИ на фоне липоглиаиноза [37].

Лакуны представляют собой маленькие полости (от 3 до 15 мм) в сером или белом веществе, содержащие цереброспинальную жидкость. Большинство лакун являются бессимптомными [3]: «немые» инфаркты встречаются в 5 раз чаще клинически явных [36]. Наиболее излюбленным местом образования лакун является граница ГБВ [38]. «Немые» инфаркты могут служить одной из причин вторичной корковой дегенерации и нарушения нейрональных связей [36]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ (диффузионно-взвешенная МРТ) клинически актуального очага является сомнительным, как и верификация данного типа инсульта лишь на основании наличия «лакунарного синдрома» (ввиду того, что у 16–23% пациентов имеются клинико-нейровизуализационные диссоциации) [39]. При этом у значительной части пациентов с ЛИ наблюдается регресс симптомов в течение нескольких минут или часов при наличии ДВИ-позитивного очага. К данной категории пациентов

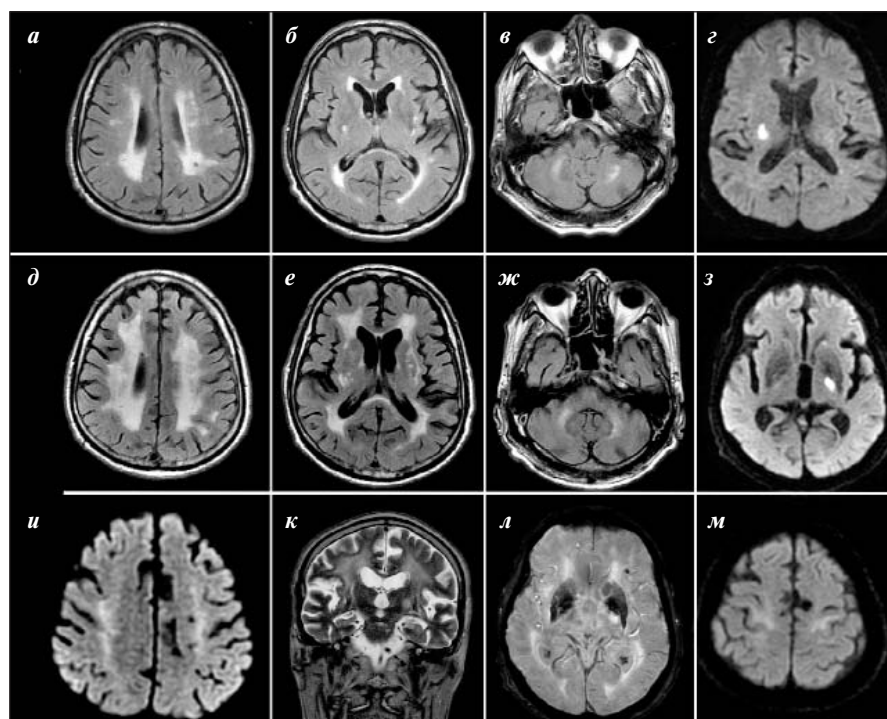


Рис. 1. Ишемический МР-фенотип ЦБМС (болезнь Бинсвангера) у пациента 71 года с артериальной гипертензией и выраженными КН (10 баллов по монреальской когнитивной шкале, *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA). 2016 г.: а–в – ГБВ, *Fazekas 2 (FLAIR)*; г – повышение сигнала от полуовального центра (*DWI b-1000*). 2018 г.: д–ж – ГБВ, *Fazekas 3 (FLAIR)*; з – ЛИ (*DWI b-1000*); и, м – повышение интенсивности сигнала в участках кортико-спинального тракта (*DWI b-1000*); к – расширение глубоких ПВП (*T2-взвешенные изображения, ВИ*); л – ЦМК (*SWAN*)

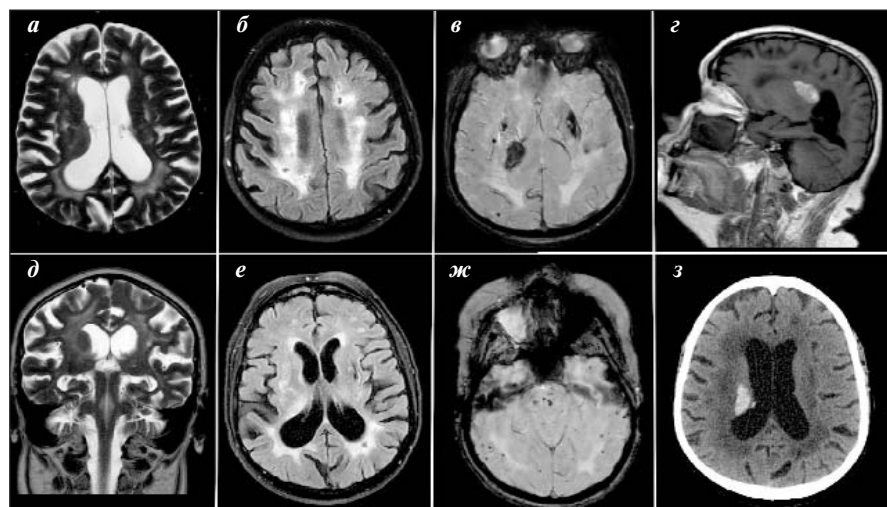


Рис. 2. Геморрагический МР-фенотип ЦБМС у пациентки 51 года с гипертензионной внутримозговой таламической гематомой и остро возникшими выраженными дисрегуляторными КН (17 баллов по MoCA) на фоне агрессивно протекающей артериальной гипертензии: а, д – ГБВ, расширенные ПВП (*T2-ВИ*); б, е – ГБВ (*Fazekas 3; FLAIR*); в, ж – множественные ЦМК (*SWAN*); г – очаг кровоизлияния в правой теменной доле (*T1-ВИ*); з – гиперденсивный участок кровоизлияния в правой теменной доле (компьютерная томография, КТ)

предлагается применять термин «транзиторные симптомы, связанные с инфарктом» (transient symptoms associated with infarction) [40].

ЦМИ считаются наиболее распространенной формой церебральных инфарктов и представляют собой маленькие, не видимые невооруженным глазом при аутопсии ишемические очаги. По данным невропатологических исследований, ЦМИ наблюдаются у 62% пациентов с сосудистой деменцией, 43% с болезнью Альцгеймера (БА) и 24% лиц в возрасте 75 лет и старше без деменции. У пациентов с ЦМИ их количество достигает нескольких сотен или тысяч [41–43]. Идентификация ЦМИ возможна при помощи невропатологического исследования, ДВИ и высокопольной структурной МРТ.

Невропатологическое исследование позволяет визуализировать как мельчайшие острые (<24 ч), так и подострые, а также хронические (>24 ч) ЦМИ. При этом невропатологическое исследование не может отразить всего множества ЦМИ, так как анализируется менее 0,01% объема мозга. При стандартном микроскопическом исследовании хронические ЦМИ определяются как полости с признаками глиоза и несколькими макрофагами. Менее выраженные хронические очаги могут проявляться лишь гибелью нейронов с глиозом (или без него) и макрофагов с разрежением мозговой ткани. ЦМИ в остром периоде определяются как зоны повреждения клеток без образования полости и гибели нейронов. Патологические варианты ЦМИ (полости, щелевидные, геморрагические, острые) не связаны со специфическими патогенетическими механизмами, но влияют на выявляемость данных очагов при МРТ [41].

ДВИ позволяет визуализировать ЦМК величиной до 1–2 мм, но через 2 нед сигнал угасает. Несмотря на то что ДВИ позволяет охватить весь мозг, это исследование имеет низкое пространственное разрешение. При помощи математического моделирования показано, что случайное выявление на ДВИ 1–2 ЦМИ может отражать возникновение их в течение года до нескольких сотен [43].

Маленькие инцидентальные ДВИ-очаги определяют у 23–41% пациентов в течение 3 мес после ВМК и ассоциированы с проявлениями ЦБМС. ЦМИ обнаруживаются у 15% пациентов с ЦАА и недавним ВМК, 6% с ишемическим инсультом и 1–4% с КН и деменцией [41]. При этом в популяции распространенность случайных ЦМИ значительно ниже: у лиц 40–75 лет они вообще не выявляются, а у пожилых пациентов (средний возраст 71 год) с большим числом сердечно-сосудистых факторов риска наблюдаются в 1% случаев [44].

Вопрос об установлении верхней границы величины ЦМИ остается открытым. В большинстве исследований под маленькими ДВИ-позитивными очагами понимались очаги <5 мм. Согласно критериям STRIVE, верхняя граница для маленького подкоркового инфаркта в остром периоде составляет 20 мм [45].

Определение ЦМИ на структурной МРТ явилось важным шагом в изучении их природы. Согласно результатам исследований с описанием параллелей между 7Т МРТ и невропатологической картиной, хронические ЦМИ размером по крайней мере 1–2 мм могут быть распознаны на структурных МР-сканах. При этом точечные подкорковые очаги на структурной МРТ без предыдущей информации об их ДВИ-статусе не могут быть классифицированы как ЦМИ [41]. 7Т МРТ пока остается наиболее чувствительным методом визуализации ЦМИ, тогда как 3Т МРТ, выполненная в тот же день, позволяет идентифицировать лишь 27% очагов [46].

В основе ЦМИ может лежать множество причин, основными из которых являются: ЦБМС (ЦАА, атеросклеротическая ЦБМС), микроэмболия и гипоперфузия. ЦМИ связаны с ЛИ, ГБВ и атрофией [41].

Влияние ЦМИ на когнитивные функции может объясняться как повреждением нейрональных сетей, так и наличием некой скрытой патологии, маркером которой они являются. Показано, что единичный ЦМИ объемом 0,2 мм³ (или диаметром 0,5 мм) может нарушать нейрональную функцию в корковой зоне, по крайней мере в 12 раз превосходящей размер очага [27]. Потенциальными процессами, затрагивающими зону вокруг ЦМИ и объясняющими функциональные и поведенческие нарушения, являются: отсроченная селективная гибель нейронов (до 5–10%), истончение дендритов и уменьшение плотности дендритических отростков, астроглиоз, снижение экспрессии аквапарина 4, потеря миелина и нарушение ГЭБ. ЦМИ, расположенные вблизи от проводящих трактов, могут нарушать интрацеребральные коммуникации. Таким образом, негативное влияние ЦМИ на когнитивные функции может быть связано с нарушением аксональных связей [41].

ЦМК. Проблема ЦМК подробно рассмотрена в нашей статье, посвященной ЦАА [47]. Для СНАМА характерно расположение ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях, тогда как при ЦАА наблюдаются долевые и корково-подкорковые ЦМК. В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК зависит от возраста и составляет от 6% в возрасте 45–50 лет до 36% к 80 годам и старше. При этом у лиц без сосудистых факторов риска встречаемость ЦМК не превышает 2,3%. По данным обследования когорты NOMAS (The Northern Manhattan Study) с применением T2* (n=925, средний возраст 70 лет), частота ЦМК в популяции лиц без инсульта составляет 5%. При ишемическом инсульте ЦМК выявляются у 15–35% пациентов, при геморрагическом — у 19–83%. У пациентов с ишемическим инсультом ЦМК наиболее часто обнаруживаются при его лакунарном варианте (26–62%). По сравнению с лицами без КН ЦМК чаще наблюдаются у лиц с умеренными КН (20–43%), БА (18–32%) и сосудистой деменцией (65–85%) [48].

ЦМК сопряжены с риском возникновения и прогрессирования КН, что может быть обусловлено как локальным повреждающим эффектом, так и наличием ЦБМС [49]. Наибольшее клиническое значение ЦМК, безусловно, связано с тем, что их наличие повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антиромботической терапии. Метаанализ 15 исследований (более 5000 пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, ТИА) продемонстрировал, что наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ишемического инсульта в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с ≥5 ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ишемического инсульта — в 2,7 раза [50]. Важно отметить, что прием антиагрегантов в качестве вторичной профилактики снижает риск ишемического инсульта на 0,5–2,5% [51], при этом наличие ≥5 ЦМК повышает абсолютный риск на 8,2% для ВМК и на 5,1% для ишемического инсульта. Таким образом, применение антиагрегантов при наличии ≥5 ЦМК может быть сопряжено с большим вредом, нежели пользой. Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитического лечения составляет 24%, и их определение связано с повышенным риском клинически

Таблица 1. «Хронические» клинические проявления ЦБМС (по [2] с изменениями)

Затрагиваемые функции	Стадия ЦБМС		
	I	II	III
Когнитивные функции	Легкие КН	Умеренные сосудистые КН	Сосудистая деменция
Эмоциональные функции	Депрессивные симптомы	Депрессия	Невозможно оценить
Сфинктерные функции	От нормы до императивности	Эпизоды недержания мочи	Полное недержание мочи, эпизоды недержания кала
Походка	От нормы до слегка замедленной, субъективная постуральная неустойчивость	Апраксия ходьбы (лобная дисбазия)	Пациент прикован к постели
Псевдобульбарные нарушения	Отсутствуют	Легкая или умеренная дисфагия, дизартрия, патологический плач и смех	Тяжелая дисфагия, дизартрия
Активность повседневной жизни	Пациент независим, могут отмечаться ограничения некоторых видов инструментальной активности	Заметные ограничения инструментальной активности, ограничения некоторых видов базисной активности	Полная потеря независимости

явной геморрагической трансформации (OR 2,18) и худшего функционального исхода (OR 1,58), особенно при идентификации >10 микрокровоизлияний [52].

Спектр клинических проявлений

Клинические варианты СНАМА гетерогенны и включают как острые цереброваскулярные события (ЛИ, ВМК), так и синдромы, характеризующиеся хроническим, зачастую прогрессирующим течением (сосудистые КН, постуральные нарушения, депрессия и тазовые расстройства) [1–3] (табл. 1). ЦБМС в настоящее время рассматривается как одна из основных причин сосудистых КН и постуральных расстройств [2], и с данной патологией связаны 45% случаев деменции [1]. Показано, что большее число признаков ЦБМС на МРТ сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц, при этом снижение когнитивных функций происходит параллельно с нарастанием проявлений патологии белого вещества. Ядром КН при ЦБМС являются замедление скорости психомоторных процессов и регуляторные нарушения, подробная характеристика которых представлена в нашем обзоре, посвященном сосудистым КН [53].

В настоящее время ЦМИ считаются основной причиной развития КН при ЦБМС. Взаимосвязь выявленных при аутопсии ЦМИ с КН при жизни является доказанной, хотя точное влияние очагов на когнитивные функции остается неизвестным. На когорте пациентов кабинета памяти показано, что ЦМИ ассоциированы с деменцией, особенно сосудистой [46]. ЦМИ связаны с низким глобальным когнитивным статусом, зрительно-пространственными функциями и речью. У пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, ЦМИ являются предиктором худшего когнитивного статуса через 2 года, в частности более низких зрительно-пространственных функций [54]. Коровые ЦМИ независимо ассоциированы с более низкими глобальными когнитивными функциями, регуляторными нарушениями, снижением зрительной и слухоречевой памяти [55].

Дифференциальная диагностика с ЦАА

Отличия СНАМА от ЦАА представлены в табл. 2.

Особенности диагностической, лечебной тактики и возможности профилактики

В первую очередь следует отметить, что выявление нейровизуализационных маркеров ЦБМС, наравне с признаками перенесенного инсульта, при наличии КН является основополагающим критерием для установления диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» [4]. При применении данного подхода лишь у 18% поликлинических пациентов с предварительным диагнозом диагностированы сосудистые КН и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, тогда как у большей части больных имели место другие заболевания [56].

При диагностике ЦБМС и дифференциации ее вариантов целесообразно использовать весь доступный в клинической практике спектр МРТ-методик с обязательным включением последовательностей ДВИ, T2* или SWI. Для более точной верификации МР-маркеров ЦБМС (особенно ЦМИ) желательно проводить динамическое исследование с интервалом в несколько недель. Предпочтительно выполнять оценку нейровизуализационных маркеров ЦБМС с использованием рекомендаций STRIVE v1, а также консенсусных критериев для ЦМИ [41]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ клинически актуального очага является сомнительным ввиду высокой частоты нейровизуализационных диссоциаций. Следует учитывать, что достоверная верификация ЦМИ возможна лишь при применении 7Т МРТ. При наличии факторов риска ЦБМС и отсутствии изменений белого вещества головного мозга на FLAIR для верификации ранней стадии поражения головного мозга целесообразно использование DTI.

При выяснении генеза ВМК, а также при наличии единичных или множественных долевых, корковых или корково-подкорковых ЦМК рекомендуется использование Бостонских критериев 2018 г. и алгоритма SMASH-U [57]. В рутинной работе сосудистых неврологических отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и проводить тщательный анализ КТ с использованием Эдинбургских критериев 2018 г. [58, 47]. Поскольку наличие >10 ЦМК значительно повышает риск

Таблица 2. Ключевые невропатологические, клинические и нейровизуализационные особенности ЦАА и СНАМА

Характеристика	ЦАА	СНАМА
Патология мелких сосудов	Отложение Аβ и связанная с ним ангиопатия в корковых и лептоменингеальных сосудах	Артериолосклероз, фибриноидный некроз, повреждение стенки
Факторы риска	Возраст, ApoE ε4 и 2	Возраст, гипертензия, диабет, курение
Ассоциированные клинические синдромы		
ВМК	Долевые (корково-подкорковые)	Глубинные (базальные ганглии, зрительный бугор, мост, мозжечок), иногда долевые
Ишемический инсульт	Обычно не связан с лакунами	Лакунарный синдром
Другие клинические синдромы	ТФНЭ, КН, воспалительная ЦАА	Сосудистые КН
МРТ-маркеры		
ЦМК	Строго долевые	Преимущественно долевые, с/без долевых
КПС	40% при клинически явной ЦАА	<5% при глубинном ВМК
ПВП	Семиовальный центр	Базальные ганглии
ГБВ	Преимущественно задняя, пятнистая	Без типичной локализации
Лакуны	Нехарактерны, более поверхностное расположение в белом веществе	Характерны, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе
Диагноз	Бостонские критерии	Нет диагностических критериев; анализ клинических данных и МРТ-маркеров

Примечание. ТФНЭ — транзиторный фокальный неврологический эпизод; КПС — корковый поверхностный сидероз.

развития клинически явной геморрагической трансформации на фоне внутривенной тромболитической терапии, в последней редакции клинических рекомендаций АНА/ААА (Американская ассоциация сердца, American Heart Association/Американская ассоциация инсультов, American Stroke Association, ASA) 2018 г. по ведению пациентов в остром периоде ишемического инсульта оговаривается возможность отказа от проведения внутривенного тромболитика в данной ситуации [59]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску и нуждается в строгом мониторинге и коррекции АД во время процедуры. Перспективный вариант для таких больных в будущем — использование меньшей дозы тромболитика (0,6 мг/кг) и проведение тромбэкстракции.

В клинических рекомендациях проблема ЦБМС не оговорена отдельно, поэтому первичная и вторичная профилактика инсульта и КН у данной категории пациентов проводится по общим принципам.

Коррекция артериальной гипертензии, вероятно, является наиболее мощной из ныне доступных стратегий профилактики ЦБМС и сосудистых КН [60]. Показано, что у нелеченных больных с неосложненной артериальной гипертензией 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания отмечаются нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и снижение церебральной перфузии [61, 62]. Согласно рекомендациям АНА/ААА по вторичной профилактике при ишемическом инсульте, у пациентов с ЛИ в качестве целевого может рассматриваться систолическое АД ≤130 мм рт. ст. (снижение риска ВМК на 63%, по данным исследова-

ния SPS3) [63]. В исследовании PROGRESS показано, что активная антигипертензивная терапия отсрочивает и приостанавливает прогрессирование ГБВ у пациентов с ЦБВ [64]. По мнению ряда авторов, агрессивная антигипертензивная терапия может быть сопряжена с гипоперфузией, церебральной атрофией и КН у пожилых пациентов с длительно существующей артериальной гипертензией и выраженной ЦБМС [65], что, однако, не подтверждается результатами недавнего метаанализа 4 крупных исследований, в котором констатировано сдерживающее влияние терапии на прогрессирование ГБВ [66]. Более того, в исследовании PRESERVE продемонстрировано, что снижение систолического АД <125 мм рт. ст. в течение 3 мес у пациентов с тяжелой ЦБМС (ЛИ на фоне выраженной ГБВ) не вызывает церебральной гипоперфузии [67]. Роль того или иного режима в замедлении прогрессирования других маркеров ЦБМС остается неизученной.

Согласно результатам исследования SPS3, длительная двойная антиагрегантная терапия (аспирин 325 мг и клопидогрел 75 мг) у пациентов с недавним МРТ-верифицированным ЛИ сопряжена с повышением риска геморрагических осложнений и не снижает риск развития рецидива [68]. В 2018 г. завершилось исследование POINT, в котором установлено, что у пациентов с малым ишемическим инсультом (NIHSS≤3) и ТИА (ABCD2≥4) комбинация аспирина (от 50 до 325 мг) и клопидогрела (600 мг в 1-й день с переходом на 75 мг), назначенная в течение 90 дней, снижает риск ишемических событий (в том числе ишемического инсульта), но повышает риск больших кровотечений. Важно отметить, что в этом исследовании частота развития

геморрагического инсульта была аналогичной [69]. Результаты POINT не могут быть экстраполированы на пациентов с ЦБМС, так как в исследовании не проводилось дифференциации истинного атеротромботического и лакунарного (на фоне ЦБМС) инсульта. Снижение ишемического риска, возможно, наблюдалось у пациентов с малым атеротромботическим инсультом, что подтверждается результатами подгруппового анализа исследования CHANCE, согласно которому наибольшую клиническую пользу от двойной антиагрегантной терапии без повышения геморрагических рисков имеют пациенты с множественными инфарктами [70]. Метаанализ 37 исследований показал, что применение антиагрегантов ассоциировано с повышенным риском возникновения долевых ЦМК и ВМК у пациентов с ЦМК [71]. На основании проспективного анализа двух когорт (Англия и Китай) К.К. Lau и соавт. [72] заключили, что наличие ≥ 5 ЦМК у пациентов с инсультом и ТИА не должно служить поводом для отмены антиагрегантов в течение первого года, особенно при имеющемся высоком раннем ишемическом риске, тогда как в более поздний срок риск ВМК может превысить пользу.

Таким образом, на основании имеющихся данных применение двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ЦБМС скорее является нецелесообразным, за исключением особых показаний, таких как наличие конкурирующего интракраниального атеросклероза. Вместе с тем при нали-

чии только ЛИ и отсутствии других маркеров ЦБМС целесообразна прицельная МР-оценка материнского сосуда в области кровоснабжающей зону инфаркта перфоранта для исключения BAD [73].

Роль статинов в лечении пациентов с ЦБМС окончательно не установлена. Предпосылками для скептического отношения к применению статинов при данном заболевании служат небольшая выраженность атеросклероза и высокий геморрагический риск. В исследовании SPARCL показано, что агрессивная липид-снижающая терапия (80 мг аторвастатина) при ишемическом инсульте сопряжена с некоторым повышением риска геморрагического инсульта, которое нивелировалось значительным уменьшением риска рецидива ишемического инсульта [74]. В то же время продемонстрировано, что применение 10 мг розувастатина сопряжено с замедлением прогрессирования ГБВ без влияния на частоту развития ЦМК [75].

Профилактика сосудистых КН при ЦБМС основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предотвращении инсульта. У пациентов с СНАМА целесообразны поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской (со строгим ограничением соли) диеты, отказ от курения, а также эффективная коррекция воспалительных заболеваний, долевых синдромов и гигиена полости рта [4].

ЛИТЕРАТУРА

- Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 689-701.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4-9. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
- Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
- Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13-22.
- 2018;10(1):24-31. [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NKH, Shestakov VV. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
- Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2222-9.
- Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
- Neurology Working Group of the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium, the Stroke Genetics Network (SiGN), and the International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2016 Jun;15(7):695-707. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00102-2. Epub 2016 Apr 7.
- Woo D, Falcone GJ, Devan WJ, et al. International Stroke Genetics Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 1q22 as a susceptibility locus for intracerebral hemorrhage. *Am J Hum Genet*. 2014 Apr 3;94(4):511-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.012. Epub 2014 Mar 20.
- Rannikmäe K, Sivakumaran V, Millar H, et al. Stroke Genetics Network (SiGN), METASTROKE Collaboration, and International Stroke Genetics Consortium (ISGC). COL4A2 is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls. *Neurology*. 2017 Oct 24; 89(17):1829-1839. doi: 10.1212/WNL.00000000000004560. Epub 2017 Sep 27.
- Traylor M, Malik R, Nalls MA, et al. METASTROKE, UK Young Lacunar DNA Study, NINDS Stroke Genetics Network, Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Genetic variation at 16q24.2 is associated with small vessel stroke. *Ann Neurol*. 2017 Mar;81(3):383-394. doi: 10.1002/ana.24840.
- Schmidt H, Zeginigg M, Wiltgen M, et al. CHARGE Consortium Neurology Working Group. Genetic variants of the NOTCH3 gene in the elderly and magnetic resonance imaging correlates of age-related cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3384-97. doi: 10.1093/brain/awr252. Epub 2011 Oct 17.
- Di Donato I, Bianchi S, Gallus GN, et al. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Sep;23(9):759-765. doi: 10.1111/cns.12722. Epub 2017 Aug 6.
- Bailey E, Wardlaw J, Graham D, et al. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5- to 21-week old rats. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Dec;37(7):711-26. doi: 10.1111/j.1365-

- 2990.2011.01170.x.
16. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Is the spontaneously hypertensive stroke prone rat a pertinent model of subcortical ischaemic stroke? A systematic review. *Int J Stroke*. 2011 Oct;6(5):434-44. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00659.x.
17. Dickinson KM, Clifton PM, Keogh JB. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2011 Mar;93(3):500-5. doi: 10.3945/ajcn.110.006155. Epub 2011 Jan 12.
18. Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):634-643. doi: 10.1111/jnc.14218. Epub 2017 Nov 6.
19. Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 Oct;39(6):593-611. doi: 10.1111/nan.12042.
20. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol*. 2006 Feb 21;238(4):962-74. Epub 2005 Aug 22.
21. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015 Mar 2;125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304. Epub 2015 Feb 17.
22. Lee YL, Hu HY, Huang N, et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1026-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076. Epub 2013 Feb 19.
23. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al. Relationship between Cnm-positive Streptococcus mutans and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis*. 2015 Oct;21(7):886-93. doi: 10.1111/odi.12360. Epub 2015 Sep 1.
24. Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun 23;4(6):001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140.
25. Maniega SM, Valdes Hernandez MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):909-18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048. Epub 2014 Oct 13.
26. Hinman JD, Lee MD, Tung S, et al. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts. *Brain*. 2015 Mar;138 (Pt 3):736-45. doi: 10.1093/brain/awu398. Epub 2015 Jan 21.
27. Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Nov;37(11):3599-3614. doi: 10.1177/0271678X16685573. Epub 2017 Jan 16.
28. Ter Telgte A, Van Leijssen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jul;14(7):387-398. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y.
29. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(4):304-12. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, et al. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive disorders in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304-12. In Russ.].
30. Duering M, et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015; 84: 1685-1692.
31. Tuladhar AM, Reid AT, Shumskey E, et al. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):425-32. doi:10.1161/STROKE-AHA.114.007146. Epub 2015 Jan 8.
32. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014 Jul 22;83(4):304-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000612. Epub 2014 Jun 20.
33. Tuladhar AM, Lawrence A, Norris DG, et al. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Apr;38(4):1751-1766. doi: 10.1002/hbm.23479. Epub 2016 Dec 9.
34. Fornio A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Mar;16(3):159-72. doi: 10.1038/nrn3901.
35. Loos CMJ, Makin SDJ, Staals J, et al. Long-Term Morphological Changes of Symptomatic Lacunar Infarcts and Surrounding White Matter on Structural Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2018 May;49(5):1183-1188. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020495. Epub 2018 Mar 22.
36. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke*. 2015 May;17(2):94-100. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.94. Epub 2015 May 29.
37. Petrone L, Nannoni S, Del Bene A, et al. Branch Atheromatous Disease: A Clinically Meaningful, Yet Unproven Concept. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):87-95. doi: 10.1159/000442577. Epub 2015 Dec 16.
38. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2717-26. doi: 10.1093/brain/awt184. Epub 2013 Jul 17.
39. Potter G, Doubal F, Jackson C, et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(4):395-402. doi: 10.1159/000286342. Epub 2010 Feb 19.
40. Molad J, Ben-Assayag E, Korczyn AD, et al. Clinical and radiological determinants of transient symptoms associated with infarction (TSI). *J Neurol Sci*. 2018 Jul 15;390:195-199. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.038. Epub 2018 Apr 24.
41. Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):730-740. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5. Epub 2017 Jul 14.
42. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, et al. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. *Neurology*. 2013 Apr 9;80(15):1365-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2f52. Epub 2013 Mar 13.
43. Auriel E, Westover MB, Bianchi MT, et al. Estimating total cerebral microinfarct burden from diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2129-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009208. Epub 2015 Jul 9.
44. Saini M, Suministrado MS, Hilal S, et al. Prevalence and risk factors of acute incidental infarcts. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2722-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009963. Epub 2015 Aug 20.
45. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
46. Van Veluw SJ, Hilal S, Kuijff HJ, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec;11(12):1500-1509. doi: 10.1016/j.jalz.2014.12.010. Epub 2015 May 5.
47. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии: от патогенеза к клинической значимости. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3): 4-11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
48. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205. eCollection 2014 Jan 6.
49. Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299 (1-2):131-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034. Epub 2010 Sep 17.
50. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
51. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
52. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *International META-MICROBLEEDS Initiative*. *Neurology*. 2016 Oct 11;87(15):1534-1541. Epub 2016 Sep 14.
53. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые

- недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68-75. [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
54. Wang Z, Van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2450-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278. Epub 2016 Aug 18.
55. Hilal S, Sikking E, Shaik MA, et al. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: a novel marker of cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016 Oct 11;87(15):1583-1590. Epub 2016 Sep 2.
56. Парфенов ВА, Невеверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
57. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
58. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
59. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
60. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):70-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
61. 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):20-6. [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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
62. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
63. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
64. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al; PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-50. Epub 2005 Sep 6.
65. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the Ages-Reykjavik study. *Neurology*. 2014 Jun 17;82(24):2187-95. doi: 10.1212/WNL.0000000000000517. Epub 2014 Jun 4.
66. Van Middelaaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1531-1533. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021160. Epub 2018 May 8.
67. Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on Cerebral Blood Flow in Small Vessel Disease: The PRESERVE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1;75(6):720-727. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5153.
68. SPS Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
69. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
70. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1;75(6):711-719. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0247.
71. Qiu J, Ye H, Wang J, et al. Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta Analysis. *Stroke*. 2018 Jul;49(7):1751-1754. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021789. Epub 2018 May 24.
72. Lau KK, Lovelock CE, Li L, et al. Antiplatelet Treatment After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke in Patients With Cerebral Microbleeds in 2 Large Cohorts and an Updated Systematic Review. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1434-1442. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020104. Epub 2018 May 10.
73. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijss.12466. Epub 2015 Mar 2.
74. Amarencu P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1405-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107. Epub 2009 Feb 19.
75. Ji T, Zhao Y, Wang J, et al. Effect of Low-Dose Statins and Apolipoprotein E Genotype on Cerebral Small Vessel Disease in Older Hypertensive Patients: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Nov;19(11):995-1002.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2018.05.025. Epub 2018 Jul 10.

Поступила 18.08.2018

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.

Нодел М.Р.^{1,3}, Шевцова К.В.¹, Ковров Г.В.², Яхно Н.Н.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ²Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона

Дневная сонливость является одним из клинически значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП). Среди недостаточно изученных ее аспектов — связь дневной сонливости с нарушениями ночного сна.

Цель исследования — уточнение клинических характеристик БП у пациентов с разным типом дневной сонливости, оценка соотношения дневной сонливости с клинко-полисомнографическими характеристиками ночного сна у пациентов с развернутыми стадиями БП. **Пациенты и методы.** В исследование включено 110 больных (56 мужчин и 54 женщины) с БП без деменции (средний возраст $63,78 \pm 0,6$ года, стадия по Хен—Яру $2,6 \pm 0,2$, длительность заболевания $6,3 \pm 3,2$ года). Все пациенты получали терапию препаратами леводопы в средней суточной дозе $667,8$ мг, 98 из них — в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов в стабильной дозе. Применялись унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШО БП); шкала оценки сна при БП (ШОС БП); шкала сонливости Эпворта (ШСЭ). Проведены ночная полисомнография (ПСГ) и множественный тест латенции сна (МТЛС).

Результаты и обсуждение. Дневная сонливость выявлена у 44% пациентов: перманентная — у 15%, внезапные дневные засыпания (наряду с низкой дневной сонливостью по ШСЭ) — у 14%, а сочетание перманентной сонливости с эпизодами засыпаний — у 15%. По данным ПСГ отмечались снижение индекса эффективности сна, увеличение длительности 1-й, сокращение продолжительности 2-й и 3-й стадий сна, удлинение латентного периода фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), частые пробуждения (фрагментация сна). При ПСГ синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ) наблюдался у половины обследованных. Пациенты с эпизодами засыпаний отличались от пациентов с перманентной сонливостью без засыпаний большей выраженностью нарушений сна по ШОС БП и меньшей латенцией засыпания по МТЛС. У пациентов с феноменом СНП-СБДГ отмечена меньшая латенция засыпания по МТЛС, чем у больных без этой парасомнии. Пациенты с умеренной и тяжелой сонливостью (>10 баллов по ШСЭ) отличались от пациентов с более легкой сонливостью (≤ 10 баллов по ШСЭ) меньшей представленностью 3-й стадии сна. **Заключение.** Получены свидетельства связи дневной сонливости при БП со снижением эффективности, изменением структуры ночного сна, СНП-СБДГ.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; повышенная дневная сонливость; инсомния; синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз; полисомнография; множественный тест латенции сна.

Контакты: Марина Романовна Нодел; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодел МР, Шевцова КВ, Ковров ГВ, Яхно НН. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):23–29.

Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease

Nodel M.R.^{1,3}, Shevtsova K.V.¹, Kovrov G.V.², Yakhno N.N.^{1,2}

¹Department 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; ²Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ³16, First Leonov St., Moscow 129226

Daytime sleepiness is one of the clinically significant non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). One of its insufficiently studied aspects is a relationship between daytime sleepiness and nighttime sleep disorders.

Objective: to clarify the clinical characteristics of PD in patients with different types of daytime sleepiness and to estimate of the ratio of daytime sleepiness to clinical and polysomnographic characteristics of nighttime sleep in patients with advanced stages of PD.

Patients and methods. The investigation included 110 patients (56 men and 54 women) (mean age, 63.78 ± 0.6 years) with PD (Hoehn and Yahr stage 2.6 ± 0.2 ; disease duration, 6.3 ± 3.2 years) without dementia. All the patients received therapy with levodopa at a mean daily dose of 667.8 mg; 98 of them had the drug in combination with dopamine receptor agonists at a stable dose. The unified PD rating scale, the PD sleep scale (PDSS), and the Epworth sleepiness scale (ESS) were applied. Nocturnal polysomnography (PSG) and the multiple sleep latency test (MSLT) were performed.

Results and discussion. There was daytime sleepiness in 44% of the patients: permanent sleepiness in 15%, sudden daytime sleep attacks (along with low daytime sleepiness (ESS) in 14%, and permanent drowsiness concurrent with sleep attacks in 15%. The PSG findings showed a decrease in sleep efficiency, an increase in the duration of the first stage of sleep, a reduction in the duration of the second and third sleep stages, an extension of rapid eye movement (REM) sleep latency, and frequent awakenings (sleep fragmentation). PSG also demonstrated REM sleep behavior disorders (RBD) in half of the examinees.

Patients with sleep attacks differed from those with permanent drowsiness without sleep attacks with more severe sleep disorders (PDSS)

and shorter sleep latency (MSLT). Patients with the RBD phenomenon had shorter sleep latency (MTLS) than those without this parasomnia. Patients with moderate or severe sleepiness (ESS scores of >10) differed from those with milder drowsiness (ESS scores of ≤ 10) and a lower representation of the third sleep stage.

Conclusion. There is evidence for the association of daytime sleepiness in PD with reduced efficiency, changes in the nighttime sleep pattern, and RBD.

Keywords: Parkinson's disease; excessive daytime sleepiness; insomnia; rapid eye movement sleep behavior disorder; polysomnography; multiple sleep latency test.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):23–29.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-23-29

Дневная сонливость является одним из клинически значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП). Она негативно влияет на качество жизни пациентов [1, 2], нарушает повседневную активность [3, 4], является фактором угрозы жизни у водителей при засыпании за рулем [5]. Дневная сонливость у пациентов с БП встречается в 1,5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции без БП [6, 7]. Частота сонливости у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [8]. Наряду с этим она может быть одним из первых симптомов БП, возникающих на ранних стадиях заболевания до начала дофаминергической терапии [9, 10].

Дневная сонливость имеет неоднородные проявления. Она может быть постоянной в течение дня (*перманентная сонливость*), усиливаясь в ситуациях, не требующих высокой психической и физической активности (после приема пищи, во время отдыха) и уменьшаясь после дневного сна, а также носить характер непродолжительных (непредвиденных, внезапных) засыпаний во время повседневной активности (пароксизмальная сонливость), возникающих без ощущения предшествующей сонливости или на фоне ее кратковременного появления [11]. Такие короткие засыпания нередко наблюдаются в ситуациях, требующих сохранения активного внимания — во время приема пищи, чтения, беседы, управления автомобилем [12]. Перманентная дневная сонливость встречается у 15–75% пациентов с БП, а пароксизмальная сонливость — у 4–15% [6, 13].

Для субъективной оценки степени сонливости при БП Международной ассоциацией изучения двигательных нарушений рекомендована шкала сонливости Эпуорта (ШСЭ) [14]. Объективная оценка наличия дневной сонливости проводится с помощью полисомнографии (ПСГ) и множественного теста латенции сна (МТЛС) [15].

Для оптимальной терапии дневной сонливости у пациентов с БП необходимо уточнение ее патофизиологических механизмов. Однако решение этого вопроса осложняется многофакторностью данного расстройства. В качестве первичного фактора рассматриваются нейродегенеративный процесс и нарушения функционирования дофаминергических и недофаминергических систем, участвующих в регуляции сна и бодрствования [16]. В развитии сонливости обсуждается также роль дисфункции орексиновой системы, возрастающей по мере прогрессирования болезни [17–19].

С практической точки зрения представляется перспективной коррекция вторичных факторов возникновения или усиления имеющейся сонливости. Наибольшее значение при этом приобретает дофаминергическая терапия нарушений ночного сна [20, 21].

Нарушения сна у пациентов с БП являются одними из самых распространенных не двигательных проявлений заболевания, их частота достигает 98% при развернутых стадиях БП [2, 7, 22]. Высокая частота сочетания дневной сонливости с нарушениями ночного сна ставит вопрос об их взаимоотношениях. Так, в ряде исследований были предприняты попытки подтвердить связь между сонливостью (оцененной по ШСЭ, МТЛС), клинической субъективной оценкой пациентами качества ночного сна и объективными показателями ПСГ [23–25]. Однако прямой связи между выраженностью сонливости и степенью нарушений ночного сна при БП установить не удалось.

Приводятся данные, как подтверждающие повышенную сонливость у пациентов с синдромом нарушения поведения во время фазы сна с быстрым движением глаз (СНП-СБДГ), ночными апноэ [26, 27], так и отрицающие ее [28, 29].

Цель исследования — оценка соотношения дневной сонливости с клинико-полисомнографическими характеристиками ночного сна у пациентов с развернутыми стадиями БП.

Пациенты и методы. В исследование включено 110 больных (56 мужчин и 54 женщины) с диагнозом БП без деменции (средний возраст $63,78 \pm 0,6$ года, стадия $2,6 \pm 0,2$, длительность БП $6,3 \pm 3,2$ года). Все пациенты получали дофаминергическую терапию в стабильной дозе в течение как минимум месяца до начала исследования. Все пациенты использовали препараты, содержащие леводопу (от 500 до 1000 мг; средняя суточная доза $667,8$ мг), 98 из них — в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов (АДР; прамипексолом $1,5$ – $3,0$ мг/сут, или ропиниролом 8 – 12 мг/сут, или пирибедилом 150 мг/сут). Исключался прием препаратов с седативным действием.

Применялись шкала оценки стадии БП Хен–Яра, унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШО БП) [30]; шкала оценки сна при БП (ШОС БП) [31], ШСЭ [14].

14 больным (9 мужчин и 5 женщин) с субъективным ощущением дневной сонливости проводили ночную ПСГ и МТЛС. Расшифровку данных осуществляли согласно рекомендациям Американской академии медицины сна [32]. МТЛС выполняли после ночной ПСГ, тест состоял из пяти 20-минутных ПСГ, повторяемых через 2-часовые интервалы. Использовали критерии: средняя латенция сна <10 мин соответствует легкой сонливости, <8 мин — повышенной (умеренной) сонливости, <5 мин — тяжелой степени сонливости [32].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали U-критерий

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с БП

Показатель	Пациенты с дневной сонливостью			Пациенты без дневной сонливости (4-я группа, n=63)	p
	пароксизмальная сонливость (1-я группа, n=15)	перманентная сонливость (2-я группа, n=16)	сочетание перманентной и пароксизмальной сонливости (3-я группа, n=16)		
Возраст, годы	63,26±0,22	66,62±0,24	61,87±0,12	62,57±0,65	>0,05
Длительность БП, годы	6,46±0,16	6,06±0,32	6,25±0,52	6,35±0,72	>0,05
Стадия (по Хен–Яру)	2,71±0,37	2,46±0,21	2,26±0,27	2,28±0,23	>0,05
ШСЭ, баллы	6,13±0,33	13,37±0,34	13,75±0,12	4,74±0,21	<0,05*
ШОС БП (суммарная оценка), баллы	4,83±0,21	6,51±0,15	6,32±0,16	7,06±0,12	<0,05**

*Различия между 1-й и 4-й группами; 2-й и 3-й группами; **различия между 1-й и 2–4 группами.

Таблица 2. Результаты ночной ПСГ

Показатель	Стадия сна, %			БДГ	ИЭС, %	Бодрствование в течение сна, мин	ЛП БДГ стадии, мин
	1-я	2-я	3-я + 4-я				
Норма*	2–5	45–55	13–23	20–25	>85	<5	90–110
Пациенты с БП (средние значения)	13,2	39,9	8,2	14,6	62,6	29,7	156,3

Примечание. ЛП – латентный период. * – показатели нормы определяли по данным [33, 34].

Таблица 3. Сравнение пациентов с СНП-СБДГ и без данного синдрома

Параметр	Наличие СНП-СБДГ	Отсутствие СНП-СБДГ	p
Возраст, годы	70,3±4,8	62,5±8,5	<0,05
Длительность БП, годы	11,8±4,9	10,2±4,2	>0,05
Стадия (по Хен–Яру)	2,4±0,5	2,6±0,4	>0,05
Длительность сна (ПСГ), мин	398,0±24,6	309,6±29,3	<0,07
Фаза сна с БДГ, %	18,8±6,2	9,8±8,8	<0,05
Латенция засыпания (МТЛС), мин	18,8±2,4	9,8±8,8	<0,05

Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента, для оценки взаимосвязи показателей – корреляционные матрицы Спирмена.

Результаты. На дневную сонливость предъявляли жалобы 44% пациентов. Перманентная дневная сонливость (без приступов засыпания) имела у 16 (15%) пациентов. У 15 (14%) больных наблюдались внезапные дневные засыпания (пароксизмальная сонливость) наряду с низкой (по ШСЭ) дневной сонливостью. Сочетание перманентной сонливости с эпизодами засыпания отмечалось у 16 (15%) пациентов. 50% пациентов указали на низкое качество ночного сна – <5 баллов (по 1-му подпункту ШОС БП).

Связи различных форм сонливости со стадией БП не выявлено. Пациенты с эпизодами засыпаний, помимо низкой оценки сонливости по ШСЭ, отличались от больных с сонливостью без засыпаний, а также от пациентов без дневной сонливости большей выраженностью наруше-

ний сна по суммарной оценке ШОС БП (табл. 1). Установлена также корреляция пароксизмальной сонливости с большей частотой ранних пробуждений ($r=0,42$; $p<0,05$) и частотой нарушения засыпаний ($r=0,84$; $p<0,05$) по ШОС БП. У пациентов с перманентной сонливостью без эпизодов засыпаний по данным ШОС БП не выявлено большей тяжести нарушений ночного сна по сравнению с пациентами без сонливости.

При регистрации ночной ПСГ у пациентов с дневной сонливостью отмечались увеличение длительности 1-й стадии сна и сокращение 2-й и 3-й стадий сна, удлинение латентного периода фазы сна с БДГ, увеличение периода бодрствования в течение ночи (табл. 2). Частые пробуждения (фрагментация сна) выявлены у всех пациентов. Средний показатель частоты пробуждений составил $19\pm11,5$ раза за ночь (минимальное количество пробуждений – 8, максимальное – 53).

У всех больных с дневной сонливостью, которым проводилась ПСГ, отмечено снижение индекса эффективности сна (ИЭС) до $62,61 \pm 13,65\%$, что было обусловлено сокращением длительности ночного сна до $353,8 \pm 12,4$ мин и увеличением длительности бодрствования в течение ночи до $109,6 \pm 16,2$ мин. СМП-СБДГ наблюдался у 7 (50%) обследованных, у которых в отличие от пациентов без парасомнии выявлены тенденция к большей длительности сна, большая представленность фазы сна с БДГ и меньшая латенция засыпания по данным МТЛС (табл. 3). При сравнении пациентов с разными формами сонливости — пароксизмальной и перманентной — статистически значимых различий в архитектуре сна, ИЭС не выявлено.

Отмечено определенное соответствие результатов субъективной и объективной оценок сонливости. Так, у пациентов с умеренной и тяжелой дневной сонливостью (>10 баллов по ШСЭ) выявлена меньшая латенция засыпания по МСЛТ — $5,1 \pm 3,5$ мин против $14,4 \pm 7,8$ мин у больных с легкой сонливостью (≤ 10 баллов по ШСЭ; $p=0,05$). Установлена статистически значимая корреляция между суммарной оценкой по ШСЭ и показателями латенции сна по МТЛС в первой половине дня ($r=0,6-0,7$; $p=0,05$).

Пациенты с эпизодами засыпаний (пароксизмальная сонливость) характеризовались меньшей латенцией засыпания по МТЛС, чем пациенты с перманентной сонливостью ($5,4 \pm 2,1$ мин по сравнению с $16,6 \pm 7,6$ мин; $p=0,01$), а также большей частотой эпизодов с латенцией засыпания <5 мин ($p=0,01$).

По данным ПСГ ночного сна имела определенная связь субъективных и объективных оценок сонливости. Так, пациенты с умеренной и тяжелой сонливостью (>10 баллов по ШСЭ) отличались от пациентов с более легкими ее проявлениями (≤ 10 баллов ШСЭ) меньшей представленностью глубокого сна: в первом случае 3-я и 4-я стадии сна наблюдались у $9,7 \pm 11,3\%$, во втором — у $17 \pm 2,3\%$ пациентов ($p<0,05$).

Обсуждение. В настоящем исследовании частота повышенной дневной сонливости (44% пациентов) согласуется с результатами ряда других работ [7, 35]. У наших пациентов перманентная и пароксизмальная сонливость встречались с одинаковой частотой. Эти данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих об ухудшении качества сна у пациентов с БП [10, 36–38]. Подтверждены наиболее характерные нарушения сна у пациентов с БП, выявляемые при ПСГ: снижение эффективности и фрагментация сна. Изменения длительности медленного сна и фазы сна с БДГ варьируются в разных исследованиях [39]. Отмечено изменение структуры сна за счет сокращения его медленноволновой фазы. Уточнена связь низкой эффективности сна с меньшей представленностью 2-й стадии сна.

Результаты данного исследования подтверждают связь между субъективной и объективной оценками сонливости. У пациентов с большим значением сонливости по ШСЭ отмечалась более короткая латенция засыпания по данным МТЛС. При этом у трети пациентов эпизоды засыпаний могут наблюдаться на фоне невысоких значений по ШСЭ (<10 баллов). Ранее мы обсуждали возможность возникновения засыпаний у пациентов без ощущения перманентной сонливости при значениях ШСЭ 3–7 баллов [40]. Таким образом, для диагностики сонливости, помимо оценки по ШСЭ, требуется тщательный опрос больного, а также его близких

и/или ухаживающего персонала с целью выявления кратковременных непредвиденных засыпаний или внезапной непереносимой сонливости, приводящей к засыпаниям во время повседневной активности.

По данным некоторых исследований, более чем у трети пациентов с БП, имеющих повышенную сонливость, отмечалось, по крайней мере, одно нераспознанное пациентами дневное засыпание, выявленное при МСЛТ [41]. Таким образом, для определения потенциального риска развития неожиданных засыпаний только клиническая оценка в ряде случаев может быть недостаточной. Принимая во внимание полученные данные о меньшей латенции засыпания по данным МТЛС у пациентов с пароксизмальной сонливостью, полагаем, что у лиц, занимающихся опасной и/или требующей повышенного внимания деятельностью, при спорных результатах клинической оценки сонливости целесообразно проводить ее объективизацию также с помощью МТЛС.

Полученные данные способствуют уточнению взаимоотношений дневной сонливости и нарушений ночного сна. Они подтверждают наличие связи пароксизмальных засыпаний с оценкой качества сна, нарушениями засыпания, ночными пробуждениями наряду с ее отсутствием у пациентов с перманентной сонливостью и, следовательно, могут свидетельствовать о патофизиологической неоднородности сонливости и различной степени значимости нарушений сна в ее патофизиологии. Эти результаты, основанные на субъективной оценке сна и бодрствования, наиболее близки к данным исследования D.G. Taвога и соавт. [42], в котором у пациентов с пароксизмальными засыпаниями отмечалась большая частота ночных пробуждений, связанных с ощущением дискомфорта на фоне ночной гипокинезии, тремором по ШОС БП. В недавно опубликованной клинической работе K. Zhu и соавт. [43] нарушения ночного сна являлись одним из основных предикторов дневной сонливости. Обнаруженная нами связь сонливости с изменениями структуры сна согласуется в целом и с результатами работы S. Stevens и соавт. [44], отметивших, что изменение структуры сна (сокращение 1-й стадии) значимо связано с показателями латенции дневного сна по МСЛТ.

Представляют интерес полученные нами данные о корреляции дневной сонливости с СМП-СБДГ, что подтверждается результатами ряда других исследований [26, 27]. Ранее в клиническом исследовании мы оценивали связь между СМП-СБДГ и развитием сонливости: у пациентов с вероятным СМП-СБДГ через 2,5 года наблюдения отмечено возникновение более частых непредвиденных засыпаний и прогрессирования дневной сонливости в отличие от пациентов без этой парасомнии [45].

Результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее данные об отсутствии связи между СМП-СБДГ и инсомнией [45, 46]. Связь повышенной сонливости с СМП-СБДГ у пациентов с БП можно объяснить общими патофизиологическими механизмами — нейродегенеративным процессом в стволе мозга (моноаминергических нейронах, ацетилхолинергических нейронах педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки моста, дофаминергических нейронах вентральной покрышки среднего мозга) с нарушением стволово-диэнцефально-корковых проекций, участвующих в регуляции сна и бодрствования [16, 45, 47]. Эти структуры ствола мозга и их функциональ-

ные связи вовлечены как в патофизиологию сонливости, (поскольку относятся к восходящей активирующей системе мозга), так и в модуляцию СБДГ [16].

Заключение. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что у всех пациентов с дневной сонливостью должны быть тщательно проанализированы характеристики ночного сна с целью его адекватной коррекции. В случаях ночной гипокинезии (пробуждения на фоне затруднений при поворотах в постели, ощущения «скованности») целесообразно повысить вечернюю дозу стандартного препарата, содержащего леводопу, либо назначить препараты, усиливающие ее дофаминергический эффект (энтакапон, ингибитор моноаминоксидазы В) [47–50]. Коррекции ночных симптомов БП и улучшению сна способствуют АДР прамипексол, ропинирол [51–53]. Однако на фоне приема АДР дневная сонливость может усиливаться, в связи с чем препараты этой группы рекомендуются преимущественно для вечернего приема в виде непролонгированной лекарственной формы.

В случае адекватной коррекции ночных симптомов с учетом полученных данных о значимости нарушений глубо-

кого сна при инсомнии у пациентов с БП могут использоваться антидепрессанты с седативным эффектом (тразодон, миансерин). В работе J.M. Holshoe [54] обсуждалась коррекция нарушений глубокого сна на фоне приема антидепрессантов у пациентов с инсомнией в общей популяции.

Для коррекции нарушений сна и сонливости при БП может использоваться мелатонин. У пациентов с БП и сонливостью было выявлено снижение амплитуды секреции мелатонина [55]. В то же время в контролируемых исследованиях показана эффективность мелатонина при СНП-СБДГ [56]. Наличие вероятных общих механизмов дневной сонливости и СНП-СБДГ при БП обосновывает перспективность дальнейшего поиска и общих подходов к их терапии.

Нормализации цикла сон – бодрствование способствует использование подходов поведенческой терапии (соблюдение правил гигиены сна, релаксационные методики, фототерапия, ограничение дневных засыпаний, особенно во второй половине дня) [57–59]. Доказана связь сонливости с иммобилизацией у пациентов с БП [60], поэтому усиление двигательной активности в течение дня является обязательной составляющей лечебной программы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *MovDisord.* 2010 Nov 15; 25(15):2493-500.
- Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, et al. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol.* 2017;78(5-6):330-337. doi: 10.1159/000481939. Epub 2017 Oct 30.
- Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res.* 2012 Dec; 21(6):710-7.
- Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Nov;88(11): 953-959.
- Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2008 Aug 15;271(1-2):47-52. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.008. Epub 2008 Apr 23.
- Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Oanow CW. Sleepiness in parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2003 Jun; 18(6):668-72.
- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 1999 Nov;14(6):922-7.
- Gjerstad M, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in parkinson's disease. *Neurology.* 2002 May 28;58(10):1544-6.
- Амосова АН, Смоленцева ИГ, Гусейнова ПМ и др. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(6):77-81. [Amosova AN, Smolentseva IG, Guseynova PM, et al. Sleep disorders at an early stage of Parkinson's disease in patients who do not take antiparkinsonic drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016; 116(6):77-81. (In Russ.)].
- Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2010;(2):19-25. [Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of sleep and wake disorders in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;(2):19-25. (In Russ.)].
- Нодель МР, Шевцова КВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. Неврологический журнал. 2017; (2):57-63. [Nodel' MR, Shevtsova KV. Hypersomnia in Parkinson's disease: diagnosis, pathophysiology, approaches to therapy. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2017;(2):57-63. (In Russ.)].
- Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999 Jun 10;52(9): 1908-10.
- De Cock VC, Vidaillhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 May;4(5): 254-66. doi: 10.1038/ncpneuro0775. Epub 2008 Apr 8.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2005 Jan;28(1):113-21.
- Ковальзон ВМ, Завалко ИМ. Нейрохимия цикла сон–бодрствование–сон и болезнь Паркинсона. Нейрохимия. 2013;(3):193-206. [Koval'zon VM, Zavalko IM. Neurochemistry of sleep–wake–sleep cycle and Parkinson's disease. *Neirokhimiya.* 2013;(3): 193-206. (In Russ.)]
- Rye DB. Two faces of Eve: dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology.* 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S2-7.
- Thannickal TC, Lai YY, Seigel JM, et al. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):1586-95. Epub 2007 May 9.
- Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res.* 2012 Dec; 21(6):710-7.
- Ataide M, Franco CM, Lins OG. Daytime sleepiness and Parkinson's disease: the contribution of the multiple sleep latency test. *Sleep Disord.* 2014;2014:767181. doi: 10.1155/2014/767181. Epub 2014 Jul 10.
- Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ, Дорохов ВБ. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. Неврологический журнал. 2014;(4):19-27. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorokhov VB. Insomnia in Parkinson's disease and its impact on the quality of life of patients. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2014;(4):19-27. (In Russ.)].

22. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(9):37-42. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):37-42. (In Russ.)].
23. Moller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K. Continuous sleep EEG monitoring in PD patients with and without sleep attacks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):238-41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.009. Epub 2008 Jul 10.
24. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019-24.
25. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Mar;6(2):169-76.
26. Mahale R, Yadav R, Pal PK. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med*. 2014 Jun;15(6):642-6. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.022. Epub 2014 Mar 31.
27. Ford AH, Duncan GW, Firbank MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease: magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2013 Jun;28(6):832-6. doi: 10.1002/mds.25367. Epub 2013 Feb 28.
28. Irazo A, Tolosa E, Chaudhuri KR, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: *Non-motor symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press; 2009. P. 205-13.
29. Neikrug AB, Maglione JE, Liu L, et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J Clin Sleep Med*. 2013 Nov 15;9(11):1119-29. doi: 10.5664/jcsm.3148.
30. Fahn S, Elton RL; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in parkinson's disease*. Florham Park: Macmillan; 1987. P. 153-63.
31. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):629-35.
32. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
33. Ковров ГВ. Методы диагностики расстройств сна. В кн.: Ковров ГВ, редактор. Краткое руководство по клинической сомнологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 272 с. [Kovrov GV. Methods of diagnosis of sleep disorders. In: Kovrov GV, editor. *Kratkoe rukovodstvo po klinicheskoi somnologii* [Concise manual of clinical sleep medicine]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 272 p.]
34. Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. 1766 p.
35. Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):212-9. doi: 10.1159/000375493. Epub 2015 Mar 11.
36. Голубев ВЛ, Яхно НН. Ночной сон при паркинсонизме. В кн.: Сон и его нарушения. Москва: Медицина; 1972. С. 138-41. [Golubev VL, Yakhno NN. Night sleep in Parkinson's disease. In: *Son i ego narusheniya* [Sleep and its disorders]. Moscow: Meditsina; 1972. P. 138-41.]
37. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 Nov 10.
38. Bhidayasiri R, Trenkwalder C. Getting a good night sleep? The importance of recognizing and treating nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 May;50:10-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.008. Epub 2018 Jan 5.
39. De Cock VC. Objective measures of the sleep-wake cycle in Parkinson's disease. In: Videnovic A, Hogl B, editors. *Disorders of sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease*. Springer; 2015. 51-60.
40. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;(6):9-16. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(6):9-16. (In Russ.)].
41. Merino-Andrew M, Arnulf I, Konofal E. Unawareness of naps in parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1553-4.
42. Tavora DG, de Bruin VM, Lopes Gama R, et al. The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease. *Sleep Sci*. 2014 Mar;7(1):13-8. doi: 10.1016/j.slsci.2014.07.020. Epub 2014 Aug 22.
43. Zhu K, Van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Mar;24:34-40. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.020. Epub 2016 Jan 22.
44. Stevens S, Comella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep*. 2004 Aug 1;27(5):967-72.
45. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;20(6):28-34. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Behavior disorder syndrome in the sleep phase with rapid eye movements in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):28-34. (In Russ.)].
46. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):450-6.
47. Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):45-50. [Nodel' MR. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):45-50. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50
48. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
49. Нодель МР, Ковров ГВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):88-94. [Nodel' MR, Kovrov GV. Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):88-94. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-88-94
50. Нодель МР. Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):30-4. [Nodel' MR. Current possibilities of therapy for sleep disorders in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):30-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2409
51. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017 Feb 16;8:42. doi: 10.3389/fneur.2017.00042. eCollection 2017.
52. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rolfe KA, et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):105-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x. Epub 2011 Jun 23.
53. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexol) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):32-8. (In Russ.)].
54. Holshoe JM. Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care*. 2009 Jul;45(3):191-7. doi: 10.1111/j.1744-6163.2009.00221.x.
55. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive day-

time sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):463-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239.

56. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res.* 2010 Dec;19(4):591-6. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.

57. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and

behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep.* 2006 Nov;29(11):1415-9.

58. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19;165(2):125-33. doi: 10.7326/M15-2175. Epub 2016 May 3.

59. Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al.

The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015 May; 14(5):547-58. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6. Epub 2015 Apr 12.

60. Kotschet K, Johnson W, Mc Gregor S, et al. Daytime sleep in Parkinson's disease measured by episodes of immobility. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jun;20(6):578-83. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.011. Epub 2014 Feb 24.

Поступила 15.09.2018

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.

Чехонацкий А.А.¹, Николенко В.Н.^{2,3}, Шоломов И.И.¹, Чехонацкий В.А.⁴, Гридин Л.А.²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФФМ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³119192, Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5; ⁴125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Влияние эмоционального статуса и качества жизни больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики

До настоящего времени не решен вопрос, какие факторы оказывают отрицательное влияние на точность топической диагностики поражения корешков спинномозговых нервов при неврологическом обследовании.

Цель исследования — определить характер связи между точностью топической диагностики поражения спинномозговых нервов по неврологической симптоматике у больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и особенностями их эмоционального статуса и качеством жизни.

Пациенты и методы. Обследовано 48 больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника. Вначале проведено сопоставление уровня поражения корешков спинномозговых нервов, установленного при неврологическом обследовании, с результатами магнитно-резонансной или компьютерной томографии, а также хирургического вмешательства. После этого у пациентов оценивали значение эмоциональных факторов для определения точности топической диагностики.

Результаты и обсуждение. При расхождении предварительного неврологического и окончательного диагнозов наиболее показательными были такие черты личности, как истерия, психастения, алекситимия и личностная тревожность. Наиболее существенные различия обнаружены по показателю алекситимии. На точность топической диагностики влияли не только психологический профиль больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника, но и показатели качества жизни. Это лица с тревожно-мнительным типом характера, которым свойственна тревожность, боязливость, нерешительность, постоянное сомнение. Они используют симптомы соматического заболевания как средство избежать ответственности. Все свои проблемы эти пациенты решают с помощью ухода в болезнь, что приводит к социальной дезадаптации.

Заключение. Особенности психологического профиля личности в виде повышенной тревожности, истерии и психастении снижают точность топической диагностики поражения на 25,6%. Пациентам с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и низкими показателями качества жизни, а также высокими значениями по шкалам ипохондрии, депрессии, психастении и личностной тревожности необходима коррекция эмоционального статуса.

Ключевые слова: остеохондроз; диагностика; качество жизни; эмоциональный статус.

Контакты: Андрей Анатольевич Чехонацкий; fax-1@yandex.ru

Для ссылки: Чехонацкий АА, Николенко ВН, Шоломов ИИ и др. Влияние эмоционального статуса и качества жизни больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):30–35.

Influence of emotional status and quality of life in patients with cervical disc herniation on the accuracy of topical diagnosis

Chekhonatsky A.A.¹, Nikolenko V.N.^{2,3}, Sholomov I.I.¹, Chekhonatsky V.A.⁴, Gridin L.A.²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³31, Lomonosov Prospect, Build. 5, Moscow 119192; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

What factors negatively influence the accuracy of topical diagnosis of spinal nerve root lesion during neurological examination has not been solved until now.

Objective: to identify the nature of the relationship between the accuracy of topical diagnosis of spinal nerve lesion from neurological symptoms in patients with cervical disk herniation and the peculiarities of their emotional status and quality of life.

Patients and methods. Forty-eight patients with cervical disc herniation were examined. At first, the level of spinal nerve root lesion established during neurological examination was compared with the results of magnetic resonance imaging or computed tomography and surgical intervention. Thereafter, the importance of emotional factors in determining the accuracy of topical diagnosis is studied in these patients.

Results and discussion. If there was a divergence between preliminary neurological and final diagnoses, personality traits, such as hysteria, psychasthenia, alexithymia, and trait anxiety were most significant. The most substantial differences were found in the index of alexithymia. The accuracy of topical diagnosis was influenced not only by the psychological profile of patients with cervical disc herniation, but also by their qual-

ity-of-life indicators. These are persons who are anxious and suspicious and are characterized by anxiety, fearfulness, indecision, and constant doubt. They use the symptoms of a somatic disease as a means to avoid responsibility. These patients solve all their problems, by escaping into disease, which causes social maladjustment.

Conclusion. The features of an individual's psychological profile as increased anxiety, hysteria, and psychasthenia reduce the accuracy of topical diagnosis of the lesion by 25.6%. Patients with cervical disk herniation, low quality-of-life indicators, and high scale scores for hypochondria, depression, psychasthenia, and trait anxiety need their emotional status to be corrected.

Keywords: osteochondrosis; diagnosis; quality of life; emotional status.

Contact: Andrey Anatolyevich Chekhonatsky; fax-1@yandex.ru

For reference: Chekhonatsky AA, Nikolenko VN, Sholomov II, et al. Influence of emotional status and quality of life in patients with cervical disc herniation on the accuracy of topical diagnosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):30–35.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-30-35

В течение многих лет среди хирургов ведется дискуссия о возможности топической диагностики и определения характера поражения спинномозговых нервов при неврологическом обследовании [1–3]. Одни специалисты считают, что по клинической картине нельзя или очень трудно установить диагноз, другие уверены в обратном [4–7]. Оптимизация методологии клинической диагностики позволила увеличить количество точных диагнозов, но показатель расхождений при этом остается еще недопустимо высоким — от 23 до 32% [8–11]. Закономерно встает вопрос, какие факторы оказывают отрицательное влияние на точность топической диагностики поражения корешков спинномозговых нервов при неврологическом обследовании и возможно ли их минимизировать?

Один из таких факторов — эмоциональные особенности больного [12–14]. Они четко проявляются при определении столь важного симптома, как локализация болевых ощущений, которое базируется только на субъективном восприятии пациента и выражается в виде «показа» или «рисунка» распространности боли [15–17]. Известно, что в формировании болевых ощущений участвует как сенсорный компонент, обусловленный афферентной импульсацией из места патологических изменений в позвоночнике, так и эмоциональный, связанный с субъективным восприятием боли, психологическими особенностями личности больного [18–20].

Цель работы — оценка характера связи между точностью топической диагностики поражения спинномозговых нервов по неврологической симптоматике у больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и особенностями их эмоционального статуса и качеством жизни.

Пациенты и методы. У 48 больных с грыжами межпозвоночных дисков шейного отдела позвоночника в ходе неврологического обследования по методике А.М. Хелимского (1997) был определен предполагаемый уровень поражения корешков спинномозговых нервов. Полученные результаты были сопоставлены с реальным уровнем поражения шейного отдела позвоночника, установленным в дальнейшем при магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии, а также хирургическом вмешательстве.

С целью выяснения значения эмоциональных факторов для точно-

сти топической диагностики поражений шейного отдела позвоночника были сформированы две группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 12 пациентов, у которых диагноз, поставленный при предварительном неврологическом обследовании, имел расхождение с окончательным диагнозом. Во 2-ю группу включено 36 больных, у которых предварительный неврологический диагноз был подтвержден результатами дальнейшего МРТ/КТ-обследования и/или операции. Анализировали психологический профиль пациентов по соответствующим шкалам. Кроме того, были сформированы две группы пациентов: с низкими (1-я группа, n=36) и высокими (2-я группа, n=47) показателями качества жизни, оцениваемыми по опроснику FS-36.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто встречалось поражение межпозвоночных дисков C_{v-vi} и C_{iii-iv} — у 15 (31,6%) и 9 (18,5%) больных соответственно (табл. 1). Уровень поражения шейного отдела позвоночника практически не оказывал влияния на процент расхождений между диагнозом, поставленным в процессе неврологического обследования, и в дальнейшем по данным лучевой диагностики, а также операции. Так, в ходе неврологического обследования у 8 больных предполагалось наличие поражения межпозвоночного диска на уровне C_{iii-iv}. Реально данная локализация обнаружена у 9 пациентов (процент расхождений диагноза — 2,1). Хирургическое лечение по поводу грыжи диска C_{iv-v} выполнено у 6 (12,5%) больных, в то время как при предварительном неврологическом обследовании аналогичный диагноз был поставлен 4 (8,3%) пациентам. Таким образом, при указанной локализации грыжи межпозвоночного диска рас-

Таблица 1.

Соотношение между предполагаемым уровнем поражения позвоночника по неврологической симптоматике и реальной локализацией процесса, n (%)

Локализация поражения	Предварительный диагноз (по результатам неврологического обследования)	Окончательный диагноз (по результатам операции)
C _{iii-iv}	8 (16,6)	9 (18,5)
C _{iv-v}	4 (8,3)	6 (12,5)
C _{v-vi}	13 (27,0)	15 (31,6)
C _{vi-vii}	6 (12,8)	5 (10,4)
C _{v-vi} , C _{vi-vii}	9 (18,7)	8 (16,6)
C _{iii-iv} , C _{iv-v}	6 (12,5)	2 (4,1)
C _{iv-v} , C _{vi-vii}	2 (4,1)	3 (6,2)

хождения между предварительным и окончательным диагнозами наблюдались в 4,2% случаев.

Максимальные расхождения между предварительным и окончательным диагнозами обнаруживались при сочетанном поражении на уровне C_{III-IV}, C_{IV-V} межпозвоночных дисков. Данный характер и уровень поражения шейного отдела позвоночника при неврологическом обследовании был установлен у 6 пациентов, а реально подтвержден только у 2 (8,3% расхождений).

В случаях расхождении предварительного неврологического и окончательного диагноза более выраженными оказались такие черты личности больного, как истерия, психастения, алекситимия и личностная тревожность (табл. 2).

Наиболее существенные различия между анализируемыми группами обнаруживались по такому показателю, как алекситимия — сниженная способность или затрудненная вербализация собственных ощущений и переживаний [16, 18, 21]. Пациенты с высокими показателями алекситимии испытывают трудности в проведении различий между чувствами и ощущениями. Они неправильно описывают распространенность болевых ощущений и их выраженность. Из-за этого у больных этой группы возникают ошибки при топической диагностике поражения позвоночника на основании неврологической симптоматики. На рис. 1 наглядно продемонстрирована зависимость между частотой ошибок при топической диагностике и показателем алекситимии у больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника.

Установлено, что по мере увеличения выраженности алекситимии практически пропорционально происходит значительное нарастание (в 2 и более раз) числа ошибок при топической диагностике неврологических симптомов остеохондроза шейного отдела позвоночника: при показателе алекситимии ≥ 30 ед. количество ошибок составило 15,3%, 50 ед. — 31,0%, $a \geq 80$ ед. — уже 38,7%. Отсюда следует, что у больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и высокими показателями алекситимии при установлении диагноза в большей мере необходимо ориентироваться на инструментальные методы обследования, чем на данные клинико-неврологического обследования.

Выполнен парный корреляционный анализ частоты случаев, в которых описываемая больными неврологическая симптоматика не совпадала с истинной локализацией патологического процесса, и особенностей их психологического профиля (табл. 3). Выявленная частота расхождений между описываемыми пациентами болевыми ощущениями и реальным окончательным уровнем поражения шейного отдела позвоночника находилась в прямой зависимости от показателей истерии ($r=0,62$, $p<0,05$) и алекситимии ($r=0,58$, $p<0,05$). Наиболее часто расхождения между чувствительными нарушениями, на которые указывали больные, и истинной локализацией поражения межпозвоночных дис-

Таблица 2.

Влияние психологического профиля больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики поражения по неврологической симптоматике, ед.

Психологический профиль	Пациенты с совпадением предварительного и окончательного диагнозов (n=36)	Пациенты с расхождением предварительного и окончательного диагнозов (n=12)
Ипохондрия	46,7 $\pm$ 3,1	51,3 $\pm$ 4,7
Депрессия	48,4 $\pm$ 2,6	46,4 $\pm$ 2,0
Истерия	44,6 $\pm$ 2,0	61,3 $\pm$ 1,9*
Паранойяльность	37,9 $\pm$ 1,6	42,1 $\pm$ 2,8
Психастения	42,1 $\pm$ 3,4	54,6 $\pm$ 1,9*
Гипомания	39,7 $\pm$ 2,6	37,8 $\pm$ 4,2
Алекситимия	43,4 $\pm$ 2,8	76,1 $\pm$ 3,3*
Личностная тревожность	40,3 $\pm$ 1,9	66,2 $\pm$ 3,1*
Реактивная тревожность	38,7 $\pm$ 2,2	40,4 $\pm$ 2,6

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * — достоверные различия между группами больных ($p<0,05$).

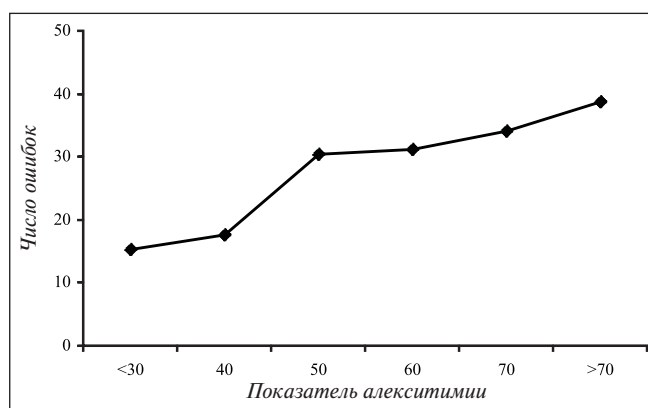


Рис. 1. Зависимость между выраженностью алекситимии и частотой ошибок при топической диагностике неврологических симптомов у больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника

ков выявлялись у лиц с повышенными значениями по шкалам истерии ($r=0,54$, $p<0,05$) и гипомании ($r=0,69$, $p<0,05$).

Такие черты личности, как депрессия и ипохондрия, часто сочетались с расхождением между описываемым больными ощущением слабости в конечностях и стандартными критериями при оценке зоны поражения позвоночника ($r=0,67$, $p<0,05$ и $r=0,74$, $p<0,05$ соответственно).

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение о влиянии психологических особенностей личности больных с грыжами шейных дисков на точность топической диагностики (рис. 2). При топической диагностике и определении характера поражения корешков спинномозговых нервов по неврологической симптоматике у больных с выраженными показателями истерии и алекситимии диагностическое значение имеют описание ими болевых ощущений, у лиц с ипохондрией и депрессией — жалобы на мышечную слабость, а при значительно выраженных истерии

Таблица 3. Корреляция между особенностями психологического профиля больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и частотой расхождений предварительного и окончательного диагнозов, ед.

Психологический профиль	Боль	Чувствительность	Мышечная слабость
Ипохондрия	-0,12	0,31	0,67*
Депрессия	0,34	-0,08	0,74*
Истерия	0,62*	0,54*	-0,21
Паранойальность	0,18	0,06	0,23
Психастения	0,12	0,31	-0,31
Гипомания	-0,31	-0,69*	0,27
Алекситимия	0,58*	0,24	0,36

*Достоверная корреляция ($p < 0,05$).



Рис. 2. Влияние психологических особенностей больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики

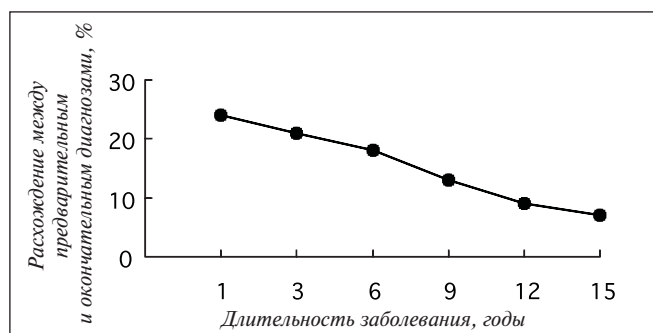


Рис. 3. Влияние длительности заболевания у пациентов с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики по неврологической симптоматике

и гипомании — описание нарушений чувствительности.

С увеличением длительности течения заболевания точность топической диагностики уровня поражения корешков спинномозговых нервов по неврологической симптоматике возрастает (рис. 3).

В первые 3 года болезни показатель расхождений между предварительным диагнозом по неврологической симптоматике и окончательным диагнозом в среднем составляет $22,3 \pm 0,6\%$, а после 10 лет болезни он снижается до $8,4 \pm 1,6\%$.

Причины выявленных различий можно объяснить тем, что на ранних этапах болезни пациенты еще полностью не адаптированы к своему состоянию и им свойственно переоцени-

вать имеющуюся симптоматику. По мере увеличения длительности заболевания, возникновения периодических обострений, в ходе которых происходит повторение и закрепление имеющихся симптомов, больные более точно дифференцируют свои ощущения, что способствует повышению надежности топической диагностики уровня поражения по неврологической симптоматике.

На точность топической диагностики накладывают отпечаток не только психологический профиль больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника, но и показатели качества жизни. Это подтверждает оценка показателей качества жизни с помощью опросника SF-36 у 83 больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника (табл. 4).

Возраст пациентов с низкими и высокими показателями качества жизни был статистически сопоставимым — $43,6 \pm 2,4$ и $44,2 \pm 3,1$ года соответственно, количество мужчин и женщин в двух группах не различалось. Длительность заболевания у больных с низкими значениями качества жизни составила $6,4 \pm 3,2$ года, с высокими значениями — $6,9 \pm 2,6$ года ($p > 0,05$). Таким образом, по социальным показателям, клиническому течению анализируемые группы были статистически сопоставимы, в то время как по показателям качества жизни существенно различались. В 1-й группе показатель физического функционирования составил $42,5 \pm 1,3$ ед., во 2-й — $53,7 \pm 2,2$ ед. ($p < 0,05$). Аналогичные различия отмечались по величине болевых ощущений, показателю социального функционирования, ролевому эмоциональному функционированию и физическому здоровью. В 1-й группе эти показатели составили $26,8 \pm 1,7$; $43,7 \pm 2,8$; $36,8 \pm 2,0$ и $41,8 \pm 3,6$ ед., во 2-й группе — $37,7 \pm 2,1$; $61,7 \pm 1,8$; $46,1 \pm 2,2$ и $57,3 \pm 2,3$ ед. соответственно ($p < 0,05$).

Анализ психологического профиля пациентов с высокими и низкими показателями качества жизни показал, что для больных с низкими показателями характерны такие черты личности, как ипохондрия, депрессия, психастения и повышенная тревожность (табл. 5).

Особенности психологического профиля больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника в виде повышенной тревожности, истерии и психастении приводят к снижению точности топической диагностики поражения спинномозговых нервов по неврологической симптоматике

на 25,6%. У этих пациентов при установлении диагноза в большей мере необходимо ориентироваться на инструментальные методы, чем на данные клиничко-неврологического обследования. Пациентам с грыжами дисков шейного отдела позвоночника и низкими показателями качества жизни, а также высокими значениями по шкалам ипохондрии, депрессии, психастении и личностной тревожности необходима коррекция эмоционального статуса.

Заключение. Наше исследование показало, что снижение точности топической диагностики поражения спинномозговых нервов наблюдается у пациентов с низкими значениями качества жизни. С учетом выявленных в ходе психологического тестирования больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника различий, обобщенный психологический портрет пациентов с низким качеством жизни выглядит следующим образом. Это лица с тревожно-мнительным типом характера, которым свойственны тревожность, боязливость, нерешительность, постоянное сомнение. Они используют симптомы соматического заболевания как средство избежать ответственности. Свои проблемы они решают уходом в болезнь, что приводит к социальной дезадаптации. Такие больные медленно приспосабливаются к смене социальной обстановки, легко теряют равновесие при возникновении социальных конфликтов.

Таблица 4. Клиническая характеристика больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника с высокими и низкими показателями качества жизни

Показатель	Пациенты с низким качеством жизни (n=36)	Пациенты с высоким качеством жизни (n=47)
Мужчины, %	56,4	51,8
Женщины, %	43,6	48,2
Средний возраст, годы	43,6±2,4	44,2±3,1
Длительность заболевания, годы	6,4±3,2	6,9±2,6
Качество жизни по SF-36, ед.:		
физическое функционирование	42,5±1,3	53,7±2,2*
ролевое физическое функционирование	32,1±2,4	36,1±3,7
болевые ощущения	26,8±1,7	37,7±2,1*
общее состояние здоровья	41,7±0,9	40,4±3,1
жизнеспособность	36,7±2,7	37,7±1,6
социальное функционирование	43,7±2,8	61,7±1,8*
ролевое эмоциональное функционирование	36,8±2,0	46,1±2,2*
психическое здоровье	41,8±3,6	57,3±2,3*

*Достоверные различия между анализируемыми группами (p<0,05).

Таблица 5. Психологические особенности больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника с высокими и низкими показателями качества жизни, ед.

Психологический профиль	Пациенты с низким качеством жизни (n=36)	Пациенты с высоким качеством жизни (n=47)
Ипохондрия	43,4±2,1*	57,6±1,2
Депрессия	42,6±1,8*	61,7±2,4
Истерия	43,7±2,1	38,6±3,6
Паранойяльность	41,2±4,3	39,2±3,1
Психастения	44,6±2,5*	58,3±1,5
Гипомания	33,4±2,6	29,4±3,8
Личностная тревожность	43,5±3,3*	56,7±1,4
Реактивная тревожность	37,4±2,6	41,5±3,8

ЛИТЕРАТУРА

1. Мицкевич ВА. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника с болевым синдромом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2005;(2):18-20. [Mitskevich VA. Pathology of the cervical spine. Instability of the cervical spine. *Praktikuyushchemu nevrologu*. 2005;(2):18-20. (In Russ.)].
2. Baptiste DC, Fehlings MG. Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J*. 2006 Nov-Dec; 6(6 Suppl):190S-197S.
3. Young S, Aprill C, Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):460-5.
4. Зайцев ВП, Тюрина ОГ, Айвазян ТА и др.

- Особенности восприятия боли и психологический статус больных остеохондрозом позвоночника с болевым синдромом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2002;(6):30-3. [Zaitsev VP, Tyurina OG, Aivazyana TA, et al. Features of pain perception and psychological status of patients with spinal osteochondrosis with pain syndrome. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkul'tury*. 2002;(6):30-3. (In Russ.)].
5. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):65-71. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Management of

- patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-120
6. Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain*. 2006 Jun; 22(5):430-7.
7. Foster N, Hartvigsen J, Croft P. Taking responsibility for the early assessment and treatment of patients with musculoskeletal pain: a review and critical analysis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 29;14(1):205. doi: 10.1186/ar3743.

8. Новиков АВ, Яхно НН. Невропатическая боль. Патофизиологические механизмы и принципы терапии. Русский медицинский журнал. 2001;(7-8):318-21. [Novikov AV, Yakhno NN. Neuropathic pain. Pathophysiological mechanisms and principles of therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(7-8):318-21. (In Russ.)].
9. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение Аэртала и Мидокалма. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):34-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Nonspecific back pain in outpatient practice, the use of Airtal and Midocalm. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):34-7. (In Russ.)].
10. Casey E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011 Feb;22(1): 1-5. doi: 10.1016/j.pmr.2010.10.001. Epub 2010 Dec 3.
11. 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.
12. Табеева ГР. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(3):4-12. [Tabeeva GR. Comorbidity of chronic pain and depression in neurological patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3): 4-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2332
13. 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.)].
14. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространённость когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приёма). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378
15. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространённость, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(5): 55-61. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Depression in neurological practice: prevalence, diagnosis, treatment standards and new opportunities of pharmacotherapy. *Meditsinskii sovet*. 2015;(5):55-61. (In Russ.)].
16. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;(9):54-8. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medical-biological and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*. 2012;(9):54-8. (In Russ.)].
17. 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.
18. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Дисфункциональный механизм хронической боли. Российский журнал боли. 2014;(1):23-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Dysfunctional mechanism of chronic pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(1):23-4. (In Russ.)].
19. Cagnie B, Castelein B, Polle F, et al. Evidence for the use of ischemic compression and dry needling in the management of trigger points of the upper trapezius in patients with neck pain: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Jul;94(7):573-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000266.
20. Schneiderhan J, Orizondo C. Chronic pain: How to approach these 3 common conditions. *J Fam Pract*. 2017 Mar;66(3):145-157.
21. Авдулова ТП, Тер-Ованесов МД, Ягудина ОП. Особенности алекситимии и субъективной оценки межличностных отношений у онкологических больных. Клиническая и специальная психология. 2016;5(3):24-39. [Avdulova TP, Ter-Ovanesov MD, Yagudina OP. Features of alexithymia and subjective evaluation of interpersonal relationships in cancer patients. *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. 2016;5(3):24-39. (In Russ.)].

Поступила 6.10.2018

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.

Супонева Н.А.¹, Юсупова Д.Г.¹, Жирова Е.С.¹, Мельченко Д.А.², Таратухина А.С.¹, Бутковская А.А.¹,
Ильина К.А.¹, Зайцев А.Б.³, Зимин А.А.¹, Клочков А.С.¹, Люкманов Р.Х.¹, Калинин М.Э.⁴, Пирадов М.А.¹,
Котов-Смоленский А.М.¹, Хижникова А.Е.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», Челябинск, Россия

¹125367, Волоколамское шоссе, 80; ²117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴454091, Челябинск, ул. Цвиллинга, 41

Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России

Цель — создание русскоязычной версии модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) и оценка ее психометрических свойств.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 50 пациентов старше 18 лет с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (25 женщин, 25 мужчин, средний возраст 56 лет). В рамках процедуры валидации проведена лингвокультурная ратификация и подготовлена русскоязычная версия шкалы, с последующей оценкой ее психометрических свойств (надежность, чувствительность, валидность).

Результаты и обсуждение. Успешно выполнены перевод и языковая адаптация МШР. Результаты, полученные при оценке психометрических свойств разработанной русскоязычной версии шкалы, отражают высокую степень ее надежности, достоверные показатели чувствительности. При статистическом исследовании конструктивной и содержательной валидности также была определена высокая степень достоверности различий.

Заключение. В результате проведенного исследования подготовлена официальная русскоязычная версия МШР, которая рекомендована к использованию врачами-неврологами и реабилитологами как в повседневной клинической практике, так и при проведении клинических исследований.

Ключевые слова: валидация; шкала Рэнкина; инсульт; психометрические свойства; объективная оценка; русскоязычная официальная версия.

Контакты: Джамия Гереевна Юсупова; dzhamilya-d@mail.ru

Для ссылки: Супонева НА, Юсупова ДГ, Жирова ЕС и др. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):36–39.

Validation of the modified Rankin Scale in Russia

Suponeva N.A.¹, Yusupova D.G.¹, Zhirova E.S.¹, Melchenko D.A.², Taratukhina A.S.¹, Butkovskaya A.A.¹, Ilyina K.A.¹, Zaitsev A.B.³,
Zimin A.A.¹, Klochkov A.S.¹, Lyukmanov R.Kh.¹, Kalinkina M.E.⁴, Piradov M.A.¹, Kotov-Smolensky A.M.¹, Khizhnikova A.E.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, ОАО «РЖД», Chelyabinsk, Russia

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; ²6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

⁴41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454091

Objective: to develop a Russian version of the modified Rankin Scale (mRS) and to assess its psychometric properties.

Patients and methods. The investigation involved 50 patients (25 women, 25 men) over 18 years of age (mean age, 56 years) with an acute cerebrovascular accident diagnosis. During the validation procedure, the authors carried out the linguocultural ratification of mRS, prepared its Russian-language version, and then assessed its psychometric properties (reliability, sensitivity, validity).

Results and discussion. Translation and linguistic adaptation of mRS was successfully completed. The results obtained in assessing the psychometric properties of the developed Russian version of the scale reflect its high reliability and the valid and reliable indicators of its sensitivity. A statistical study of constructive and content validity also determined the high significance of differences.

Conclusion. The investigation has resulted in the official Russian version of mRS, which is recommended for use by neurologists and rehabilitation specialists in both daily clinical practice and in clinical trials.

Keywords: validation; Rankin scale; stroke; psychometric properties; objective assessment; official Russian-language version.

Contact: Dzhamilya Gereevna Yusupova; dzhamilya-d@mail.ru

For reference: Suponeva NA, Yusupova DG, Zhirova ES, et al. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):36–39.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39

В настоящее время инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире, что говорит о большой социальной значимости этого заболевания. Согласно данным эпидемиологических исследований, встречаемость нарушений мозгового кровообращения в России составляет 3,28 случая на 1000 населения, средний возраст пациентов — 66,7 года (63,7 года у мужчин и 69,4 года у женщин). Согласно мировой статистике, заболеваемость инсультом составляет от 76 до 119 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от региона [1, 2].

Ввиду значительной распространенности данного заболевания важны объективные инструменты оценки тяжести состояния пациента и эффективности лечения. Этой цели служат различные шкалы. Использование унифицированных шкал значительно облегчает коммуникацию врачей и объективную оценку состояния пациента и позволяет контролировать эффективность реабилитации. В мире разработано большое количество шкал и опросников, которые опубликованы преимущественно на английском языке, что затрудняет их использование русскоговорящими врачами. Однако осуществление обычного перевода шкалы или опросника редко бывает адекватным и не гарантирует единообразия его применения в масштабах страны. Поэтому требуется проведение валидации и, соответственно, оценки психометрических свойств русскоязычных версий.

Практика валидации международных шкал и опросников широко распространена за рубежом, особенно применительно к больным с нарушениями мозгового кровообращения и их последствиями. Например, в Бразилии выполнены перевод и валидация шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения США, модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) и индекса Бартел, в Корее — перевод и валидация опросника ВОЗ по оценке качества жизни, в Китае — перевод и валидация шкалы Национальных институтов здравоохранения США по прогнозированию развития пневмонии у пациентов с инсультом и др. [3–5]. В России валидация шкал и опросников была инициирована Межнациональным центром исследования качества жизни, в области неврологии и нейрореабилитации, первые шаги в этом направлении сделаны лишь в последние годы [6–8].

МШР широко используется за рубежом для оценки степени ограничения жизнедеятельности пациентов после перенесенного инсульта. Преимуществами ее применения в научных исследованиях и клинической практике являются быстрота определения результата и возможность проводить оценку дистанционно, например по телефону, что практикуется в некоторых зарубежных странах. С помощью данной шкалы можно отнести пациента к одной из категорий путем опроса, при этом от него не требуется выполнения каких-либо заданий, что упрощает работу исследователя. Использование МШР позволяет объективно оценить динамику симптомов и функциональных нарушений, а также эффективность реабилитационных мероприятий.

В настоящее время результат, получаемый с помощью МШР, положен в основу оценки эффекта реабилитационных мероприятий у больных с нарушением мозгового кровообращения и используется для маршрутизации пациентов с одного этапа реабилитации на другой [9, 10]. Этот же ин-

струмент применяется в научно-исследовательских работах, в которых изучается эффективность лекарственных средств при нарушении мозгового кровообращения [11, 12].

Впервые эту шкалу представил Джон Рэнкин, специалист по терапии и фармакогнозии университетской больницы Стобхилл, Глазго, в журнале *Scottish Medical Journal* в 1957 г. [13]. Модифицированная версия создана в 80-е годы XX в. Чарльзом Уорлоу и коллегами в рамках исследования UK-TIA и имеет несколько основных преимуществ: она охватывает весь спектр функциональных нарушений — от симптомов до смерти, ее категории интуитивно понятны и легко усваиваются как клиницистами, так и пациентами, она демонстрирует сильную корреляцию с характеристиками инсульта (например, объемом инфаркта) [14].

Цель исследования — разработка русскоязычной версии МШР и оценка ее психометрических свойств [14, 15].

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе Научного центра неврологии в период с января по декабрь 2017 г. Было обследовано 50 пациентов старше 18 лет с диагнозом инсульт (средний возраст 56 лет, 25 женщин, 25 мужчин). После тщательного сбора анамнеза и жалоб у всех пациентов оценивали степень ограничения жизнедеятельности после перенесенного инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование: инсульт по ишемическому или геморрагическому типу; возраст старше 18 лет; отсутствие афазии и выраженных когнитивных нарушений.

Критерии исключения: крайне тяжелая степень состояния пациента; психические заболевания; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы; тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, беременность и период лактации; нежелание участвовать в исследовании.

На *первом этапе* исследования были выполнены перевод и языковая адаптация МШР. Оригинальная версия шкалы была переведена с английского языка двумя медицинскими переводчиками независимо друг от друга. Полученные после перевода версии были проанализированы и совмещены в одну. Первая промежуточная русскоязычная версия была направлена на обратный перевод (с русского языка на английский) носителю английского языка с профильным медицинским образованием. Все полученные версии были рассмотрены экспертной комиссией, в состав которой входили профессиональный медицинский переводчик-лингвист, не принимавший участия в переводе опросника, неврологи и нейрореабилитологи.

На *втором этапе* исследования проводилась оценка психометрических свойств полученной русскоязычной версии по следующим параметрам: надежность (воспроизводимость и внутреннее постоянство), чувствительность и валидность (содержательная и конструктивная).

Надежность — это способность опросника давать постоянные и точные измерения [16]. Воспроизводимость теста проверялась методом *test-retest* с промежутком в 20 мин, внутреннее постоянство — методом *inter-rater* (независимость полученных данных от исследователей). Чувствительность, т. е. способность шкалы давать достоверные результа-

ты в соответствии с изменением состояния здоровья респондента, определяли с помощью повторной оценки по МШР через 14 дней после начала реабилитации.

Объем репрезентативной выборки соответствовал общепринятым рекомендациям [17]. Объем выборки ($n=50$) был достаточным при допущении отклонения выборочного среднего от теоретически истинного на 0,26 балла. Параметры надежности МШР — воспроизводимость и межэкспертную согласованность — устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и критерия кап-пы Козна соответственно. Для оценки чувствительности МШР использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона.

Содержательная валидность исследовалась методом экспертной оценки. Конструктивная валидность оценивалась методом «известных групп», для чего выборку разбили на пять подгрупп по степени тяжести парезов (от полного отсутствия симптомов до значительной выраженности ограничения жизнедеятельности). Количество наблюдений в каждой из пяти подгрупп в отдельности было недостаточно большим для применения параметрических критериев, поэтому достоверность различий оценок МШР в этих группах оценивали с помощью непараметрического критерия Краскала—Уоллеса.

Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считали $p<0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение. 1. Утвержденная комиссией версия прошла пилотное тестирование на небольшой выборке респондентов ($n=15$). Подготовлена финальная русскоязычная версия МШР.

2. Оценка психометрических свойств русскоязычной версии МШР. В соответствии с дизайном исследования в нем приняли участие 50 пациентов. Репрезентативность данной выборки была доказана в соответствии с общепринятыми рекомендациями [17].

Надежность шкалы. Межэкспертную согласованность оценивали с помощью критерия кап-пы Козна, значение которого составило 0,92 ($p<0,0001$), что говорит об очень близких оценках двух исследователей. Достаточным уровнем межэкспертной согласованности считается значение кап-пы Козна $\geq 0,7$. Принимая во внимание, что врачи, проводившие оценку, не были связаны друг с другом и не имели возможности обмениваться мнениями, полученная близость результатов оценки по данной шкале, вероятнее всего, объясняется ее высокой устойчивостью к различиям в индивидуальных способах проведения теста и субъективизму исследователя и свидетельствует о том, что шкала является достаточно объективным, независимым от человеческого фактора инструментом.

Метод *test-retest* ставит своей целью определить *устойчивость* шкалы к временным колебаниям показателей. Очень высокий коэффициент корреляции Пирсона ($r=1,0$; $p<0,0001$) показал, что по прошествии контрольного времени (15 мин) оценки специалиста никак не поменялись, значит, рассматриваемая МШР является устойчивой к девиациям из-за временного фактора.

Для оценки *чувствительности* МШР состояние пациентов оценивали дважды с интервалом в 2 нед. Исследования, проводившиеся первым (А) и вторым (Б) врачами, были независимыми. После проведения курса лечения результаты оценки, полученные по МШР, увеличились статистически достоверно (W-критерий Вилкоксона; $p<0,0001$).

Содержательная валидность, определяемая методом экспертных оценок, была подтверждена. Это означает, что смысл русскоязычной версии шкалы соответствует тому, что было заложено в нее изначально. Обоснование достаточного уровня конструктивной валидности шкалы заключалось в том, что оценки по этой шкале в группах с разной степенью тяжести парезов достоверно различались (критерий Краскала—Уоллеса; $p<0,0001$).

Заключение. В данной работе были выполнены все необходимые этапы создания русскоязычной версии МШР. На первом этапе были успешно проведены перевод и языковая адаптация шкалы. На втором этапе выполнена оценка ее психометрических свойств. Полученные результаты отражают высокую степень надежности, так как при оценке воспроизводимости и внутреннего постоянства была показана высокая устойчивость шкалы к различиям при индивидуальных способах оценки двумя независимыми исследователями и к временным колебаниям. Пациенты были оценены дважды с интервалом в 2 нед, и результаты отразили достоверные показатели чувствительности. При статистическом исследо-

Модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale)

Пациент: _____

Врач: _____

Дата: _____

Баллы Описание

0 Симптомы отсутствуют.

1 Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности.

2 Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется.

3 Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно.

4 Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей.

5 Тяжелая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход.

6 Пациент умер.

ИТОГ (0–6) _____

вании конструктивной и содержательной валидности была определена высокая степень достоверности различий.

Опубликованная в данной статье версия прошла процесс валидации и может быть рекомендована для применения в России.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения нейрореабилитации и физиотерапии, 1-го, 2-го и 3-го неврологических отделений Научного центра неврологии за помощь в сборе и анализе данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра 2009–2010 г. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(5):4–10. [Klyuchikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV, et al. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population register 2009–2010. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(5):4–10. (In Russ.)].
2. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2014 Jan;9(1):6–18. doi: 10.1111/ijis.12245.
3. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):119–22. doi: 10.1159/000177918. Epub 2008 Nov 28.
4. Lee KJ, Jang HI, Choi H. Korean translation and validation of the WHOQOL-DIS for people with spinal cord injury and stroke. *Disabil Health J*. 2017 Oct;10(4):627–631. doi: 10.1016/j.dhjo.2016.12.017. Epub 2017 Jan 1.
5. Zhang R, Ji R, Pan Y, et al. External Validation of the Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale Score for Predicting Pneumonia After Stroke Using Data From the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 May;26(5):938–943. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.043. Epub 2016 Dec 14.
6. Цепкова АА, Шемеровская ТГ, Киштович АВ и др. Валидация опросника AIMS2-SF для оценки качества жизни больных ревматоидным артритом. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2003;(1–2). [Tsepikova AA, Shemerovskaya TG, Kishtovich AV, et al. Validation of the AIMS2-SF questionnaire to assess the quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*. 2003;(1–2). (In Russ.)].
7. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии Health assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59–72. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of Russian version of Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59–72. (In Russ.)].
8. Усольцева ЕН, Брюхина ЕВ. Валидация русской версии специального опросника ОРАQ для оценки качества жизни больных остеопорозом. Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. 2006;(7–8). [Usol'tseva EN, Bryukhina EV. Validation of the Russian version of a special OPAQ questionnaire to assess the quality of life of patients with osteoporosis. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*. 2006;(7–8). (In Russ.)].
9. Мельникова ЕВ, Шмонин АА, Мальцева МН и др. Модифицированная шкала Рэнкина — универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):8–13. [Mel'nikova EV, Shmonin AA, Mal'tseva MN, et al. The modified Rankin scale is a universal tool for assessing the independence and disability of patients in medical rehabilitation. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):8–13. (In Russ.)].
10. Иванова ГЕ, Белкин АА, Беляев АФ и др. Пилотный проект «развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Ученые записки. 2016;23(2):27–34. [Ivanova GE, Belkin AA, Belyaev AF, et al. Pilot project "development of medical rehabilitation system in the Russian Federation". *Uchenye zapiski*. 2016;23(2):27–34. (In Russ.)].
11. Антонова КВ, Танащян ММ, Романцова ТИ и др. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2016;13(2):20–5. [Antonova KV, Tanashyan MM, Romantsova TI, et al. Acute cerebrovascular disorders: clinical course and prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(2):20–5. (In Russ.)].
12. Домашенко МА, Максимова МЮ, Кистенев БА и др. Системный медикаментозный тромболитический в остром периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008;2(2):5–12. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Kistenev BA, et al. Systemic drug-induced thrombolysis in the acute period of ischemic stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2008;2(2):5–12. (In Russ.)].
13. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200–15.
14. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):2007–2012. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017866. Epub 2017 Jun 16.
15. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
16. Bowling A. Measuring Health: a review of quality of life measurement scales. Philadelphia: Open University Press; 1997. 160 p.
17. Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res*. 2010 Jan;1(1):55–7. doi: 10.4103/0974-7788.59946.

Поступила 13.10.2018

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.

Погосов А.В.¹, Ласков В.Б.², Богушевская Ю.В.¹¹Кафедра психиатрии и психосоматики и ²кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия^{1,2}305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

Причины необоснованного обращения больных с соматизированными расстройствами к врачам общемедицинской практики

Пациенты с соматизированными расстройствами (СР) поздно обращаются за специализированной психиатрической помощью. Хотя многие факторы, препятствующие своевременному обращению больных с СР за специализированной психиатрической помощью, известны, эта проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования — анализ роли источников информации и ятрогенных факторов в необоснованном выборе больными СР специалиста для первичного обращения за медицинской помощью.

Пациенты и методы. Обследовано 66 женщин в возрасте от 19 до 40 лет, у которых впервые выявлено СР (F 45.0). Выделены две группы больных: основная (n=41; средний возраст $31,5 \pm 1,2$ года) и сравнения (n=25; средний возраст $31,6 \pm 0,8$ года; $p > 0,5$). Больные основной группы до обращения к психиатру длительно (от 1 года до 6 лет) обследовались и лечились у врачей первичного звена. В группе сравнения больные обращались к психиатру уже на первом году заболевания.

При обследовании пациенток использовали анамнестический, клинико-психопатологический методы.

Результаты и обсуждение. Больные СР чаще выбирали для первого обращения терапевта и невролога, несколько реже — кардиолога и эндокринолога. Громкие титулы специалистов, избегающее консультации психиатра поведение, конверсионные механизмы также влияют на этот выбор. Советы знакомых, сведения из Интернета в качестве источников медицинской информации способствуют необоснованному многократному обращению таких больных к специалистам первичной медицинской сети на протяжении длительного времени. Выявлена роль ятрогенных механизмов в формировании ложной концепции заболевания и деструктивных поведенческих стратегий, ведущих к хронизации и углублению СР. Пациенты с СР, длительно и безрезультатно подвергающиеся многочисленным диагностическим процедурам и неэффективному лечению в первичном звене здравоохранения, нуждаются в консультативной психиатрической помощи и психотерапевтическом сопровождении.

Заключение. Диагностика СР в амбулаторно-поликлинических условиях остается неэффективной. Необходима образовательная программа по СР в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Ключевые слова: соматизированное расстройство; клинические проявления; лечение; катастрофизация; ятрогения; источники информации.

Контакты: Юлия Владимировна Богушевская; yuliyabogushevskaya@yandex.ru

Для ссылки: Погосов АВ, Ласков ВБ, Богушевская ЮВ. Причины необоснованного обращения больных с соматизированными расстройствами к врачам общемедицинской практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):40–45.

The reasons for an unjustified visit by patients with somatoform disorders to general practitioners

Pogosov A.V.¹, Laskov V.B.², Bogushevskaya Yu.V.¹

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

^{1,2}3, K. Marx St., Kursk 305041

Patients with somatoform disorders (SD) seek specialized psychiatric care late. Although many factors that prevent the timely visits by patients with SD for specialized psychiatric care are known, this problem requires further study.

Objective: to analyze the role of information sources and iatrogenic factors in unreasonably selecting a specialist by patients with SD to visit him/her for primary medical advice.

Patients and methods. Sixty-six women aged 19 to 40 years with new-onset SD (F 45.0) were examined. Two patient groups were identified: a study group of 41 patients (mean age, 31.5 ± 1.2 years) and a comparison group of 25 (mean age, 31.6 ± 0.8 years) ($p > 0.5$). Primary care physicians had examined and treated the study group patients long (for 1 to 6 years) before their visit to a psychiatrist. The comparison group patients had been seen by a psychiatrist just in the first year of the disease.

Anamnestic, clinical, and psychopathological methods were used when examining the patients.

Results and discussion. For their first visit, the patients with SD had selected a therapist and a neurologist more frequently and a cardiologist and an endocrinologist somewhat less frequently. This selection was also affected by the specialists' high titles, psychiatric consultation-avoiding behavior, and conversion mechanisms. Acquaintances' advice and Internet information as health information sources contribute to the

unjustified revisits by these patients to primary medical specialists for a long time. Iatrogenic mechanisms were found to play a role in forming a false concept of a disease and destructive behavioral strategies leading to the chronization and progression of SD. Patients with SD who are long and ineffectively exposed to numerous diagnostic procedures and ineffective treatment in the primary health care need psychiatric counseling and psychotherapeutic support.

Conclusion. *The diagnosis of SD remains ineffective in an outpatient setting. There is a need for an educational program on SD within the continuing health education system.*

Keywords: *somatoform disorder; clinical manifestations; treatment; catastrophizing; iatrogenia; information sources.*

Contact: *Yulia Vladimirovna Bogushevskaya; yuliabogushevskaya@yandex.ru*

For reference: *Pogosov AV, Laskov VB, Bogushevskaya YuV. The reasons for an unjustified visit by patients with somatoform disorders to general practitioners. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):40–45.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-4-40-45*

Распространенность соматизированных расстройств (СР) в первичной медицинской сети стабильно высока [1–3]. Множественные, часто меняющиеся жалобы соматического характера у таких пациентов затрудняют правильную своевременную диагностику, являются основанием для многократного посещения специалистов первичного звена здравоохранения и назначения различных лабораторно-инструментальных исследований [4–6]. Отсутствие в их результатах указаний на органические заболевания препятствует эффективному лечению, служит источником недовольства пациентов качеством оказанной помощи и причиной повторных обращений в поликлиники, медицинские центры и иные учреждения здравоохранения [7–10], а иногда и ухода в нетрадиционную медицину.

Преувеличение (до катастрофизации) негативного значения субъективных симптомов СР, а также выявленных в ходе многочисленных обследований клинически незначимых отклонений (остеохондроз, нестабильность позвоночных двигательных сегментов, асимметрия диаметра сосудов, кисты и др.) формирует у больных с СР искаженное представление о причинно-следственных связях в развитии недуга [11], обрекает их на долгий поиск «своего врача». Характерное избегающее психиатра поведение способствует хронизации СР, формированию необратимых изменений личности, стойкого нарушения работоспособности, социального и семейного взаимодействия. Традиционная схема маршрутизации больных с СР не решает этой проблемы, так как они старательно отказываются от контакта с психиатром, а врачи первичного звена не всегда способны распознать СР [12, 13].

Хотя многие факторы, препятствующие своевременному обращению больных с СР за специализированной психиатрической помощью, известны [11, 13–16], диагностика СР в амбулаторно-поликлинических условиях остается неэффективной. Это в большой мере обусловлено неумением врача первичного звена убедительно обосновать целесообразность консультации у психиатра и неприятием такой перспективы больными с СР [10, 17–21].

Цель работы — анализ роли источников информации и ятрогенных факторов в необоснованном выборе больными с СР специалиста для первичного обращения за медицинской помощью.

Пациенты и методы. Обследовано 66 пациенток психосоматического отделения Курской областной наркологической больницы в возрасте от 19 до 40 лет, впервые лечившихся по поводу СР. Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. В зависимости от вре-

мени, прошедшего с момента дебюта СР до обращения за психиатрической помощью, были выделены две группы больных: основная (n=41; средний возраст $31,5 \pm 1,2$ года) и сравнения (n=25; средний возраст $31,6 \pm 0,8$ года; $p > 0,5$). Больные основной группы до обращения к психиатру длительно (от 1 года до 6 лет) обследовались и лечились у врачей первичного звена. В группе сравнения больные обращались к психиатру уже на первом году заболевания.

При обследовании пациенток использовали анамнестический, клинико-психопатологический методы [22].

Диагностика СР проведена по критериям МКБ-10 (рубрика F 45.0) и DSM-IV [22, 23]. Особое внимание уделяли расспросу больных об источниках получения ими медицинской информации, эмоциональном восприятии и интерпретации данных лабораторно-инструментального обследования. Информационные ресурсы изучали с помощью специально разработанной анкеты, в которую заносили также результаты клинико-психопатологического обследования, заключения врачей общей практики и узких специалистов, лабораторно-инструментальные данные, представления больных о своем заболевании и возможностях психиатрической службы, сведения о причинах несвоевременного обращения к психиатру.

Результаты подвергли обработке методами описательной и сравнительной статистики с определением критерия углового преобразования Фишера ϕ (программа IBM SPSS Statistics 21.0).

Результаты и обсуждение. Подавляющее большинство больных обеих групп (n=64; 97%) для первого обращения выбирали врачей соматического профиля в городских поликлиниках, коммерческих медицинских центрах или амбулаторных отделениях районных больниц; 2 (3%) пациентки посетили специалистов по нетрадиционной медицине (табл. 1).

Анализ данных табл. 1 показывает, что по частоте обращения в обеих группах лидируют участковый терапевт и невролог: их частота суммарно составляет соответственно 53,7 и 68% ($Z=1,2$; $\alpha > 0,1$). Третье и четвертое места заняли кардиолог и эндокринолог — 31,7 и 24% ($Z=0,7$; $\alpha > 0,2$). На эти четыре специальности пришлось 85,4% первых обращений в основной группе и 92% — в группе сравнения (для обеих групп $\alpha < 0,05$). Показатели посещений врачей иных специальностей были крайне малы (9,7% в основной и 8% в группе сравнения), представителей нетрадиционной медицины посетили только 4,9% больных основной группы.

Клинико-психопатологический метод позволил выявить у больных желудочно-кишечную, болевую, сердечно-дыхательную и псевдоневрологическую клинические раз-

новидности СР (обозначены в соответствии с диагностическими критериями DSM-IV). Каждая из них рассматривалась нами в рамках простого типа СР; сочетанным типом считали варианты СР с тремя диагностически значимыми симптомами из двух и более клинических разновидностей. Чаще встречались сердечно-дыхательная разновидность СР — у 24,4% больных основной группы и 24,0% группы сравнения; сочетание сердечно-дыхательной и болевой разновидностей — у 22,0 и 24,0% больных, сочетание сердечно-дыхательной, болевой и желудочно-кишечной разновидностей — у 19,5 и 16,0% соответственно.

Среди субъективных проявлений преобладали кардиальные и респираторные симптомы: головокружение (93,6%), сердцебиение (90,9%) и поверхностное дыхание (86,4%). Второе место занимали желудочно-кишечные симптомы: тошнота (88,8%), боль в животе (75,4%), непереносимость или плохое самочувствие после некоторых видов пищи (50,0%).

Среди псевдоневрологических симптомов чаще встречались нечеткость зрения (60,9%), паралич или мышечная слабость (50,9%), пошатывание при ходьбе (45,4%), боль (в спине — 82,3%, конечностях — 78,2% и суставах — 65,4%). Наиболее редко наблюдались репродуктивные и сексуальные симптомы.

Выбор профиля врача для первого обращения зависел от характера имевшихся субъективных нарушений, а также от клинической разновидности и типа СР (простое или сочетанное; табл. 2).

Пациентки с сочетанным типом СР посещали более широкий круг врачей. Больные с псевдоневрологической разновидностью СР простого типа в единичных случаях пользовались услугами специалистов по нетрадиционной медицине.

Врачи первичного звена направляли пациенток на консультацию к психиатру или психотерапевту в среднем через 2–3 мес после первого обращения. Однако больные игнорировали эту рекомендацию, так как были уверены, что страдают органическим расстройством, и попадали к

Таблица 1. Частота первого обращения больных с СР к специалистам первичного звена, n (%)

Специальность	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=25)
Участковый терапевт	12 (29,3)	9 (36,0)
Невролог	10 (24,4)	8 (32,0)
Кардиолог	7 (17,1)	4 (16,0)
Эндокринолог	6 (14,6)	2 (8,0)
Гастроэнтеролог	1 (2,4)	0 (0,0)
Гинеколог	2 (4,9)	2 (8,0)
Мануальный терапевт, кинезиотерапевт, остеопат, вертебролог, подиатр	1 (2,4)	0 (0,0)
Целитель, экстрасенс	2 (4,9)	0 (0,0)

психиатру значительно позже. Основой ошибочных убеждений была переоценка незначительных отклонений в результатах визуализации или электрофизиологического обследования. Наблюдаемые нами транзиторные состояния не укладывались в рамки клинически оформленного расстройства и находились на субклиническом уровне, проявляясь беспокойством в отношении неблагоприятного развития предполагаемого заболевания, поиском информации о «болезни», угнетенным состоянием, постоянным общим чувством напряженности и тяжелыми предчувствиями.

У большинства (70%) пациенток обеих групп причиной формирования ятрогенных психогений служили неосторожные либо целенаправленные высказывания медицинских работников о тяжелых последствиях обнаруженных отклонений, реально клинически не значимых: «Как вы с этим еще живете? Это опасно!» Поводом для ятрогений стали также упоминания в заключениях о протрузиях или грыжах межпозвоночных дисков, нестабильности сегментов позвоночника, кистах оболочек или вещества мозга, а также термины «гидроцефалия», «грыжа «Шморля».

У части больных (30%) на фоне ложной концепции своего состояния и попыток осмыслить непонятную и от этого кажущуюся особенно опасной медицинскую терминологию развивались неадекватные эмоциональные и поведенческие реакции. Вместо жалоб на самочувствие на прие-

Таблица 2. Выбор больными специалистов первичной сети в зависимости от разновидности и типа СР

Разновидность/тип СР	Специалисты
Желудочно-кишечная/простой	Терапевт, гастроэнтеролог
Болевая/простой	Невролог, мануальный терапевт
Сердечно-дыхательная/простой	Терапевт, кардиолог, эндокринолог
Псевдоневрологическая/простой	Невролог, рефлексотерапевт, представители нетрадиционной медицины (гомеопат, экстрасенс, целитель и др.)
Сердечно-дыхательная и болевая/сочетанный	Терапевт, кардиолог, невролог, эндокринолог, мануальный терапевт
Сердечно-дыхательная, болевая и желудочно-кишечная/сочетанный	Невролог, мануальный терапевт, кинезиотерапевт, иглорефлексотерапевт, массажист, вертебролог, остеопат, гомеопат, подиатр

Таблица 3. *Источники информации о заболевании, использованные больными с СР, n (%)*

Источники информации	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=25)	φ
Советы знакомых	16 (39,0)	5 (20,0)	1,663#
Интернет	10 (24,4)	3 (12,0)	1,285
Популярная литература	6 (14,6)	4 (16,0)	0,154
Телевидение	8 (19,5)	8 (32,0)	1,135
Научная литература	1 (2,4)	5 (20,0)	2,428*

Примечание. *Различия достоверны ($p < 0,01$); #различия на уровне статистической тенденции ($p > 0,05 \leq 0,1$).

ме у врача первичного звена они излагали собственное видение имевшихся симптомов с катастрофизацией их последствий, давали ложную информацию о происхождении и причинно-следственных связях своих ощущений и клинико-инструментальных данных, чем вводили врача в заблуждение. Уже в первые минуты общения с врачом пациентки демонстрировали тревогу по поводу результатов обследований, нередко начинали беседу с предъявления томограмм и заключений, а не излагали жалобы на самочувствие. Все это повышало риск диагностической ошибки и выбора неадекватных методов лечения [19].

На этапе поиска медицинской помощи больные обеих групп широко использовали особо популярные информационные ресурсы: Интернет, телепередачи о здоровье, популярную литературу (газеты, журналы), а также советы знакомых (табл. 3).

Для большинства больных основной группы (39,0%) «авторитетным источником информации» были рассказы и советы знакомых ($p > 0,05 \leq 0,1$). Однако подобная информация, как правило, ограничена примитивными представлениями о соматических и неврологических заболеваниях у родных и ближайшего окружения. Второе место занимал Интернет (24,4%); поисковые запросы формировались на основе клинических проявлений СР (субъективные болезненные, дискомфортные ощущения). К научной литературе прибегали лишь 2,4% больных.

В группе сравнения ведущую роль (32,0%) играла информация, полученная при просмотре телепередач (больные искали общие черты своих болезненных проявлений с таковыми у героев шоу о здоровье). Второе место занимали рассказы знакомых и научная литература (по 20,0%; $p < 0,01$). Популярные издания и Интернет были наименее

востребованы (12,0 и 16,0% соответственно).

Таким образом, большинство больных (97,5% в основной группе и 80,0% в группе сравнения) считали советы знакомых, сведения из Интернета, телепередач и популярной литературы авторитетными источниками информации, что можно рассматривать как причину необоснованного выбора специалиста первичной сети и избегающего психиатра поведения, которому больной мог следовать на протяжении нескольких лет. Так, у 88,0% больных основной

группы период от дебюта болезни до обращения к психиатру составлял от 3 до 6 лет (табл. 4).

Анализ причин необоснованного обращения больных с СР к специалистам первичной медицинской сети позволяет расширить группы факторов, обозначенные нами в предыдущих работах [2, 15, 24], а также объяснить направленность поиска в Интернете и выбор специальности врача на начальном этапе обращения конкретной клинической разновидностью СР у больного. Отметим немалое количество специалистов, которых больные посетили по собственной инициативе. Здесь имели значение не только клиническая разновидность, но и тип СР: при простом типе число специалистов небольшое, при сочетанном типе — оно значительно увеличивается.

Наши наблюдения показывают, что больные с СР часто стремились попасть на прием к известным специалистам с обилием титулов (например, «врач-консультант Центра реабилитации Главного медицинского управления делами Президента РФ»), по своей инициативе записывались на курсы массажа, иглорефлексотерапии, занятия лечебной физкультурой, йогой, аквааэробикой. При этом особой популярностью у них пользовались индивидуальные, пусть и дорогие, занятия с тренером. В единичных случаях больные практиковали гирудотерапию; многие занимались «улучшением иммунитета» с помощью иммуномодуляторов с недоказанной эффективностью и/или витаминов, средств народной медицины, «чистки организма».

Некоторые пациентки основной группы обращались к мануальному терапевту, кинезиотерапевту, гомеопату, остеопату, вертебрологу, подиатру, специалистам нетрадиционной медицины (целитель, экстрасенс, «бабка», колдун); подобного опыта не имелось в группе сравнения. Это объясняется не только низким образовательным уровнем больных и их повышенной внушаемостью, но и участием механизма конверсии в формировании СР при длительном его течении. Как правило, если при вмешательстве этих специалистов и возникало облегчение состояния, то оно было весьма кратковременным (плацебо-эффект). По нашему мнению, факты оказания помощи перечисленными специалистами требуют объяснения и, вероятно, юридической оценки с обоснованием поставленных ими диагнозов и примененных методов лечения.

Анализ источников информации, которыми пользовались больные, указывает на их неосведомленность о своем заболевании и наличие сформированных ложных концепций причин недомогания, на искаженные и примитив-

Таблица 4. *Продолжительность заболевания у пациенток основной группы до момента обращения за психиатрической помощью, n (%)*

Продолжительность заболевания, годы	Число больных (n=41)
<2	5 (12,1)
<3	8 (19,9)
<4	9 (21,9)
<5	9 (21,9)
≥6	10 (24,2)

ные представления о современных возможностях психиатрической службы. В высказываниях пациенток доминировали ошибочные мнения об организации психиатрической помощи, правовой основе ее оказания; больные не имели элементарных знаний о соматических и психических расстройствах. Они выражали опасения, что при обращении к психиатру «их укутут в психушку», что в психиатрических учреждениях распространены насильственные способы «успокоения» пациентов, что психиатры «могут сделать их дураками» и «не выпустят» из учреждения в дальнейшем.

Пугающая информация о результатах обследования, некорректные рассуждения медицинских работников (врачей, медицинских сестер, лаборантов) с намеками на плохой исход заболевания и возможные осложнения способствовали негативной динамике СР, катастрофизации представлений о возможных исходах незначительных отклонений и формированию патологических поведенческих установок.

Объясняя столь распространенную практику запугивания пациентов, нельзя исключить наличия некоторых психологических особенностей и у самих медицинских работников, обусловленных их стремлением повысить собственную значимость и важность выполненной диагностической процедуры. Возможен и естественный коммерческий интерес сотрудников для мотивирования пациента на повторное посещение медицинских центров.

Психотерапевтическое вмешательство, являясь одним из компонентов ведения больного врачом-интернистом, требует соответствующих компетенции и затрат времени на так называемых трудных пациентов; очевидна целесообразность создания и внедрения в работу врачей первичной медицинской сети комплексной образовательной программы. Ее *первая составляющая* ориентирована на преодоление больными СР проявлений стигматизации и имеет цель сформировать адекватные представления о СР и способах его коррекции, о современных возможностях лечения в

психиатрии. *Вторая составляющая* (образовательный модуль) предназначена для совершенствования у терапевтов, неврологов и врачей иного профиля навыков раннего выявления СР, овладения убедительной аргументацией необходимости обращения за специализированной психиатрической помощью с применением элементов психотерапии. Это позволит уменьшить число необоснованных обследований и своевременно направлять больных СР к психиатру. *Третья составляющая* адресована врачам-психиатрам, психотерапевтам и клиническим психологам, которые должны убедить больного в правильности обращения за психиатрической помощью и обосновать эффективность психотерапевтического компонента в комплексном лечении СР.

Образовательная программа снизит риск катастрофизации представлений пациентов о субъективных и объективных проявлениях и последствиях имеющейся у них патологии, уменьшит вероятность формирования психогенных ятрогений и необратимых изменений личности. Образовательные модули могли бы стать компонентом существующей системы непрерывного медицинского образования.

Заключение. Таким образом, большинство пациентов с СР обращаются к терапевтам и неврологам. Ятрогенные механизмы являются у них важной составляющей процесса формирования ложной концепции заболевания, деструктивных поведенческих стратегий, катастрофизации представлений о последствиях недуга. Рассказы знакомых и сведения из Интернета в качестве источников медицинской информации способствуют необоснованному многократному обращению больных с СР к специалистам первичной медицинской сети на протяжении длительного времени. Очевидно, что такие пациенты нуждаются в консультативной психиатрической помощи с образовательной составляющей и психотерапевтическим сопровождением в первичном звене здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Головачева ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA, Golovacheva VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-17
2. Погосов АВ, Богусhevская ЮВ. Соматизированные расстройства (клинико-динамические и терапевтические аспекты). Психические расстройства в общей медицине. 2008;(3):29-34. [Pogosov AV, Bogushevskaya YuV. Somatic disorders (clinical-dynamic and therapeutic aspects). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2008;(3):29-34. (In Russ.)].
3. Сочивко НС, Погосов АВ. Психическое здоровье населения. Курск: КГМУ; 2006. 231 с. [Sochivko NS, Pogosov AV. *Psikhicheskoe zdorov'e naseleniya* [Mental health of the population]. Kursk: KGMU; 2006. 231 p.]
4. Парфенов ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с. [Parfenov VA. *Khronicheskaya bol' i ee lechenie v neurologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p.]
5. Погосов АВ, Севостьянова АО, Богусhevская ЮВ. Клинико-психологические особенности больных на донологическом этапе течения соматизированных психических расстройств с сердечно-сосудистыми проявлениями. Человек и его здоровье. 2013;(1):119-25. [Pogosov AV, Sevost'yanova AO, Bogushevskaya YuV. Clinical and psychological characteristics of patients at the prenosological stage of somatic mental disorders with cardiovascular manifestations. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2013;(1):119-25. (In Russ.)].
6. Guthrie E. Medically unexplained symptoms in primary care. *Advances In Psychiatric Treatment*. 2008;14(6):432-40.
7. Агарков АП, Варанкова ЛВ. Проблема диагностики соматизированных психических расстройств в общемедицинской и психиатрической практике. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009;(3):103-6. [Agarkov AP, Varankova LV. The problem of diagnosis of somatic mental disorders in general medical and psychiatric practice. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2009;(3):103-6. (In Russ.)].
8. Смудевич АБ, Дубницкая ЭБ, Воронова ЕИ. К проблеме распознавания психосоматических расстройств в общей медицинской практике. Психические расстройства в общей медицине. 2017;(3-4):4-10. [Smulevich AB, Dubnitskaya EB, Voronova EI. On the problem of recognition of psychosomatic disorders in general medical practice. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2017;(3-4):4-10. (In Russ.)].
9. Собенников ВС. Соматизация и соматоформные расстройства. Иркутск; 2014. 304 с. [Sobennikov VS. *Somatizatsiya i somatoformnye rasstroistva* [Somatization and somatoform disorders]. Irkutsk; 2014. 304 p.]
10. Salmon P, Humphris GM, Ring A, et al. Why do primary care physicians propose medical care to patients with medically unexplained symptoms? A new method of sequence analysis to test theories of patient pressure. *Psychosom Med*. 2006 Jul-Aug;68(4):570-7.

11. Погосов АВ, Богушевская ЮВ. Соматизированные расстройства (клиника, диагностика, терапия). Курск: КГМУ; 2008. 268 с. [Pogosov AV, Bogushevskaya YuV. *Somatizirovannye rasstroistva (klinika, diagnostika, terapiya)*. Kursk: KGMU; 2008. 268 p.]
12. Закроева АГ, Лесняк ОМ. Биопсихосоциальный подход к ведению пациентов с основными хроническими неинфекционными заболеваниями в первичном звене здравоохранения. Лечащий врач. 2014;(10):42-6. [Zakroeva AG, Lesnyak OM. Biopsychosocial approach to management of patients with major chronic non infectious diseases in primary health care. *Lechashchii vrach*. 2014;(10):42-6. (In Russ.)].
13. Цыганков БД, Малыгин ЯВ, Исмаилова СФ. Психологические факторы, влияющие на активность поиска медицинской помощи пациентами, страдающими пограничными психическими расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014;(3):9-14. [Tsygankov BD, Malygin YaV, Ismailova SF. Psychological factors affecting the activity of medical care search by patients suffering from borderline mental disorders. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2014;(3):9-14. (In Russ.)].
14. Демчева НК, Калинина ЕВ. Связь между клиническими характеристиками психических расстройств и своевременностью обращения за психиатрической помощью у больных с впервые в жизни установленным диагнозом. Психическое здоровье. 2010;(7):28-35. [Demcheva NK, Kalinina EV. The relationship between the clinical characteristics of mental disorders and the timeliness of psychiatric care seeking in patients with a diagnosis established for the first time. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2010;(7):28-35. (In Russ.)].
15. Погосов АВ, Богушевская ЮВ. Клинические, личностно-психологические и социально-демографические факторы, препятствующие обращению больных соматизированными расстройствами за специализированной помощью. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017;(4):22-30. [Pogosov AV, Bogushevskaya YuV. Clinical, personality-psychological and socio-demographic factors that prevent the treatment of patients with somatization disorders for specialized care. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2017;(4):22-30. (In Russ.)].
16. Погосов АВ, Николаевская АО. Клинико-динамические особенности соматизированных психических расстройств с сердечно-сосудистыми проявлениями у больных городской поликлиники. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017;(2):67-72. [Pogosov AV, Nikolaevskaya AO. Clinical and dynamic features of somatized mental disorders with cardiovascular manifestations in patients of the city polyclinic. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2017;(2):67-72. (In Russ.)].
17. Прибытков АА, Еричев АН. Соматоформные расстройства. Часть вторая: методика когнитивно-поведенческой психотерапии. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(2):10-5. [Pribytkov AA, Yerichev AN. Somatoform disorders. Part two: the methodology of cognitive-behavioral psychotherapy. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;(2):10-5. (In Russ.)].
18. Скорик АИ, Коцюбинский АП, Шейнина НС и др. Психиатрическая мифология и проблема сотрудничества. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;(3):31-6. Skorik AI, Kotsyubinskii AP, Sheinina NS, et al. Psychiatric mythology and the problem of cooperation. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2009;(3):31-6. (In Russ.)].
19. Integrating mental health into primary care: a global perspective. Geneva. World Health Organization and World Organization of Family Doctors (WONCA). Geneva: WHO Press; 2008. 210 p.
20. Houtveen JH, Van Broeckhuysen-Kloth S, Lint-meijer LL, et al. Intensive multidisciplinary treatment of severe somatoform disorder: a prospective evaluation. *J Nerv Ment Dis*. 2015 Feb;203(2):141-8. doi: 10.1097/NMD.0000000000000250.
21. Van Dessel N, Den Boeft M, Van der Wouden JC, et al. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 1;(11):CD011142. doi: 10.1002/14651858.CD011142.pub2.
22. Смулевич АБ, редактор. Психосоматические расстройства в клинической практике. Москва: Медпресс-информ; 2016. 776 с. [Smulevich AB, redaktor. *Psikhosomaticheskie rasstroistva v klinicheskoi praktike* [Psychosomatic disorders in clinical practice]. Moscow: Medpress-inform; 2016. 776 z.]
23. Тхостов АШ, Нелюбина АС. Обыденные представления о болезни в структуре идентификации пациента и врача как предиктор выбора пациентом способа лечения (на модели сердечно-сосудистых заболеваний). В кн.: Общество ремиссии: на пути к нарративной медицине: сборник научных трудов. Самара: Самарский университет; 2012. С. 12-33. [Tkhostov ASH, Nelyubina AS. Ordinary views of the disease in the structure of patient and doctor identification as a predictor of patient's choice of the method of treatment (on the model of cardiovascular diseases). In: *Obshchestvo remissii: na puti k narrativnoi meditsine: sbornik nauchnykh trudov* [Society of remission: on the way to narrative medicine: collection of scientific works]. Samara: Samarskii universitet; 2012. P. 12-33.]
24. Богушевская ЮВ, Николаевская АО. Клинико-динамические и личностные особенности больных соматизированными расстройствами. Российский психиатрический журнал. 2013;(4):31-6. [Bogushevskaya YuV, Nikolaevskaya AO. Clinical-dynamic and personality characteristics of patients with somatized disorders. *Rossiiskii psikhiiatricheskii zhurnal*. 2013;(4):31-6. (In Russ.)].

Поступила 7.05.2018

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.

Титаренко А.В.¹, Шишкин С.В.¹, Щербакова Л.В.¹, Вережкин Е.Г.¹, Holmes M.², Bobak M.³, Малутина С.К.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия; ²Оксфордский Университет, Великобритания; ³Университетский колледж Лондона, Великобритания
¹630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1; ²Ричард Долл Билдинг, Олд Роад Кампус, Рузвельт Драйв, Оксфорд OX3 7LF, Великобритания; ³1–19 Торрингтон Плейс, Лондон WC1E 6BT, Великобритания

Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования

Изменения когнитивной сферы при старении в российской популяции изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить динамику показателей когнитивных функций (КФ) в двух серийных измерениях за 9 лет в городской популяции среднего, пожилого и старческого возраста и их связь с уровнем образования.

Пациенты и методы. Обследована случайная популяционная выборка мужчин и женщин 45–69 лет, жителей Новосибирска ($n=9360$; проект HAPIEE). Тестирование КФ выполнено стандартными методами. Повторное обследование проведено в случайной подвыборке ($n=1663$), включенной в настоящий анализ. Средний период наблюдения составил 8,8 года ($SD=1,1$).

Результаты и обсуждение. В тесте на семантическую беглость речи выявлено динамическое снижение во всех возрастных группах, более выраженное у женщин, чем у мужчин ($p<0,001$). У лиц 70 лет и старше установлена отрицательная динамика показателей памяти, семантической речевой активности и концентрации внимания ($p<0,001$). У лиц с начальным (8 и менее классов средней школы; 6%) и профессиональным (26%) уровнями образования выявлена большая скорость снижения показателей в тесте отсроченного воспроизведения ($p=0,011$; 0,038), чем у лиц с высшим образованием (35%).

Заключение. Установлено, что динамическое снижение КФ начинается в возрасте 55–59 лет, оно более выражено в группе лиц 70 лет и старше. Возрастной регресс функции памяти был ускорен у участников с низким уровнем образования.

Ключевые слова: когнитивные функции; возрастная динамика; когнитивное снижение; уровень образования.

Контакты: Анастасия Викторовна Титаренко; titav@inbox.ru

Для ссылки: Титаренко АВ, Шишкин СВ, Щербакова ЛВ и др. Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):46–51.

Dynamics of cognitive functions in ageing and their relationship to education level

Titarenko A.V.¹, Shishkin S.V.¹, Shcherbakova L.V.¹, Verevkin E.G.¹, Holmes M.², Bobak M.³, Malyutina S.K.¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ²University of Oxford, United Kingdom; ³University College London, United Kingdom

¹175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089, Russia; ²Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, UK;

³1–19 Torrington Place, London WC1E 6BT, UK

Age-related cognitive changes in the Russian population have not been sufficiently studied.

Objective: to assess the time course of changes in cognitive functions (CF) in two serial measurements 9 years apart in the urban population of middle, elder, and senile age and their relationship to education level.

Patients and methods. A random male and female sample of 45–69-year-old Novosibirsk residents ($n=9360$; HAPIEE project) was surveyed. CF was tested by standard methods. Resurvey was conducted in a random subsample ($n=1663$) included in this analysis. The mean follow-up period was 8.8 years ($SD 1.1$).

Results and discussion. The test for semantic verbal fluency revealed its dynamic decline in all age groups, which was steeper in women than in men ($p<0.001$). Persons aged 70 years and older showed negative changes in memory, verbal fluency, and attention ($p<0.001$). Persons with primary (6%) and vocational (26%) education had steeper rates of decline in delayed recall ($p=0.011$; 0.038) than those with university education (35%).

Conclusion. It is established that a dynamic decrease in CF begins at the age of 55–59 years; it is steeper among those aged 70 years and older. An age-related decline in memory function is accelerated in persons with lower educational levels.

Keywords: cognitive functions; age-related changes; cognitive decline; education level.

Contact: Anastasia Viktorovna Titarenko; titav@inbox.ru

For reference: Titarenko AV, Shishkin SV, Shcherbakova LV, et al. Dynamics of cognitive functions in ageing and their relationship to education level. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):46–51.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-46-51>

Глобальный рост продолжительности жизни и увеличение среднего возраста населения как в мире, так и в российской популяции определяют актуальность изучения возраст-ассоциированных заболеваний. По данным Росстата, средняя продолжительность жизни в России в 2017 г. превысила 72 года (77,6 года — для женщин, 67,5 года — для мужчин) [1]. При изучении гериатрических проблем большое значение имеет оценка нарушений когнитивных функций (КФ) [2]. В последние десятилетия сохраняется интерес к проблеме недементных когнитивных нарушений [3, 4], особенно в условиях увеличения стареющей популяции. Согласно данным популяционных исследований, синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) встречается у 3–25% пожилых лиц [5, 6]. По данным российской исследовательской программы ПРОМЕТЕЙ, УКН имелись у 44% пожилых лиц, обратившихся за неврологической помощью [5]. Длительные наблюдения свидетельствуют о том, что в течение 5 лет деменция развивается у 50–70% пациентов с УКН, у остальных когнитивные нарушения либо находятся на стабильном уровне, либо регрессируют [3, 7, 8]. По данным крупных когортных исследований, проведенных в Европе, снижение КФ начинается уже в 45–50 лет и прогрессирует по мере старения [9, 10].

Таблица 1. *Характеристика популяционной подвыборки, обследованной двукратно (8,8 года наблюдения, мужчины и женщины, Новосибирск)*

Показатели	C2 (n=1663)	C3 (n=1663)
Мужчины/женщины	610/1053	610/1053
Возраст, годы	60,9 (6,8)	69,8 (7,0)
Средний возраст, годы (C3/C2):		
55–59/47–50 (n=158)	50,0 (1,0)	58,6 (0,9)
60–64/51–55 (n=326)	53,7 (1,5)	62,5 (1,5)
65–69/56–60 (n=376)	58,7 (1,5)	67,5 (1,5)
≥70/≥61 (n=803)	67,1 (3,1)	76,1 (3,1)
Образование, n (%):		
начальное	100 (6)	100 (6)
профессиональное	432 (26)	432 (26)
среднее	547 (33)	547 (33)
высшее	584 (35)	584 (35)
Социальная активность, n (%):		
активные	917 (61)	369 (25)
неактивные (пенсионеры)	579 (39)	1127 (75)
АГ, n (%)	1189 (71,5)	1328 (79,9)
СД, n (%)	126 (7,6)	319 (19,2)
ССЗ, n (%)	195 (11,7)	352 (21,2)
ИМТ, кг/м ²	28,8 (5,2)	29,4 (5,5)
ОХС, мг/дл	226,4 (41,4)	212,3 (45,1)
Курение, n (%):		
курят	302 (18,2)	221 (13,3)
курили в прошлом	226 (13,6)	291 (17,5)
не курят	1132 (68,1)	1150 (69,2)

Примечание. Там, где не указано иначе, показатели представлены в виде средних величин со стандартным отклонением — М (SD). C2 — 2-й скрининг, C3 — 3-й скрининг (здесь и в табл. 2); АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин крови. Начальное образование — 8 и менее классов средней школы.

В ряде исследований показано, что низкий уровень образования может быть фактором риска возникновения более ранних когнитивных нарушений [8, 11].

Систематические данные о возрастном изменении КФ в общей популяции, а также о связи уровня образования и снижения КФ на популяционном уровне в России практически отсутствуют.

Цель исследования — изучение динамики КФ в двух серийных измерениях за 9 лет в городской популяции среднего, пожилого и старческого возраста и их связи с уровнем образования.

Пациенты и методы. Исследование проведено на материале случайной популяционной выборки жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [12]. Исходно в 2003–2005 гг. была изучена когорта мужчин и женщин 45–69 лет (n=9360), повторные скрининги проведены в 2006–2008 гг. (n=6147) и 2015–2017 гг. (n=3898). В случайной подвыборке стандартными методами тестировали КФ в серийных обследованиях при 2-м и 3-м скринингах. В анализ включены лица, у которых проведены двукратные серийные измерения (n=1663). Средний возраст участников подвыборки в период

проведения 2-го скрининга составил 60,9±6,8 года, в период 3-го скрининга — 69,8±6,9 года, средний период наблюдения — 8,8 года (M=8,9; SD=1,1). Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением пациентами информированного согласия на участие в исследовании. Все этапы исследования одобрены этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Оценку КФ проводили с помощью стандартных валидизированных методик, включающих тест на заучивание, непосредственное и отсроченное воспроизведение (кратковременная и консолидированная память), тест на семантическую речевую активность (беглость речевой продукции и ассоциативное мышление), тест на концентрацию внимания. В анализ вошли лица, у которых проведены двукратные серийные измерения. Задания предлагались в следующем порядке: 1) заучивание семантически не связанного материала и непосредственное воспроизведение (тест 10 слов) [13, 14]; 2) тест на семантическую речевую активность — за 1 мин нужно назвать как можно больше слов определенной категории (названия животных) [10, 13, 15]; 3) тест на концентрацию внимания (корректирующая проба) — вычеркивание двух букв в списке хаотично расположенных букв русского алфавита в течение 1 мин [13]; 4) отсроченное воспроизведение заученно-

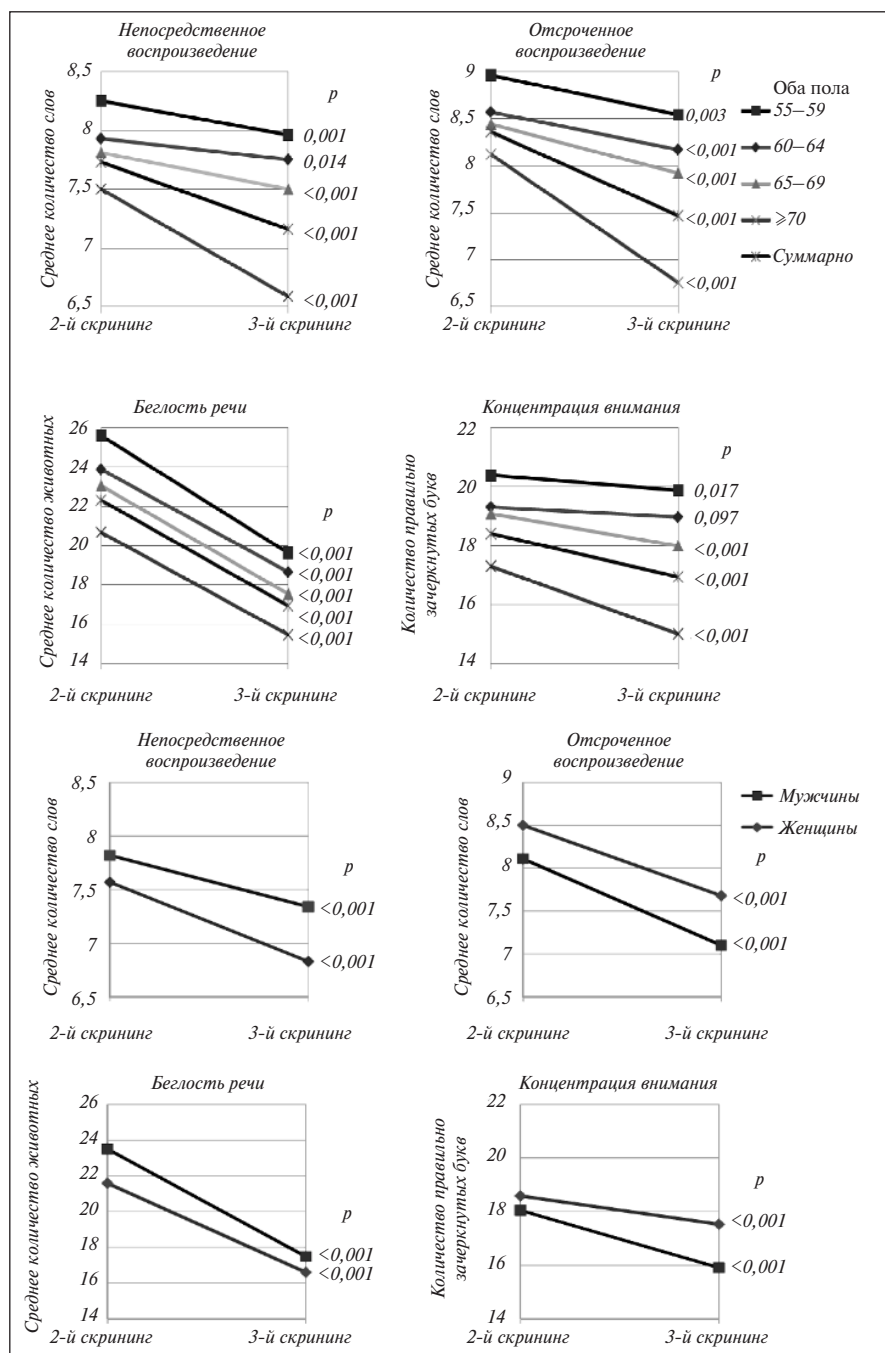
го материала (1) после выполнения интерферирующего задания (2 и 3) [13, 14]. Цель интерферирующего задания — на достаточное время отвлечь внимание участника исследования от заученного материала.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ SPSS (V.13.0). Оценивали динамику средних показателей КФ с помощью парного теста и анализа ANOVA при разделении по полу и возрасту [16]. Далее проводили сравнение динамики КФ в зависимости от уровня образования в стандартизированных по полу и возрасту моделях. На финальном этапе рассчитывали среднюю скорость изменения КФ за год и анализировали этот показатель в зависимости от уровня образования при стандартизации по полу и возрасту. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и χ^2 -критерию Пирсона (для нормально распределенных признаков). При наличии распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический метод — тест Манна-Уитни для двух независимых выборок [16]. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Дескриптивные характеристики изученной подвыборки представлены в табл. 1. Результаты когнитивных тестов, полученные в ходе 3-го скрининга (2015–2017 гг., средний возраст $69,8 \pm 6,9$ года) оценивали в динамике по сравнению с данными 2-го скрининга (2006–2008 гг., средний возраст $60,9 \pm 6,8$ года). Период наблюдения в среднем составил 8,8 года ($M=8,9$; $SD=1,1$). Сравнение проводили по тестам, характеризующим память, беглость речи, концентрацию внимания. Все участники были распределены по четырем возрастным группам на момент 3-го скрининга (2015–2017 гг.).

За 9 лет наблюдения произошло снижение КФ во всех доменах в изучаемых возрастных группах (возраст на момент 2-го скрининга — 47–74 года). Относительно стабильными в динамике были показатели памяти в более молодых возрастных группах. Существенный регресс во всех возрастных группах наблюдался в тесте семантической беглости речи (см. рисунок).

Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечена у лиц 70 лет и старше в период 3-го скрининга. Возрастной регресс семантической беглости речи в этой группе (21 против 15 категориальных обобщений при 2-м и 3-м скринингах соответственно; $p < 0,001$) сопровождался сни-



Динамика показателей когнитивных тестов за 9 лет наблюдения (популяционная выборка, Новосибирск, мужчины и женщины, возраст на момент 2-го скрининга — 47–74 года, 3-го скрининга — 56–83 года)

жением концентрации внимания (17 против 15 правильно зачеркнутых знаков в корректурной пробе; $p < 0,001$) и показателей непосредственного (7,5 против 6,6 названного слова в тесте 10 слов; $p < 0,001$) и отсроченного (8,1 против 6,8 названного слова после интерферирующего задания; $p < 0,001$; см. рисунок) воспроизведения.

При разделении по полу (610 мужчин — 37%, 1053 женщины — 63%) более выраженное снижение показателей памяти и концентрации внимания в двух серийных исследованиях отмечено у мужчин, а среднее число ассоциаций в тес-

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных тестов за 9 лет и ее ассоциации с уровнем образования (популяционная выборка, Новосибирск, мужчины и женщины, возраст на момент 2-го скрининга — 47–74 года, 3-го скрининга — 56–83 года)

Образование	n	Непосредственное воспроизведение			Отсроченное воспроизведение			Беглость речи			Концентрация внимания		
		C2	C3	p	C2	C3	p	C2	C3	p	C2	C3	p
Начальное (1)	100	7,0 (1,2)	6,2 (1,2)	<0,001	7,8 (1,5)	6,4 (1,8)	<0,001	17,8 (7,4)	14,7 (4,8)	<0,001	15,4 (4,5)	14,2 (5,4)	0,12
Профессиональное (2)	432	7,7 (1,1)	7,1 (1,2)	<0,001	8,4 (1,5)	7,4 (1,8)	<0,001	21,7 (3,6)	16,7 (4,7)	<0,001	18,4 (4,5)	16,8 (5,3)	<0,001
Среднее (3)	547	7,5 (1,1)	7,0 (1,2)	<0,001	8,1 (1,5)	7,2 (1,8)	<0,001	21,5 (7,3)	16,1 (4,7)	<0,001	17,6 (4,4)	15,9 (5,3)	<0,001
Высшее (4)	584	8,2 (1,2)	7,6 (1,2)	<0,001	8,8 (1,5)	8,1 (1,7)	<0,001	24,3 (7,3)	18,6 (4,7)	<0,001	19,6 (4,4)	18,4 (5,3)	<0,001
p(1–4)		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
p(2–4)		<0,001	<0,001		<0,01	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
p(3–4)		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

Примечание. Здесь и в табл. 3: показатели представлены как M (SD). Оценка ассоциаций стандартизирована по полу и возрасту.

те на семантическую речевую активность было меньше у женщин. У мужчин также выявлено более существенное снижение концентрации внимания в динамике между 2-м и 3-м скринингами (18 против 16 правильно зачеркнутых букв в корректурной пробе; $p < 0,001$; см. рисунок).

Динамика показателей когнитивных тестов и скорость их изменения за год в зависимости от уровня образования представлены в табл. 2 и 3. При разделении по уровню образования (начальное — 8 и менее классов средней школы, профессиональное, среднее и высшее) показано значимое ($p < 0,001$) динамическое снижение КФ во всех группах за исключением лиц с начальным образованием, у которых в тестах на концентрацию внимания отсутствовало динамическое снижение (при стандартизации по возрасту начального скрининга и полу). В кросс-секционных оценках при 2-м и 3-м скринингах лица с высшим образованием демонстрировали более высокие результаты во всех доменах КФ по сравнению с участниками с начальным, профессиональным или средним образованием (см. табл. 2).

При оценке скорости изменения КФ за год выявлено ускоренное снижение показателей отсроченного воспроизведения у лиц с начальным ($p = 0,011$) и профессиональным образованием ($p = 0,038$) по сравнению с группой участников с высшим образованием независимо от пола и возраста. Скорость снижения семантической речевой активности, напротив, была выше у участников с высшим образованием по сравнению с группой лиц с начальным образованием ($p = 0,015$) независимо от пола и возраста (см. табл. 3).

Обсуждение. Возрастной когнитивный регресс начинается со снижения динамических составляющих КФ, таких как рабочая, эпизодическая, ассоциативная память, скорость обработки информации, концентрация внимания, в то же время большинство регуляторных и операциональных функций страдают в меньшей степени [7, 17, 18]. В исследовании Whitehall II ($n = 10\,308$) выявлено снижение КФ, начинающееся в 45–49 лет и прогрессирующее к 65–70 годам [10]. Динамическое ухудшение КФ выявлено нами в ходе 3-го скрининга у лиц в возрасте 55–59 лет. У обследованных в возрасте 70 лет и старше эти изменения становились более выраженными и затрагивали все когнитивные сферы. Наши результаты согласуются с данными других авторов о преимущественно нейродинамическом характере снижения КФ с возрастом. Так, D.J. Llewellyn и F.E. Matthews [19] отметили выраженное возрастное снижение количества названных за 1 мин животных, более характерное для женщин по сравнению с мужчинами. В тесте семантических вербальных ассоциаций во всех возрастных группах мы также выявили возрастное снижение, более заметное у женщин. Это может быть связано с ухудшением по мере старения способности создавать и воспроизводить связи между отдельными блоками информации.

Согласно теории когнитивного резерва, высокий уровень образования, полученного в молодости, ассоциируется с уменьшением заболеваемости деменцией, включая болезнь Альцгеймера и сосудистую деменцию [11]. По данным метаанализа Xu W. и соавт. [8], каждый год обучения сокращает риск деменции на 7%. В нашем исследовании у участников с начальным и профессиональным уровнями образования наблюдался выраженный возрастной регресс показателей отсроченного воспроизведения по сравнению с лицами, получившими высшее образование. В тесте на семантическую речевую активность, наоборот, выявлена более выраженная динамика снижения у участников с высоким уровнем образования по сравнению с лицами с начальным образованием. Вероятно, это объясняется более низкими значениями категориальных обобщений в группе начального образования при первичном скрининге. Ранее в исследовании D. Alley и соавт. [20] на примере американской популяции были показаны аналогичная связь высшего образования с замедленным снижением общего когнитивного статуса и в то же время ускоренное снижение в тесте непосредственного и отсроченного воспроизведения в группе лиц с высоким уровнем образования по сравнению с участниками с начальным образованием.

Заключение. Таким образом, кроме возраста как независимого фактора риска когнитивных нарушений, уровень образования модифицирует

Таблица 3. Скорость изменения показателей когнитивных функций за год и ее ассоциации с уровнем образования (популяционная выборка, Новосибирск, мужчины и женщины, возраст на момент 2-го скрининга — 47–74 года, 3-го скрининга — 56–83 года)

Образование	n	Непосредственное воспроизведение	Отсроченное воспроизведение	Беглость речи	Концентрация внимания
Начальное (1)	100	-0,088 (0,15)	-0,152 (0,20)	-0,375 (0,84)	-0,114 (0,63)
Профессиональное (2)	432	-0,074 (0,14)	-0,116 (0,20)	-0,593 (0,83)	-0,179 (0,63)
Среднее (3)	547	-0,056 (0,14)	-0,093 (0,20)	-0,633 (0,84)	-0,176 (0,63)
Высшее (4)	584	-0,059 (0,14)	-0,080 (0,21)	-0,665 (0,83)	-0,133 (0,61)
p ₍₁₋₄₎		0,508	0,011	0,015	0,999
p ₍₂₋₄₎		0,806	0,038	0,999	0,999
p ₍₃₋₄₎		0,999	0,999	0,999	0,999

когнитивное снижение. В изученной популяционной выборке в течение 9 лет наблюдения (с 47–74 лет до 56–83 лет) выявлен существенный регресс КФ в тесте семантической речевой активности, значительно выраженный у женщин, чем у мужчин. Наиболее отчетливая отрицательная динамика наблюдалась у лиц 70 лет и старше на момент конечного скрининга. Возрастной регресс семантической речевой активности в этой группе сопровождался снижением концентрации внимания, показателей непосредственного и отсроченного воспроизведения. Относительно стабильными в динамике были показатели памяти в более молодых возрастных группах 55–69 лет в период конечного скрининга. Начальное и профессиональное образование

ассоциировалось с большей скоростью снижения показателей отсроченного воспроизведения по сравнению с высшим образованием независимо от пола и возраста. Скорость снижения семантической речевой активности у лиц с высшим образованием была выше, чем у участников с начальным образованием, что, по нашему мнению, связано с исходно более низкими показателями категориальных обобщений в группе с начальным образованием при первичном скрининге.

Благодарности. Авторы выражают признательность Н. Pikhart, A. Peasey, J. Hubacek, D. Stefler, T. Tillmann за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении [Federal state statistics service. Life expectancy at birth]. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.
2. Преображенская ИС. Деменция — эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(4):71–7. [Preobrazhenskaya IS. Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4): 71–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2459
3. Локшина АБ. Современные представления о недементных когнитивных расстройствах. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2015;5(1):36–44. [Lokshina AB. Modern Understanding about Non-Demented Cognitive Disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya, Nevrologiya i psikhiatriya*. 2015;5(1):36–44. (In Russ.)].
4. Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):71–6. [Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):71–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-71-76
5. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО и др. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):83–91. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, et al. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4): 83–91. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2015-4-83-91
6. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Aug; 18(8):674–683. doi:10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f
7. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015 Aug;36(3): 111–121. doi:10.1055/s-0035-1555115
8. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016 Jul;53(5):3113–3123. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5. Epub 2015 May 17.
9. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Sep;16(5): 754–760. doi: 10.1017/S1355617710000706. Epub 2010 Aug 2.
10. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jan 5;344:d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622.
11. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS One*. 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268. Epub 2012 Jun 4.
12. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the

HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006

Oct 18;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255

13. Bobak M, Richards M, Malyutina S, et al. Association between Year of Birth and Cognitive Functions in Russia and the Czech Republic: Cross-Sectional Results of the HAPIEE Study. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):231-9. doi: 10.1159/000229777. Epub 2009 Jul 27.

14. Olaya B, Bobak M, Haro JM, Demakakos P. Trajectories of Verbal Episodic Memory in Middle-Aged and Older Adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jun;65(6):1274-1281. doi: 10.1111/jgs.14789. Epub 2017

Mar 6.

15. Kritz-Silverstein D, Laughlin GA, McEvoy LK, Barrett-Connor E. Sex and Age Differences in the Association of Blood Pressure and Hypertension with Cognitive Function in the Elderly: The Rancho Bernardo Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(3):165-173. doi:10.14283/jpad.2017.6

16. SPSS® 13.0 Base User's Guide. SPSS Inc. Chicago; 2004.

17. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*. 2009 Apr; 30(4):507-514. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023. Epub 2009 Feb 20.

18. Schaie KW, Willis SL. The Seattle Longitudinal Study of Adult Cognitive Development. *ISSBD Bull*. 2010;57(1):24-29.

19. Llewellyn DJ, Matthews FE. Increasing Levels of Semantic Verbal Fluency in Elderly English Adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009 Jul;16(4):433-445. doi:10.1080/13825580902773867

20. Alley D, Suthers K, Crimmins E. Education and cognitive decline in older Americans: results from the AHEAD sample. *Res Aging*. 2007 Jan 1;29(1):73-94. doi:10.1177/0164027506294245

Поступила 2.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Проект HAPIEE поддержан грантами WT081081AIA и NIA (1R01AG23522-01). Настоящее исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-45-00030-П).

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.

Салдан И.П., Смагина И.В., Ельчанинова С.А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
656038, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Экологические факторы и риск рассеянного склероза в Алтайском крае

Рассеянный склероз (РС) — хроническое дизиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, риск возникновения которого зависит от генетических и экологических факторов. В Алтайском крае Российской Федерации наблюдается увеличение распространенности РС с 15,5 в 1984 г. до 56,1 случая на 100 тыс. населения в 2017 г.

Цель исследования — выявить потенциальные экологические факторы риска РС в Алтайском крае.

Пациенты и методы. В одномоментном рандомизированном исследовании с использованием метода аналитической эпидемиологии приняли участие 200 больных РС и 200 добровольцев, не страдающих РС, европеоидов, родившихся и проживающих в Алтайском крае. Проведены анкетирование и анализ персональной медицинской документации, а также оценка связи распространенности РС с особенностями территорий проживания.

Результаты и обсуждение. Распространенность РС оказалась выше в городах по сравнению с селами (в 1,8 раза; $p=0,003$), территориях с месторождениями руд тяжелых металлов (свинца и молибдена), наличием химических и нефтеперерабатывающих предприятий в радиусе 5 км от места проживания. Риск РС не ассоциируется с корью, краснухой, ветряной оспой, эпидемическим паротитом, коклюшем, герпетической инфекцией, хроническими бактериальными инфекциями носоглотки, сахарным диабетом, аллергическим статусом, контактом с бытовыми, сельскохозяйственными, металлическими и лекарственными ядами, органическими растворителями и нефтепродуктами.

Заключение. Выявленные экологические факторы риска могут служить основой для рекомендаций по профилактике РС у лиц с высоким генетическим риском этого заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; эпидемиология; факторы риска.

Контакты: Инна Вадимовна Смагина; siv7000@yandex.ru

Для ссылки: Салдан ИП, Смагина ИВ, Ельчанинова СА. Экологические факторы и риск рассеянного склероза в Алтайском крае. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):52–58.

Environmental factors and a risk for multiple sclerosis in the Altai Territory

Saldan I.P., Smagina I.V., Elchaninova S.A.

*Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia
40, Lenin Prospect, Barnaul, Altai Territory 656038*

Multiple sclerosis (MS) is a chronic dysimmune neurodegenerative disease of the central nervous system, the risk of which depends on genetic and environmental factors. The Altai Territory of the Russian Federation shows an increase in the prevalence of MS from 15.5 cases per 100,000 population in 1984 to 56.1 in 2017.

Objective: to identify potential environmental risk factors for MS in the Altai Territory.

Patients and methods. A one-stage randomized study using the method of analytical epidemiology covered 200 patients with MS and 200 volunteers without this condition, the representatives of European ethnicity, who were born and lived in the Altai Territory. The investigators surveyed the patients, analyzed their medical records, and assessed the relationship of the prevalence of MS to the characteristics of the territories of residence.

Results and discussion. The prevalence of MS was 1.8 times higher in cities and towns than in villages ($p=0.003$), in areas with heavy metal (lead and molybdenum) ore deposits, chemical and oil refineries located within a 5-km radius from the place of residence. The risk of MS is unassociated with measles, rubella, chicken pox, mumps, whooping cough, herpes infection, chronic nasopharyngeal bacterial infections, diabetes mellitus, allergic status, and contact with household, agricultural, metal, and medicinal poisons, organic solvents, and oil products.

Conclusion. The identified environmental risk factors can serve as a basis for recommendations for the prevention of MS in persons at high genetic risk for this disease.

Keywords: multiple sclerosis; epidemiology; risk factors.

Contact: Inna Vadimovna Smagina; siv7000@yandex.ru

For reference: Saldan IP, Smagina IV, Elchaninova SA. Environmental factors and a risk for multiple sclerosis in the Altai Territory. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):52–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-52-58>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы, в основе которого лежат дизиммунно-нейродегенеративные процессы. Заболевание развивается в основном в молодом возрасте и проявляется рассеянной очаговой неврологической симптоматикой в виде нарушения зрения, двигательных функций (вследствие парезов), координации и равновесия, когнитивным снижением, а также дисфункцией мочевого пузыря и кишечника. РС остается одним из самых неблагоприятных хронических заболеваний нервной системы, при котором раньше или позже, но неизбежно наступает тяжелая инвалидизация больных [1–4]. Этиология РС до настоящего времени неизвестна. Установлено, что весомый вклад в развитие этого мультифакторного заболевания вносят генетическая предрасположенность и экологические причины [5, 6]. Увеличение распространенности РС в последние годы, рост прямых и косвенных затрат на его лечение определяют необходимость поиска путей первичной профилактики и новых подходов к терапии этого заболевания [7, 8].

Решение этих задач тесно связано как с раскрытием механизмов хронизации и прогрессирования РС, так и с установлением особенностей распространенности, клинических проявлений и течения РС в разных регионах и этнических группах [9]. Как известно, регионы России различаются географическим, геологическим и климатическим условиями, основными профилями хозяйственной деятельности. С учетом этих различий изучение эпидемиологических особенностей и местных генетических и средовых факторов риска развития РС необходимо в разных регионах России.

Цель исследования — выявление потенциальных экологических факторов риска РС в Алтайском крае.

Пациенты и методы. Исследование экологических факторов риска РС проводили методом «случай–контроль» с использованием анкеты, разработанной кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского государственного исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на основе рекомендаций Международной рабочей группы при Норвежской академии наук и письменности [10, 11]. Были сформированы две группы добровольцев, родившихся и проживающих в Алтайском крае: группа из 200 больных РС (основная) и группа из 200 лиц, не страдающих РС (контрольная). Диагностику РС проводили по критериям Макдональда [12]. Основная и контрольная группы были стандартизированы по возрасту (средний возраст $35,0 \pm 10,2$ и $34,8 \pm 12,4$ года соответственно; $p > 0,05$) и соотношению мужчин и женщин (в обеих группах 27 : 73). Все участники исследования — фенотипически европеоиды, этнически идентифицировали себя как русские. Средняя длительность заболевания РС составила $8,6 \pm 6,8$ года, инвалидизация по общепринятой расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — $3,3 \pm 1,7$ балла. Преобладал ремиттирующий тип течения РС, реже встречались вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий типы (76; 21 и 3% соответственно). Полученную при анкетировании информацию о перенесенных и имеющихся заболеваниях верифицировали по амбулаторным картам и выпискам из историй болезни. Методом анкетного опроса оценивали также возможную связь РС с антропогенными факторами: химическими, биологическими, электромагнитными и радиоактивными. Химические факторы учитывали как потенци-

ально влияющие при наличии на территории проживания металлургических, нефтеперерабатывающих предприятий, предприятий по производству строительных материалов, железобетонных конструкций, теплоэлектроцентрали, аэропорта. В качестве возможных биологических факторов риска РС рассматривали проживание вблизи животноводческих предприятий, пищевых комбинатов. Для оценки влияния на развитие РС электромагнитного излучения учитывали расположение в местах постоянного проживания спутниковых антенн сотовой связи, линий высоковольтных передач, электростанций. Связь РС с радиоактивным излучением исследовали по наличию в местах постоянного проживания потенциальных источников радиоактивного воздействия (испытательный полигон). Для анализа антропогенных факторов риска РС использовали данные анкеты-опросника, которая включала перечень соответствующих объектов — предприятий, сооружений и т. п. Участники исследования должны были выбрать те объекты, которые находились в радиусе 5 км от места их постоянного проживания.

Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica v. 6.0 методами описательной статистики, сравнения числовых данных двух независимых выборок по U-критерию Манна–Уитни, анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2 и точный критерий Фишера). Связи между переменными оценивали по коэффициенту корреляции tau-Кендала (τ). Для проверки гипотез о наличии ассоциации внешних факторов с развитием РС рассчитывали величину отношения шансов (ОШ), используя логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) с указанием среднеквадратического отклонения (SD) или 95% доверительного интервала (DI). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. На 1.01. 2018 г. в Алтайском крае зарегистрировано 1322 больных РС, из них мужчин — 438 (33,1%), женщин — 884 (66,9%). Распространенность РС составила 56,1 зарегистрированного случая заболевания на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель — 40,55 на 100 тыс.). Установлено, что в городах края этот показатель значительно выше, чем в сельских районах ($46,6 \pm 9,6$ и $25,4 \pm 1,2$ на 100 тыс. населения соответственно; $p = 0,003$). Такое различие может быть обусловлено влиянием экологически неблагоприятных антропогенных факторов на территории городов. Распространенность РС в Алтайском крае неравномерна: имеются районы, в которых она превышает 60 на 100 тыс. населения — Целинный (75,4), Мамонтовский (74,3), Новичинский (60,9), Славгородский (60,7), и районы, в которых этот показатель менее 10 на 100 тыс. населения — Немецкий национальный район (9,8), Быстроистокский (8,1), Чарышский (7,4), Крутихинский (7,2), Бурлинский (6,7), Егорьевский (6,3), Советский (5,6), Хабарский (5,2).

Учитывая широкие колебания распространенности РС в отдельных территориях Алтайского края (12 городов и 60 сельских районов), мы проанализировали связь развития РС с климатическими и географическими особенностями этих регионов.

Не найдено ассоциации распространенности заболевания с природными зонами (лесостепь, степь, предгорье, горы), характером почв (дерново-подзолистая, черноземы), а также с климатом (резко континентальный, континен-

Таблица 1. *Относительный риск развития РС в зависимости от антропогенных факторов на территории проживания, n (%)*

Факторы	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Химические	98 (49)	62 (31)	1,55 (0,73–3,31)	<0,001
Биологические	22 (11)	26 (13)	0,36 (0,14–0,93)	0,539
Электромагнитные	12 (6)	18 (9)	0,47 (0,31–0,70)	0,258
Радиоактивные	16 (8)	6 (3)	1,21 (0,66–2,21)	0,030

Таблица 2. *Относительный риск развития РС в зависимости от контакта с вредными химическими веществами, воздействия ионизирующего излучения и длительной работы с компьютером, n (%)*

Воздействие	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Вредные химические вещества:				
не было	170 (85)	158 (79)	1,51 (0,90–2,52)	0,120
было до 15 лет	8 (4)	14 (7)	1,81 (0,74–4,41)	0,193
было после 15 лет	22 (11)	28 (14)	1,32 (0,73–2,39)	0,365
Ионизирующее излучение:				
не было	192 (96)	188 (94)	1,53 (0,61–3,83)	0,362
было до 15 лет	0	0	1,00 (0,02–0,65)	1,00
было после 15 лет	8 (4)	12 (6)	1,53 (0,61–3,83)	0,362
Длительная работа с компьютером:				
не было	178 (89)	168 (84)	1,54 (0,86–2,76)	0,145
было до 15 лет	0	0	1,00 (0,02–50,65)	1,00
было после 15 лет	22 (11)	32 (16)	1,54 (0,86–2,76)	0,145

тальный). Установлена положительная связь распространенности РС с наличием на территории залежей руд, богатых свинцом ($\tau=0,37$, $p=0,045$) и молибденом ($\tau=0,38$, $p=0,047$). Также обнаружена тенденция к положительной связи распространенности заболевания с залежами руд, содержащих цинк ($\tau=0,23$, $p=0,143$), и количеством водоемов ($\tau=0,26$, $p=0,071$).

Выявлена положительная связь распространенности РС с наличием на территории нефтеперерабатывающих и химических предприятий ($\tau=0,33$, $p=0,012$ и $\tau=0,55$, $p<0,01$ соответственно).

Важным представляется то, что в 20 административных единицах Алтайского края установлена наивысшая распространенность РС – от 40,4 до 75,4 на 100 тыс. населения. Именно в этих административных единицах, включающих 9 городов и 11 сельских районов, сосредоточено около 70% всех промышленных предприятий края. Там же находятся три из четырех территорий с документированными месторождениями руд, содержащих соединения молибдена и свинца.

Проведен анализ связи распространенности РС с радиационным воздействием в отдельных населенных пунктах Алтайского края вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне (1949 и 1962 гг.). Территориями, подвергшимися радиационному воздействию, считали районы Алтайского края, указанные в Постановлениях Правительства РФ № 1191 от 04.12.1995 г. и № 156-р от 08.02.2002 г. Не обнаружено связи радиационного воздействия вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне в 1949 и 1962 гг. с варьированием распространенности РС по территориям края ($\tau=0,10$, $p=0,246$).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что высокая распространенность РС на отдельных территориях Алтайского края ассоциирована с такими их экологическими особенностями, как высокая промышленная нагрузка.

Выяснилось, что проживание вблизи (в радиусе 5 км) потенциальных источников радиоактивного воздействия и промышленных химических предприятий повышает риск развития РС (табл. 1). Следует отметить, что на химические предприятия как на неблагоприятный фактор в плане развития РС указывают и представленные нами данные о взаимосвязи распространенности РС с географическими особенностями административных единиц Алтайского края.

Не найдено связи между развитием РС и длительным воздействием бытовых, лекарственных (медицинских), сельскохозяйственных ядов, а также нефтепродуктов и растворителей. Необходимо отметить, что контакт с этими вредными химическими веществами, по данным опроса, имелся у 15% больных РС и у 21% лиц контрольной группы (табл. 2).

Для анализа влияния физических факторов внешней среды при опросе изучали два воздействия: длительная работа с компьютером (не менее 5 ч в день) и ионизирующее излучение. Не отмечалось статистически достоверных различий в частоте тех или иных вариантов ответов (см. табл. 2).

Проведен анализ влияния бытовых контактов с птицами и животными на частоту развития РС. Как видно из табл. 3, не найдено ассоциации между контактом больных РС с птицами и животными и риском развития заболевания.

В качестве фактора риска развития РС было оценено наличие в анамнезе инфекционных заболеваний, прежде всего вирусных. Не выявлено достоверных различий меж-

Таблица 3. *Относительный риск развития РС в зависимости от контакта с животными и птицами, n (%)*

Животные	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Собаки	173 (86,5)	181 (90,5)	0,67 (0,36–1,25)	0,212
Кошки	178 (89,0)	172 (86,0)	1,32 (0,73–2,39)	0,365
Собаки и кошки	166 (83,0)	162 (81,0)	1,15 (0,69–1,91)	0,603
Птицы	93 (46,5)	104 (52,0)	0,80 (0,54–1,19)	0,272
Сельскохозяйственные животные	87 (43,5)	93 (46,5)	0,89 (0,60–1,31)	0,547

Таблица 4. *Относительный риск развития РС в зависимости от перенесенных инфекционных заболеваний, n (%)*

Инфекционные заболевания	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Корь	28 (14)	32 (16)	1,17 (0,68–2,03)	0,576
Краснуха	12 (6)	20 (10)	1,74 (0,83–3,66)	0,144
Ветряная оспа	80 (40)	84 (42)	1,09 (0,73–1,16)	0,684
Эпидемический паротит	22 (11)	20 (10)	0,90 (0,47–1,70)	0,744
Коклюш	6 (3)	6 (3)	1,00 (0,32–3,15)	1,00
Герпес	4 (2)	2 (1)	0,49 (0,09–2,73)	0,420

Таблица 5. *Относительный риск развития РС в зависимости от перенесенной бактериальной инфекции, n (%)*

Бактериальная инфекция	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Менингит	4 (2)	2 (1)	0,49 (0,09–2,73)	0,420
Пневмония	2 (1)	4 (2)	2,02 (0,37–11,16)	0,420
Цистит	2 (1)	2 (1)	1,00 (0,14–7,17)	1,00
Пиелонефрит	4 (2)	4 (2)	1,00 (0,25–4,06)	1,00
Хронический тонзиллит	22 (11)	32 (16)	1,54 (0,86–2,76)	0,145
Отит	4 (2)	6 (3)	1,52 (0,42–5,45)	0,525
Синусит	10 (5)	4 (2)	0,39 (0,12–1,26)	0,115

Таблица 6. *Относительный риск развития РС в зависимости от наличия в анамнезе вирусного гепатита, n (%)*

Вирусный гепатит	Основная группа (n=200)	Группа контроля (n=200)	ОШ, М (ДИ)	p
Гепатит А	10 (5)	6 (3)	0,59 (0,21–1,65)	0,313
Гепатит В	0	0	1,00 (0,02–50,65)	1,000
Гепатит С	2 (1)	0	0,20 (0,01–4,15)	0,297

ду группой контроля и группой больных РС по частоте в анамнезе таких детских инфекционных заболеваний, как корь, эпидемический паротит, краснуха, коклюш и ветряная оспа (табл. 4).

Также не обнаружено ассоциации РС в Алтайском крае с герпетической инфекцией, которая, как установлено, сопровождается пожизненным персистированием вируса в организме человека [13].

По данным опроса, не выявлено достоверной связи между развитием РС и наличием в анамнезе бактериальных инфекций различной локализации, таких как пневмония, менингит, цистит, пиелонефрит, отит, хронический тонзиллит и синусит (табл. 5).

Не установлено связи между вирусными гепатитами и развитием РС (табл. 6). Вероятно, нельзя отрицать возможность такой связи в других территориях с большей

распространенностью вирусных гепатитов, чем в Алтайском крае.

Обсуждение. Развитие РС как мультифакторного заболевания во многом определяется условиями окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью [5, 6]. К наиболее вероятным факторам риска РС относят проживание в северных широтах, контакт с рядом токсических веществ, инфекции и др. [5]. Несмотря на многолетнее изучение, значение каждого из этих факторов, механизмы реализации их неблагоприятного влияния до конца не определены. Данные разных исследователей, касающиеся внешних факторов риска РС, весьма противоречивы. В значительной степени это связано как с использованием не стандартизированных методов получения информации, так и с особенностями спектра средовых факторов в генетически гетерогенных популяциях [10, 11]. В связи с этим в последние годы в России проводятся выявление и мониторинг потенциальных внешних факторов риска РС на различных территориях методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль» с использованием специальной анкеты, разработанной под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации на основе рекомендаций Международной рабочей группы по изучению этиологии РС [10, 11].

К настоящему времени получены и систематизированы результаты таких исследований РС в Москве, Томске, Новосибирске, Нижнем Новгороде, Ярославле, Уфе и некоторых других территориях России [5, 14].

По сравнению с этими результатами и методологически сопоставимыми данными зарубежных исследований анкетирование 200 больных РС и 200 добровольцев, родившихся и проживающих в Алтайском крае, а также анализ показателей распространенности и заболеваемости РС в административно-территориальных образованиях края показали не только сходство, но и особенности ассоциации повышенного риска РС с отдельными внешними факторами. Распространенность РС в Алтайском крае составила 56,1 случая заболевания на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель — 40,55 на 100 тыс.). По ранее опубликованным данным, распространенность РС в Алтайском крае в 1984 г. достигала 15,5 на 100 тыс. населения [15], в 2009 г. — 39,9 случая на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель — 36,9 на 100 тыс.) [16]. Таким образом, за последние 34 года в крае распространенность РС возросла примерно в 3,6 раза.

Как и при независимом обследовании ряда популяций в России (Ярославль, Татарстан, Волгоград, Тюмень, Ростов-на-Дону, Московская область, Башкирия) [5, 14], в Алтайском крае получены свидетельства неблагоприятного влияния на риск РС промышленных предприятий, находящихся вблизи населенных пунктов. При этом наиболее вероятной представляется связь РС с предприятиями нефтеперерабатывающей и химической промышленности. На это указывают, с одной стороны, положительная корреляция распространенности РС в административно-территориальных образованиях края с наличием таких предприятий, а с другой — выявленное при анкетировании повышение риска РС при длительном проживании в радиусе 5 км от химических предприятий. Это согласуется с более высокой распространенностью РС в городах Алтайского края, в которых сосредоточены промышленные предприятия, по сравнению с сельскими территориями.

Следует отметить, что с ухудшением экологической ситуации связывают повышение в 60–90-е годы прошлого века заболеваемости РС на острове Сардиния (Италия), в Западной Норвегии, Богемии (Чехия), регионах Саскачеван (Канада) и Ки Вест (США) [14]. Принимая во внимание полученные в Ярославле данные о связи объединенного экологического индекса (загрязнение воды, воздуха, почвы) с показателями распространенности и заболеваемости РС в различных районах города [14], можно полагать, что влияние промышленных предприятий на экологическую ситуацию обусловлено комплексным воздействием различных веществ. Эти вещества, как представляется, необходимо идентифицировать в последующих специальных исследованиях.

Ориентиром для дальнейших исследований может служить и установленная положительная связь распространенности РС в Алтайском крае с наличием на территории проживания залежей руд, богатых свинцом и молибденом. На актуальность этих исследований указывают факты демиелинизации нервных волокон при хронической интоксикации свинцом, мышьяком, цинком, марганцем [14]. Необходимо подчеркнуть, что в связи с неполнотой данных о микроэлементном составе воды и почвы в отдельных административных образованиях Алтайского края была проанализирована зависимость распространенности РС от содержания ряда микроэлементов только в пяти районах (Алейский, Рубцовский, Поспелихинский, Краснощековский, Шипуновский). При исследовании зависимости эпидемиологических показателей РС от содержания цинка, свинца, хрома, никеля и кадмия в воде и почве, по данным Л.М. Бурлаковой и соавт. [17], не найдено корреляции содержания этих микроэлементов с заболеваемостью и распространенностью РС.

В Алтайском крае не выявлено ассоциации риска развития РС от контакта с бытовыми, лекарственными (медцинскими), сельскохозяйственными ядами, а также нефтепродуктами и органическими растворителями. Это не согласуется с немногочисленными данными о связи заболеваемости РС с наличием длительного хронического контакта с красками и органическими растворителями [11]. Такое несогласование может объясняться особенностью профессионального состава обследованной выборки и/или популяции Алтайского края.

С учетом общепринятой гипотезы об участии, триггерной роли различных инфекционных агентов, прежде всего вирусов, в развитии РС [14, 18] была оценена связь перенесенных вирусных и бактериальных инфекций с риском этого заболевания в Алтайском крае. Полученные данные об отсутствии ассоциации детских инфекционных заболеваний, а также герпес-вирусной инфекции, вирусных гепатитов с РС совпадают с результатами ряда других исследований, проведенных в России и за рубежом [11, 14].

Способность некоторых антигенов бактерий, особенно стафилококков и стрептококков, неспецифически стимулировать аутоиммунные реакции легла в основу повышенного интереса к роли бактериальной инфекции в этиологии РС. Имеются сообщения о том, что больные РС в детстве достоверно чаще болели тяжелым хроническим тонзиллитом и/или перенесли тонзиллэктомию [14, 19]. В Алтайском крае не выявлено связи между развитием РС и наличием в анамнезе хронического тонзиллита или синусита, а также бактериальных инфекций других локализаций (пневмония, менингит, цистит, пиелонефрит, отит). Сход-

ные результаты получены рядом отечественных и зарубежных исследователей [14, 19].

Данные анкетирования, проведенного в Алтайском крае, не подтверждают и предположение о том, что инфекционные агенты, вызывающие у домашних животных стерную форму инфекции, попадая в организм человека, могут выступать в роли триггерных факторов РС [18].

Отметим, что гипотеза о роли вируса кори в патогенезе РС была сформулирована в середине прошлого века на основании выявления в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у больных РС повышенного титра противокоревых антител [18]. Полагали, что инфектант может инициировать иммунное воспаление в центральной нервной системе, проявляющееся клинической манифестацией РС через много лет после кори. При этом в веществе мозга больных РС не были обнаружены ни вирус кори, ни коревые антигены [11]. Сомнения в отношении главенствующей роли вируса кори в возникновении РС поддерживаются также следующими фактами: на фоне снижения заболеваемости корью вследствие вакцинации во многих регионах России отмечалось возрастание заболеваемости РС [14]. В связи с этим участие вируса кори в генезе аутоиммунных реакций и процессов демиелинизации при РС, вероятно, требует уточнения.

В целом в настоящее время, несмотря на отсутствие убедительных доказательств роли какого-либо определенного инфекционного агента в этиопатогенезе РС, сохраняется интерес исследователей к выяснению механизмов сопряженности инфекций, иммунного воспаления и демиелинизации в центральной нервной системе. В последние годы все большее внимание специалистов привлекает связь РС с герпес-вирусами, в частности с вирусами простого герпеса, Эпштейна–Барр, герпеса-6А и *varicella zoster*. Обсуждается также роль реактивации герпес-вирусов при экзакцербации болезни. При этом высказывается мнение [13, 14, 19], разделяемое авторами настоящей статьи, о том, что логична оценка роли инфектанта в этиопатогенезе РС с учетом иммуногенетических особенностей больных, страдающих этим заболеванием. Доказан вклад полиморфизмов гена *HLA-DRB1* (*DRB1*15*, *DRB1*13*, реже других) в риск развития РС в различных популяциях [1, 19]. Поэтому актуальна прежде всего оценка сочетания этих полиморфизмов с различными инфекциями.

Нельзя исключить и то, что влияние инфектанта на развитие РС зависит от типа вируса, фенотипических осо-

бенностей бактерий одного и того же вида. Это может, по крайней мере, частично объяснять противоречивость данных эпидемиологических исследований инфекций как факторов риска РС.

Необходимо отметить, что значение внешних факторов риска РС определяется силой и длительностью их воздействия, а также их комбинацией с генетическими факторами. В контексте этой парадигмы очевидно, что данные о влиянии изученных экологических факторов на развитие РС, полученные в Алтайском крае, не могут быть распространены на другие популяции, для которых характерна иная нагрузка этими факторами.

Заключение. Анализ причин колебания распространенности РС на разных территориях Алтайского края позволил установить, что этот показатель положительно связан с месторождениями руд тяжелых металлов (свинца и молибдена), расположением химических и нефтеперерабатывающих предприятий, городской средой. Методом стандартизованного для России анкетирования [10, 11] установлено, что из множества потенциальных факторов риска РС значимыми для Алтайского края являются проживание в радиусе 5 км от потенциальных источников радиоактивного излучения, химических и нефтеперерабатывающих предприятий.

При анализе биотических и антропогенных экологических факторов установлено, что риск развития РС в Алтайском крае в экологических и эпидемиологических условиях до 2018 г. не ассоциируется с вирусными детскими инфекциями, герпетической инфекцией, хроническими бактериальными инфекциями носоглотки, сахарным диабетом, аллергическим статусом, контактом с бытовыми, сельскохозяйственными, металлическими и лекарственными (медицинскими) ядами, органическими растворителями и нефтепродуктами, контактом с домашними животными и птицами.

Результаты исследования позволяют рекомендовать пациентам, имеющим случаи РС среди кровных родственников, а также генетические факторы риска этого заболевания, представленные в наших предыдущих публикациях [20], избегать проживания в городах, в непосредственной близости от химических предприятий и потенциальных источников радиоактивного воздействия. Учитывая возможное изменение длительности и силы исследованных внешних воздействий, необходим их периодический мониторинг как факторов риска возникновения РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2): 92–106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2): 92–106. (In Russ.)].
2. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919–939. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016. Epub 2016 Aug 18.
3. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016;(1):13. doi:10.1186/s40893-016-0016-9.
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36. doi:10.1038/nrneurol.
5. Бойко АН, Завалишин ИА. Рассеянный склероз. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, Сковорода ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 909–21. [Boiko AN, Zavalishin IA. Multiple sclerosis. In : Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. *Nevrologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 909–21.]
6. Lauer K. Notes on the Epidemiology of Multiple Sclerosis, with Special Reference to Dietary Habits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(3):3543–5.
7. Moccia M, Palladino R, Lanzillo R, et al. Healthcare Costs for Treating Relapsing Multiple Sclerosis and the Risk of Progression:

- A Retrospective Italian Cohort Study from 2001 to 2015. *PLoS One*. 2017 Jan 5;12(1):e0169489. doi: 10.1371/journal.pone.0169489. eCollection 2017..
8. Rieckmann P, Boyko A, Centonze D, et al. Achieving patient engagement in multiple sclerosis: A perspective from the multiple sclerosis in the 21-s Century Steering Group. *Multiple Sclerosis & Related Disorders*. 2015;4(3):202-218. doi:10.1016/j.msard.2015.02.005.
9. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск: НГМУ; 2006. 198 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Novosibirsk: NGMU; 2006. 198 p.]
10. Гусев ЕИ, Бойко АН, Завалишин ИА. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза: методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82. Москва; 2003. 80 с. [Gusev EI, Boiko AN, Zavalishin IA. *Epidemiologicheskie issledovaniya rasseyanogo skleroza: metodicheskie rekomendatsii MZ RF № 2003/82* [Epidemiological studies of multiple sclerosis: guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation № 2003/82]. Moscow; 2003. 80 p.]
11. Riise T, Wolfson C. The epidemiologic study of exogenous factors in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49(Suppl. 2):1-84.
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
13. Ascherio A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008 Mar;8(3):331-3. doi: 10.1586/14737175.8.3.331.
14. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
15. Иерусалимский АП, Доронин БМ, Малкова НА и др. Эпидемиология рассеянного склероза в Сибири и на Дальнем Востоке (болезненность, заболеваемость). В кн.: Рассеянный склероз (эпидемиология, новые методы диагностики): материалы научно-практической конференции. Новосибирск: НГМИ; 1985. С. 3-5. [Ierusalimskii AP, Doronin BM, Malkova NA, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Siberia and the far East (morbidity). In: *Rasseyannyi skleroz (epidemiologiya, novye metody diagnostiki): materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Multiple sclerosis (epidemiology, new diagnostic methods): proceedings of the scientific-practical conference]. Novosibirsk: NGMI; 1985. S. 3-5.]
16. Смагина ИВ, Личенко ЮН, Федянин АС, Ельчанинова СА. Эпидемиология рассеянного склероза в Алтайском крае. Неврологический журн. 2010; 15(1):24-7. [Smagina IV, Lichenko YuN, Fedyanin AS, El'chaninova SA. Epidemiology of multiple sclerosis in Altai region. *Nevrologicheskii zhurn*. 2010;15(1):24-7. (In Russ.)].
17. Бурлакова ЛМ, Антонова ОИ, Деев НГ и др. Экоотоксиканты в системе «почвы — растения — животные» (на примере отдельных зон Алтайского края). Барнаул: АГАУ; 2001. 236 с. [Burlakova LM, Antonova OI, Deev NG, et al. *Ekotoksikanty v sisteme «pochvy — rasteniya — zhivotnye» (na primere otdel'nykh zon Altaiskogo kraja)* [Ecotoxics in the system "soil-plants-animals" (on the example of certain zones of the Altai region)]. Barnaul: AGAU; 2001. 236 p.]
18. Cook SD, Rohowsky-Kochan C, Bansil S. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:34-42.
19. Martyn CN, Colquhoun I. Radiological evidence of sinus infection in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Oct;54(10):925-6.
20. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золовкина АГ и др. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(5):42-5. [Smagina IV, El'chaninova SA, Zolovkina AG, et al. Genetic risk factors for multiple sclerosis in Altai region population. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(5):42-5. (In Russ.)].

Поступила 30.05.2018

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.

Демяшкин Г.А.^{1,2}, Шаламова Е.А.², Никитин П.В.³, Богомолов С.Н.²

¹ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» Минобороны России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, Москва, Россия

¹119146, Москва, Комсомольский проспект, 13а; ²119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2;

³125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Иммунофенотипическая характеристика метастазов головного мозга

До 15% пациентов с вторичными опухолями головного мозга поступают в нейрохирургическое отделение без выявленного первичного очага. Определение локализации первичной опухоли на основании иммунофенотипирования операционного материала в рутинной клинической практике имеет значительный потенциал, однако требует систематизации.

Цель исследования — выявление первичного очага карциномы головного мозга.

Пациенты и методы. Операционный материал 7 пациентов с опухолью головного мозга без данных о первичном очаге исследован с помощью светооптической микроскопии и иммуногистохимической (ИГХ) панели, включающей ЕМА, CK AE1/3, CK7, CK5/6, GFAP, S-100, Vimentin, p63, TTF-1, Uroplakin III (UPIII), CDX2 и Her2/neu.

Результаты и обсуждение. На основании исследования с использованием ИГХ-панели были получены следующие фенотипы опухолей: 3 — CK5/6+, p63+, CK7+, UPIII+ (уротелиальный рак); 2 — CK5/6-, CK7+, TTF-1+, CDX2- (аденокарцинома легкого); 1 — CK5/6+, p63+, CK7-, UPIII-, TTF-1- (плоскоклеточный рак) и 1 — CK5/6-, CK7+, TTF-1-, CDX2-, Her2/neu+ (рак молочной железы). Впоследствии данные о первичном очаге были подтверждены во всех случаях инструментальными методами при направленном поиске рака молочной железы, легкого и мочевыделительной системы. На основании полученных результатов был разработан алгоритм дифференциально-диагностического иммунофенотипирования метастазов головного мозга.

Заключение. Первичный очаг карциномы головного мозга был определен во всех случаях на основании предложенной ИГХ-панели. Систематизированный алгоритм дифференциально-диагностического иммунофенотипирования можно использовать в клинической практике.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага; вторичная опухоль; головной мозг; иммунофенотипирование.

Контакты: Григорий Александрович Демяшкин; dr.dga@mail.ru

Для ссылки: Демяшкин ГА, Шаламова ЕА, Никитин ПВ, Богомолов СН. Иммунофенотипическая характеристика метастазов головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):59–64.

Immunophenotypic characteristics of brain metastases

Demyashkin G.A.¹, Shalamova E.A.², Nikitin P.V.³, Bogomolov S.N.²

¹Medical Diagnostic Center Nine, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Acad. N.N. Burdenko National Research and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹13a, Komsomolsky Prospect, Moscow 119146; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Up to 15% of patients with secondary brain tumors of unknown primary are admitted to a neurosurgery department. Identification of a primary tumor site on the basis of surgical material immunophenotyping in routine clinical practice has a significant potential; however, this requires systematization.

Objective: to detect the primary focus of brain carcinoma.

Patients and methods. Surgical specimens from 7 patients with brain tumor of unknown primary were investigated using light optical microscopy and an immunohistochemical (IHC) panel including EMA, CK AE1/3, CK7, CK5/6, GFAP, S-100, Vimentin, p63, TTF-1, Uroplakin III (UPIII), CDX2, and Her2/neu.

Results and discussion. A study using the IHC panel made it possible to obtain the following tumor phenotypes in the patients: CK5/6+, p63+, CK7+, UPIII+ (urothelial cancer) (n=3); CK5/6-, CK7+, TTF-1+, CDX2- (lung adenocarcinoma) (n=2); CK5/6+, p63+, CK7-, UPIII-, TTF-1- (squamous cell carcinoma) (n=1), and CK5/6-, CK7+, TTF-1-, CDX2-, Her2/neu+ (breast cancer) (n=1). Evidence of the primary focus of the tumors was subsequently confirmed by instrumental techniques in all cases when cancer of the breast, lung and urinary system was directly sought. The findings were used to elaborate an algorithm for the differential diagnostic immunophenotyping of brain metastases.

Conclusion. The primary focus of brain carcinoma was detected in all cases on the proposed IHC panel. The systematized algorithm for differential diagnostic immunophenotyping can be used in clinical practice.

Keywords: metastases of unknown primary; secondary tumor; brain; immunophenotyping.

Contact: Grigory Aleksandrovich Demashkin; dr.dga@mail.ru

For reference: Demyashkin GA, Shalamova EA, Nikitin PV, Bogomolov SN. Immunophenotypic characteristics of brain metastases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):59–64.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-59-64

Вторичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) во взрослой популяции являются более распространенными, чем первичные. По приблизительной оценке, они встречаются в 3 раза чаще [1]. Согласно данным аутопсии, около 25% умерших от злокачественных новообразований (ЗНО) имели метастазы в ЦНС [2]. Наиболее часто в головной мозг метастазируют рак легких и молочной железы, меланома, почечно-клеточная карцинома и колоректальный рак [3]. При этом до 15% пациентов поступают в нейрохирургическое отделение без выявленного первичного очага [4].

Клинико-диагностические данные далеко не всегда позволяют достоверно отличить первичное и вторичное ЗНО головного мозга: метастаз часто представлен единственным очагом (до 50% случаев) без специфических признаков при лучевой диагностике [5]. Однако морфологическое исследование операционного материала, как правило, позволяет определить вторичную природу опухоли, особенно при ее эпителиальном происхождении. В то же время дифференциация первичной локализации карциномы может вызывать значительные трудности. Так, часто метастатические опухоли могут отличаться от первичного очага гистологическим паттерном, стирая границы между различными видами аденокарцином, уротелиальным и плоскоклеточным раком и представляя собой инвазивный солидный рост атипических эпителиальных клеток без специфических признаков. В таких случаях также необходимо учитывать возможность принадлежности опухоли к меланоме, мезотелиоме и другим видам ЗНО. В то же время в метастазе иногда могут встречаться фокусы кератинизации, не свойственной первичной опухоли. Наиболее распространенным и удобным для определения источника ЗНО является иммуногистохимический (ИГХ) метод.

Цель исследования — выявление первичного очага карциномы головного мозга.

Были поставлены следующие задачи: 1) определение вторичности опухоли при помощи ИГХ-исследования (GFAP, EMA); 2) исключение меланомы, мезотелиомы и саркомы (CK AE1/3, S-100, Vimentin, p63); 3) дифференциация ряда карцином на основании иммуномаркирования CK7, CK5/6, TTF-1, Uroplakin III (UPIII), CDX2; 3) разработка алгоритма дифференциально-диагностического иммунофенотипирования рака головного мозга.

Пациенты и методы. Ретроспективное исследование проводили в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с декабря 2016 по февраль 2018 г. Полученные в ходе операций новообразования головного мозга 7 пациентов, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении, были изучены с помощью световой микроскопии и ИГХ-метода.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Физикальные, клинико-лабораторные и инструментальные данные (анализ истории болезни пациентов). Пациенты мужского (n=5) и женского (n=2) пола поступили с жалобами на приступы потери сознания, головную боль, дезориентацию в пространстве (n=6) и эмоциональное расстройство личности (n=1). Семейный и наследственный анамнез не отягощен. Средний возраст больных составил 58 ± 7 лет. Данные о наличии первичного очага опухоли за пределами ЦНС отсутствовали.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). В 6 случаях очаг был единственным и локализовался в полушариях головного мозга (4 — затылочная доля, 2 — височная доля), в 1 — множественным, с вовлечением структур мозжечка. На рис. 1 приведены данные 3 пациентов, иллюстрирующие вариабельность параметров опухоли.

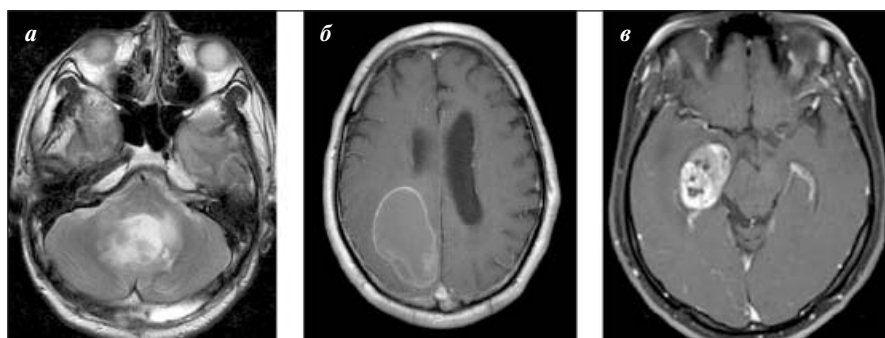


Рис. 1. МРТ (T1-взвешенные изображения) головного мозга, демонстрирующие характер, локализацию и размер новообразований у 3 пациентов: а — больная С., 63 лет, поражены червь и медиальные отделы гемисфер мозжечка (размер очага 4,26×5,3×4,4 см); б — больной Т., 57 лет, вовлечены медиальные отделы правой затылочной доли (размер очага 5,16×2,3×3,2 см); в — больной К., 54 лет, поражена правая височная доля (размер очага 3,12×4,1×3,0 см)

Операция. Во всех случаях была выполнена костно-пластическая трепанация под эндотрахеальным наркозом. Продолжительность операций составила в среднем 183 ± 55 мин, объем кровопотери — 100 ± 20 мл. Выбор хирургического пособия, течение операции и послеоперационное наблюдение пациентов сопоставлены с данными литературы.

При морфологическом исследовании вещества головного мозга использовали стандартный метод (фиксация формалином по Лилли, заливка в парафин, окраска гематоксилином и еозином).

Иммуногистохимические реакции проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, Германия). В качестве первичных (в готовом разведении) использовали антитела к EMA (клон GP1.4, Novocastra™, Великобритания), GFAP (GA5, Novocastra™, Великобритания), S-100 (Polyclonal, Novocastra™, Великобритания), Vimentin (SRL33, Novocastra™, Великобритания), p63 (7JUL, Novocastra™, Великобритания), Multi-Cytokeratin (AE1/AE3, Novocastra™, Великобритания), Cytokeratin 5/6 (LP34, Novocastra™, Великобритания), Cytokeratin 7 (RN7, Novocastra™, Великобритания), Thyroid Transcription Factor-1 (SPT24, Novocastra™, Великобритания), UPIII (SFI-1, Abcam, США), CDX2 (EP25, Novocastra™, Великобритания), Human HER2/neu (ICR55, Bio-Rad, Великобритания). Вторичные антитела (универсальные) — Cell Marque

*Результаты ИГХ-исследования метастазов
головного мозга*

Антитела к маркерам	Иммунопозитивные образцы, n	Доля иммунопозитивных клеток, %
EMA	7	91,8±8,1
Cytokeratin AE1/3	7	88,3±2,7
GFAP	0	0
S-100	0	1,7±0,7
Vimentin	0	1,2±0,8
CK5/6	4	78,2±5,7
CK7	6	82,6±5,2
P63	4	83,1±5,5
TTF-1	2	70,4±6,8
UPIII	3	93,5±4,6
CDX2	0	0
Her2/neu	1	86,4±2,3

(США). Для каждого маркера выполняли контрольные исследования с целью исключения псевдопозитивных и псевдонегативных результатов. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали под проточной водой, дегидратировали и заключали в бальзам.

Визуализацию операционного материала выполняли на светооптическом микроскопе Carl Zeiss Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия), совмещенном с видеокамерой AxioCam ERc5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программным обеспечением ZEN Lite. Далее подсчитывали долю иммунопозитивных клеток (в %) в 10 полях зрения при увеличении 400: «—» — отсутствие, «+» — слабая (1–10% клеток), «++» — умеренная (11–50% клеток), «+++» — выраженная (≥51% клеток) реакция.

Статистический анализ. Полученные в результате подсчета данные обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Рассчитывали средние арифметические величины с предельными отклонениями и среднеквадратическую ошибку. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с применением критерия Колмогорова–Смирнова. При статистической обработке для оценки достоверности различий средних значений между группами использовали следующие непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, H-критерий Краскела–Уоллиса. При отсутствии нормального распределения данных применяли непараметрический критерий Вилкоксона (Statistical methods for researchworkers) с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. Микроскопическое описание. Опухоли (n=7) характеризовались солидным ростом атипичных средних и крупных эпителиоидных клеток с эозинофильной цитоплазмой и полиморфными ядрами, многие с ядрышками, некоторые с грубодисперсным хроматином. В единичных случаях (n=2) клетки образовывали цитоплаз-

матические мостики с фокусами кератинизации. Выраженность стромального компонента варьировалась, определялись диффузная лимфоцитарная инфильтрация (n=7) и поля некроза (n=5). Описанная морфологическая картина соответствовала вторичной опухоли головного мозга, преимущественно эпителиального происхождения (метастатическая карцинома), что требует ИГХ-верификации.

ИГХ-данные. Во всех метастазах (n=7) отмечалась выраженная ИГХ-реакция с антителами к EMA и Cytokeratin AE1/3, в 6 случаях — CK7 (82,6±5,2%) и в 4 — CK5/6 (78,2±5,7%). В последних образцах визуализировалось выраженное окрашивание с антителами к p63. Положительная реакция выявлена в 3 образцах при маркировании на UPIII, в 2 — TTF-1, в 1 — Her2/neu. Практически ИГХ-негативную реакцию обнаружили на S-100 (1,7±0,7%) и Vimentin (1,2±0,8%). Отсутствие иммуномаркирования всех препаратов отмечали с антителами к

GFAP и CDX2 (см. таблицу).

После использования ИГХ-панели были получены следующие фенотипы карцином: 3 — CK5/6+, p63+, CK7+, UPIII+ (уротелиальный рак); 2 — CK5/6-, CK7+, TTF-1+, CDX2- (аденокарцинома легкого); 1 — CK5/6+, p63+, CK7-, UPIII-, TTF-1- (плоскоклеточный рак) и 1 — CK5/6-, CK7+, TTF-1-, CDX2, Her2/neu+ (рак молочной железы). На рис. 2 представлен случай с плоскоклеточным фенотипом опухоли.

Выявленные при ИГХ-исследовании первичные очаги впоследствии были подтверждены во всех случаях инструментальными методами при направленном поиске рака молочной железы, легкого (в том числе 1 случай плоскоклеточного рака легкого) и мочевыделительной системы.

Таким образом, у всех 7 пациентов удалось идентифицировать первичный очаг опухоли на основании ИГХ-панели, включающей цитокератины, EMA, GFAP, S-100, Vimentin, p63, TTF-1, UPIII, CDX2 и Her2/neu. В данной выборке, в которой новообразования головного мозга на светооптическом уровне были представлены солидным ростом эпителиоидных клеток, рак легких и рак мочевыделительной системы оказались наиболее частыми источниками метастазов.

Обсуждение. Мы применили систематический подход к ИГХ-верификации образцов опухолей вещества головного мозга и определили первичный очаг метастазов на основании полученных ИГХ-фенотипов, а также подтвердили его в дальнейшем инструментально. Для этого последовательно выявляли наличие или отсутствие антигенов, наиболее свойственных астроцитомам головного мозга, злокачественным опухолям эпителиального происхождения, аденокарциноме легкого, раку молочной и щитовидной желез, прямой кишки, шейки матки, мочевыделительной системы, а также плоскоклеточному раку и меланоме. Специфические маркеры были использованы в следующей последовательности.

На *первом этапе* диагностический поиск включал окрашивание на GFAP и EMA — маркеры, часто применяемые для первичной дифференциации первичных и вторичных опухолей ЦНС, при условии эпителиального происхождения последних. GFAP — глиальный фибриллярный кислотный белок, экспрессируется в клетках глиального происхождения как в нормальной нервной ткани, так и в астроцитах и эпендимомах [6]. EMA — эпителиальный мембранный антиген, напротив, представлен в эпителиоцитах, в том числе опухолевой природы, в некоторых случаях может экспрессироваться клетками меланомы [6]. В нашем исследовании фенотип GFAP-, EMA+ подтвердил вторичную природу опухолей.

Хотя клон антител СКАЕ1/3 дает положительное окрашивание цитоплазмы в опухолях широкого спектра, в том числе ряда аденокарцином, нейроэндокринных опухолей, тимомы и мезотелиомы [6], его использование совместно с EMA повышает достоверность ИГХ-панели при выявлении эпителиальных опухолей [7], в связи с чем он и был выбран нами как третий иммуномаркер.

На *втором этапе* дифференциальной диагностики для определения опухолей мезенхимального происхождения использовали Vimentin — белок промежуточных филаментов, который экспрессируется в клетках мезенхимального происхождения, таких как фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, меланоциты, Т- и В-лимфоциты, а также в ряде карцином [6]. Также для верификации нейроэктодермальных опухолей, в частности меланомы, шванномы и нейрофибромы, окрашивали образцы антителами к S-100. В то же время использованная нами комбинация СКАЕ1/3, Vimentin и S-100 в ИГХ-панели позволила исключить ряд карцином с особым фенотипом СКАЕ1/3+, Vimentin+, S 100-, в том числе эндометриоидный и почечно-клеточный рак, рак щитовидной железы, а также саркоматоидную карциному [7].

Заключительным этапом была прицельная дифференциация карцином различной локализации и мезотелиомы. Для этого были взяты следующие маркеры: CK5/6, p63, CK7, CDX2, TTF-1, UPIII, Her2/neu.

На основании реакции с антителами к CK5/6 — основным (ацидофильным) цитокератинам, встречающимся в плоскоклеточных и уротелиальных карциномах, мезотелиоме и базальном слое эпителия в норме [7], — образцы были разделены на CK5/6-отрицательные аденокарциномы и CK5/6-положительные карциномы. Во второй группе маркирование на p63 использовали для дифференциации с мезотелиомой, не экспрессирующей данный белок [7].

CK7 — основной низкомолекулярный цитокератин, выявляемый в карциномах широкого спектра. В настоящем исследовании маркер позволил детализировать иммунофенотип плоскоклеточного рака, а также был использован для дальнейшей дифференциальной диагностики CK5/6-негативных опухолей. Так, диагностическим является отрицательный результат для колоректального рака, как правило, в комбинации с положительной реакцией на CK20 [8]. Для окончательного исключения рака прямой кишки из пула первичных очагов образцы окрашивали на CDX2 — транскрипционный фактор, специфичный для эпителия кишечного типа; хотя он и уступает по специфичности CK7/CK20-фенотипированию, тем не менее является высокочувствительным маркером аденокарциномы кишки [8].

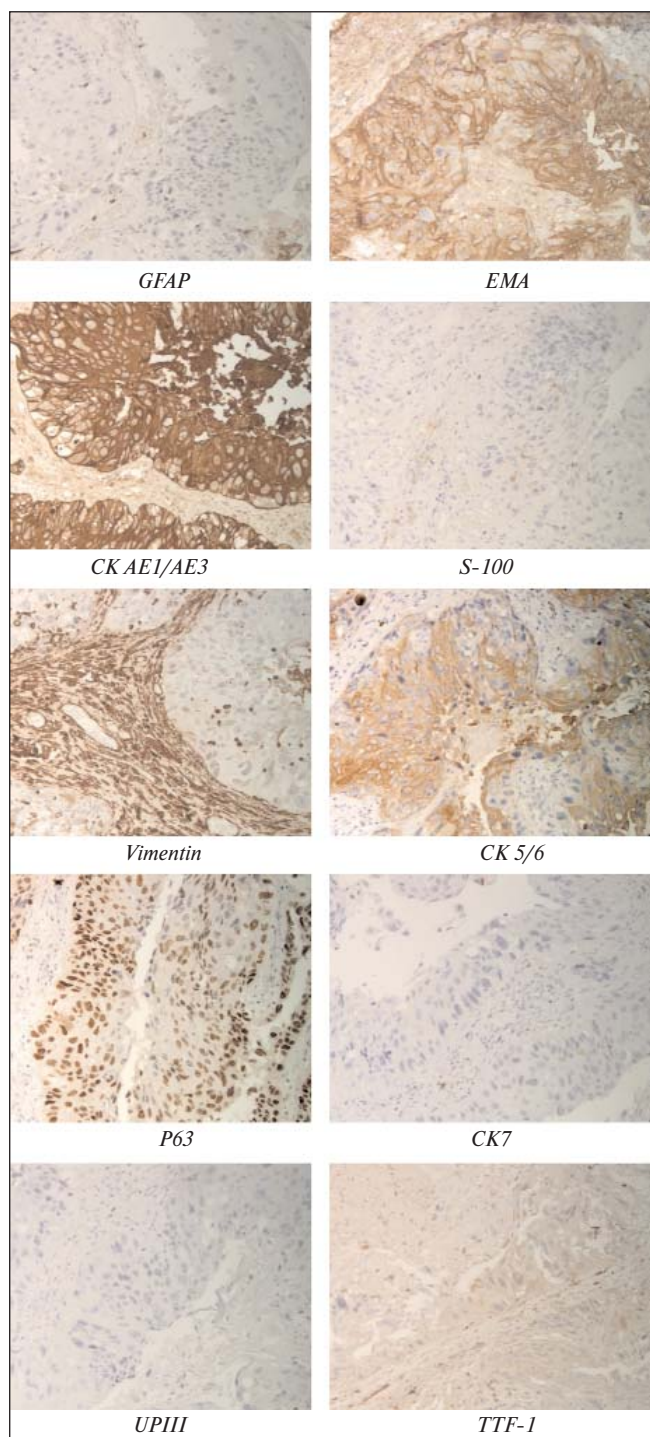


Рис. 2. Пациент Р., 52 лет. Результаты ИГХ-исследования метастаза головного мозга с плоскоклеточным фенотипом. Антитела к маркерам: EMA (эпителиальный мембранный антиген), GFAP (глиальный фибриллярный кислотный белок), CK (цитокератины), TTF-1 (тиреоидный транскрипционный фактор 1), UPIII (уроплакин III). Докрашивание гематоксилином, $\times 200$

Наиболее высокая частота положительного иммуномаркирования TTF-1 характерна для рака легкого и щитовидной железы [9, 10]. В данной работе ИГХ-окрашивание образцов указало на первичный очаг в органах дыхания,

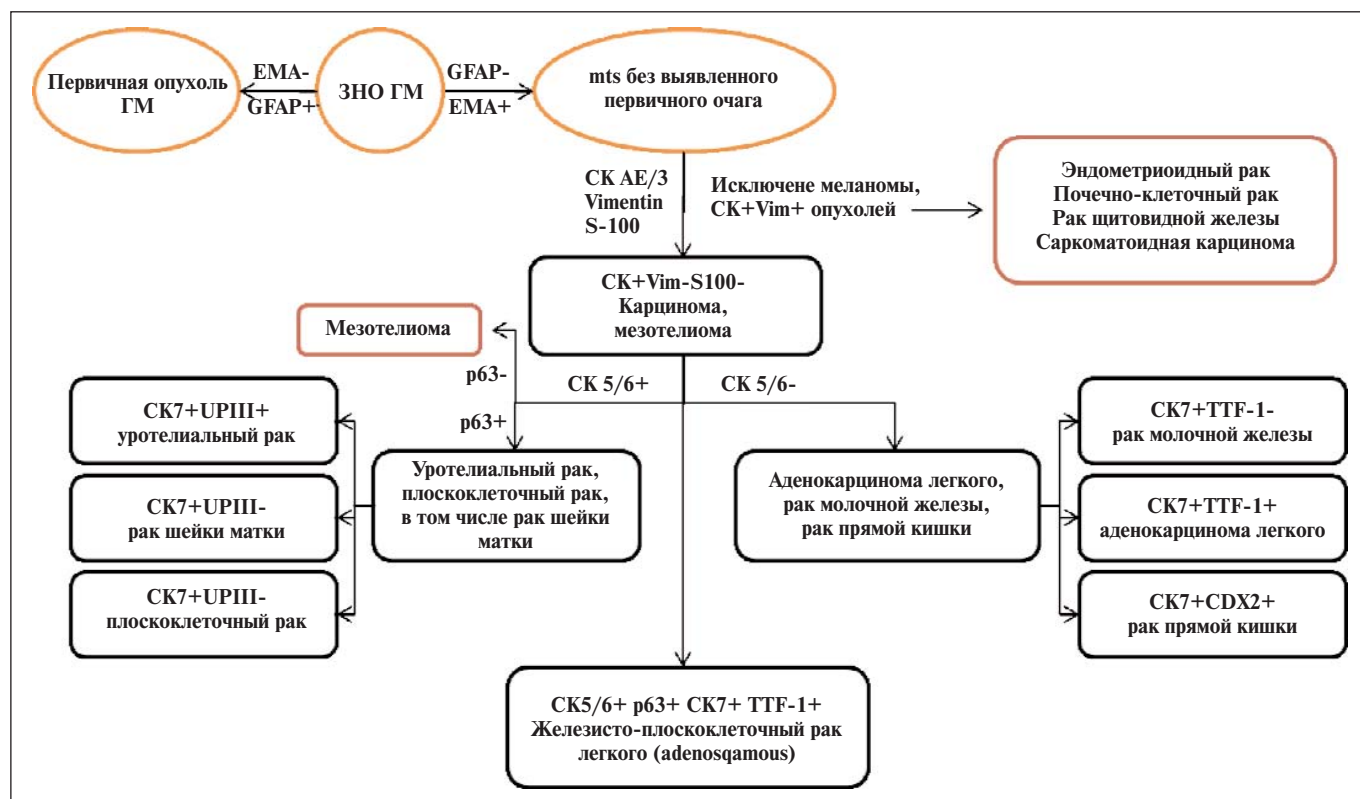


Рис. 3. Алгоритм дифференциально-диагностического иммунофенотипирования рака головного мозга. ГМ – головной мозг; mts – метастаз; Vim – виментин; CDX2 – каудальный гомеобокс 2-го типа; UPH – уроплакин III; «–» – негативное окрашивание; «+» – позитивное окрашивание. Остальные обозначения те же, что и на рис.2

так как щитовидная железа была исключена на предыдущих стадиях иммунофенотипирования. UPH – мембранный белок, специфичный для дифференцированного уротелия и, соответственно, люминального подтипа уротелиальной карциномы [11], – позволил выделить в группе CK5/6-отрицательных карцином рак мочевыделительной системы.

При раке молочной железы определение Her2-статуса, как правило, проводят после гистологической верификации опухоли, что определяет дальнейшую тактику ведения больных. В настоящем исследовании маркер был использован для диагностического поиска на основании данных о тенденции Her2+ рака молочной железы к раннему метастазированию в ЦНС, что также может сопровождаться ER-негативностью [12, 13].

Таким образом, мы последовательно подтвердили вторичную природу опухоли (GFAP-) и ее эпителиальное происхождение (EMA+, SKAE1/3+), исключили меланому (S-100-) и сузили объем дифференциальной диагностики до фенотипа CK+, Vim-, S-100-. Далее мы разделили образцы на CK5/6+ и CK5/6- группы, в первой из которых исключили мезотелиому, установив положительный статус белка

p63, во второй – колоректальный рак, определив высокую CK7- и низкую CDX2-экспрессию. Положительная реакция с антителами к CK7 в 5 препаратах также исключала плоскоклеточный рак, кроме эктоцервикса. UPH позволил установить уротелиальную локализацию опухолей, TTF-1 – легочную, а Her2/neu подтвердил наиболее вероятный источник CK5/6-, CK7+, TTF-1-, CDX2- опухоли – молочную железу.

Наблюдаемый в 1 случае фенотип CK5/6+, p63+, CK7-, UPH-, TTF-1- был интерпретирован как плоскоклеточный рак легкого, поскольку наиболее частым источником метастазов в головном мозге является именно эта локализация [3]. Существуют данные о возможности детекции экспрессии TTF-1 в клетках плоскоклеточного рака легкого, однако для этого необходима специализированная высокочувствительная система [14]. Так как мы использовали стандартный метод ИГХ, негативная реакция в образце закономерна.

Заключение. Данный подход к иммуногистохимической диагностике может повысить ее эффективность при использовании совместно с клиническими данными для верификации первичного очага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, et al. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro*

Oncol. 2012 Sep;14(9):1171-7. doi: 10.1093/neuonc/nos152. Epub 2012 Aug 16.
2. Gavrilovic I, Posner J. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.*

2005 Oct;75(1):5-14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6.

3. Fox B, Cheung V, Patel A, et al. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors.

- Neurosurg Clin N Am.* 2011 Jan;22(1):1-6, v. doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
4. Sharma P, Trivedi P, Shah MJ. Evaluation of central nervous system metastases with immunohistochemistry correlation. *Indian J Pathol Microbiol* 2014;57:376-9.
 5. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013 May 2;4(Suppl 4): S209-19. doi: 10.4103/2152-7806.111298. Print 2013.
 6. Jaiswal S. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of central nervous system tumors. *Neurol India.* 2016 May-Jun;64(3):502-12. doi: 10.4103/0028-3886.181547.
 7. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Dec;138(12): 1583-610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
 8. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol.* 2012 Jan 23;7:9. doi: 10.1186/1746-1596-7-9.
 9. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2012 Oct;20(5):429-44. doi:10.1097/PAI.0b013e31825439bc.
 10. Sinna EA, Ezzat N, Sherif GM. Role of thyroid transcription factor-1 and P63 immunocytochemistry in cytologic typing of non-small cell lung carcinomas. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2013 Dec;25(4):209-18. doi: 10.1016/j.jnci.2013.05.005
 11. Hayashi T, Sentani K, Kakumoto S, et al. Prognostic impact of immunohistochemical classification of bladder cancer according to luminal (Uroplakin III) and basal (Cytokeratin 5/6) markers. *Eur Urol Suppl.* 2017;16(3):e681.
 12. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast.* 2011 Dec; 20(6):562-7. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.017
 13. Montemurro F, Sarotto I, Casorzo L, et al. HER2 and central nervous system metastasis in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004 Aug;5(3):232-4.
 14. Kashima K, Hashimoto H, Nishida H, et al. Significant Expression of Thyroid Transcription Factor-1 in Pulmonary Squamous Cell Carcinoma Detected by SPT24 Monoclonal Antibody and CSA-II System. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* 2014;22(2):119-24. doi:10.1097/pai.0b013e31828acad2.

Поступила 29.08.2018

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.

Быков Ю.Н.¹, Бендер Т.Б.¹, Васильев Ю.Н.¹, Калягин А.Н.², Максикова Т.М.²,
Орлова Г.М.³, Козлова Н.М.⁴, Рыжкова О.В.⁴

¹Кафедра нервных болезней, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³кафедра госпитальной терапии,
⁴кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Иркутск, Россия

¹⁻⁴664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Влияние стимулирующего когнитивно-моторного тренинга на нейропсихологический статус и качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона

В клинической картине болезни Паркинсона (БП) выделяют моторные и немоторные симптомы. Среди немоторных проявлений особую роль играют когнитивные (КН) и эмоциональные нарушения. Представляется актуальным поиск новых форм и методов когнитивной терапии пациентов с БП.

Цель исследования — анализ нейропсихологического статуса и качества жизни (КЖ) у пациентов с БП, а также оценка у них эффективности персонализированной комплексной терапии с использованием стимулирующего когнитивно-моторного тренинга с помощью компьютерных и мобильных устройств.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 112 пациентов с БП. В основную группу вошли пациенты, которые получали курс комплексной терапии с применением когнитивно-моторного тренинга на компьютерных и мобильных устройствах (n=56), в контрольную группу — пациенты с БП, которым назначали только курс медикаментозной терапии (n=56).

Для оценки нейропсихологического статуса и КЖ использовали монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), опросник самооценки памяти McNair и Kahn, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), анкету оценки качества жизни SF-36.

Результаты и обсуждение. По данным шкалы MoCA, КН разной степени выраженности диагностированы у большинства пациентов: в основной группе у 75%, в контрольной группе у 80,4%. Депрессивный синдром был выявлен у 53,6% пациентов основной группы и 64,3% пациентов контрольной группы. Наибольшее влияние на снижение КЖ, по данным опросника SF-36, оказывает физическое состояние пациентов. Статистически значимая положительная динамика на фоне лечения получена по следующим шкалам: «физическое функционирование» ($p<0,01$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p<0,001$), «интенсивность боли» ($p<0,01$), «общее состояние здоровья» ($p<0,01$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p<0,0001$), «психическое здоровье» ($p<0,01$).

Заключение. Исследование показало эффективность персонализированной терапии, включающей стимулирующий когнитивно-моторный тренинг с помощью компьютерных и мобильных устройств, что улучшает нейропсихологический статус и КЖ у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; когнитивные нарушения; депрессия; качество жизни; когнитивный тренинг.

Контакты: Юрий Николаевич Быков; bykov1971@mail.ru

Для ссылки: Быков ЮН, Бендер ТБ, Васильев ЮН и др. Влияние стимулирующего когнитивно-моторного тренинга на нейропсихологический статус и качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):65–71.

Impact of stimulating cognitive-motor training on neuropsychological status and quality of life in patients with Parkinson's disease

Bykov Yu.N.¹, Bender T.B.¹, Vasiliev Yu.N.¹, Kalyagin A.N.², Maksikova T.M.², Orlova G.M.³, Kozlova N.M.⁴, Ryzhkova O.V.⁴

¹Department of Nervous System Diseases, ²Department of Internal Propedeutics, ³Department of Hospital Therapy, ⁴Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia
1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003

Motor and non-motor symptoms are identified in the clinical picture of Parkinson's disease (PD).

Among its non-motor manifestations, cognitive impairment (CI) and emotional disorders play a special role in PD. It is important to search for new forms and methods of cognitive therapy in patients with PD.

Objective: to analyze neuropsychological status and quality of life (QOL) in PD patients and to evaluate the efficiency of personalized combination therapy with a stimulating cognitive motor training on computer and mobile devices in these patients.

Patients and methods. The investigation enrolled 112 patients with PD. A study group included 56 PD patients who received a cycle of combination therapy with cognitive-motor training on PC and mobile devices; a control group consisted of 56 PD patients who had only a drug therapy cycle.

To evaluate neuropsychological status and QOL, the investigators used the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the McNair and Kahn memory self-evaluation scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire.

Results and discussion. According to MoCA scores, CI of varying severity was diagnosed in the majority of patients: in 75 and 80.4% in the study and control groups, respectively. Depressive syndrome was detected in 53.6 and 64.3% in these groups, respectively. According to the SF-36, the physical status of patients had the greatest effect in reducing their QOL. There were treatment-induced statistically significant positive changes for the following domains: physical functioning ($p < 0.01$), role-physical functioning ($p < 0.001$), pain intensity ($p < 0.01$), general health ($p < 0.01$), role emotional ($p < 0.0001$), and mental health ($p < 0.01$).

Conclusion. The investigation has shown the efficiency of personalized therapy including stimulating cognitive-motor training on computer and mobile devices, which improves neuropsychological status and QOL in patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease; cognitive impairment; depression; quality of life; cognitive training.

Contact: Yury Nikolaevich Bykov; bykov1971@mail.ru

For reference: Bykov YuN, Bender TB, Vasiliev YuN, et al. Impact of stimulating cognitive-motor training on neuropsychological status and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):65–71.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-65-71

Распространенность болезни Паркинсона (БП) составляет 150–200 случаев на 100 тыс. населения, при этом отмечается неуклонный рост общего числа таких пациентов [1–3]. По разным данным, к 2030 г. число пациентов с БП составит 8,7 млн [4]. В клинической картине заболевания выделяют моторные (брадикинезия, тремор, ригидность, постуральная неустойчивость) и немоторные (когнитивные — КН, психоэмоциональные, психотические нарушения, расстройства сна, расстройства со стороны вегетативной нервной системы) симптомы [5–7]. Прогрессирующий характер заболевания приводит к нарушению трудоспособности и последующей инвалидизации больных, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы [8–10]. Особую роль при БП играют КН. Если у больных с сосудистыми заболеваниями этот тип патологии детально исследован и результаты представлены в литературе [11], то когнитивный дефицит и возможности его коррекции при БП изучены недостаточно.

Целью исследования являлся анализ нейропсихологического статуса и качества жизни (КЖ) у пациентов с БП и поиск эффективных методов их коррекции. Были сформулированы следующие задачи: проанализировать выраженность КН и депрессивных расстройств у пациентов с БП, выявить факторы, ухудшающие КЖ у этой категории пациентов, оценить эффективность персонифицированной комплексной терапии с применением методики стимулирующего когнитивно-моторного тренинга путем использования пациентами с БП компьютерных и мобильных устройств.

Пациенты и методы. Обследовано 112 пациентов с БП. Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол обследования и форма договора информированного согласия утверждены этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 25.11.2016 г.). Во всех случаях был верифицирован диагноз БП.

Пациенты были рандомизированы на две группы: в основной группе применяли антипаркинсонические препараты в комбинации со стимулирующим когнитивно-моторным тренингом на компьютере и через мобильное приложение на смартфоне ($n=56$), в контрольной группе — только медикаментозную терапию ($n=56$).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Средний возраст пациентов основной группы составил $66,4 \pm 1,24$ года, контрольной группы — $68,3 \pm 1,21$ года. В обеих группах преобладали пациенты женского пола (69,6 и

71,4% соответственно). Отмечалась также сопоставимость групп по возрасту дебюта и средней продолжительности БП. В обеих группах преобладали пациенты с акинетико-ригидно-дрожательной формой БП с умеренным темпом прогрессирования заболевания. В основном у пациентов имела III стадия БП по Хен—Яру. У абсолютного большинства участников исследования не выявлено отягощенной наследственности по БП.

Нейропсихологический статус пациентов оценивали с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [12]. Для определения мнестических нарушений использовали опросник самооценки памяти McNair и Kahn [13]. Исследование эмоциональной сферы проводили по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [14]. Показатели КЖ исследовали с помощью опросника SF-36 и рассматривали как критерий уровня социальной адаптации пациентов [15].

Стимулирующий когнитивно-моторный тренинг — немедикаментозный метод терапии, основанный на принципе биологической обратной связи. Методы стимулирующего воздействия используются в нейрореабилитации у больных, перенесших церебральный инсульт [16, 17]. Имеются данные долгосрочного катамнестического наблюдения, свидетельствующие об эффективности и устойчивости реабилитационного воздействия у пациентов после инсульта [18], а также у больных с речевыми нарушениями при БП [19].

Суть метода заключается в диагностической оценке предпочтительных для больного темпоритмовых параметров циклических движений (ходьба, элементы лечебной физкультуры). Для этого на компьютере (ноутбуке) со специально установленной программой проводится определение предпочитаемого пациентом ритма циклических движений (кистевой теппинг). Затем этот частотный режим предъявляется пациенту в виде звукового, светового или светозвукового стимула (экспонируется частный режим в виде вспышек экрана монитора либо звуковых импульсов в индивидуально подобранном режиме). Когнитивный тренинг заключается в том, что пациент пытается усвоить ритм и скорость выполнения движений, моторный тренинг — в выполнении движений в руке или ноге в соответствии с предлагаемым ритмом стимуляции. Преимуществом данной методики когнитивно-моторного тренинга является то, что весь процесс диагностики частотных режимов моторной активности пациента с по-

Таблица 1. Сравнительная характеристика двух групп пациентов с БП, n (%)

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, годы:		
≤50	4 (7,1)	2 (3,6)
51–70	42 (75)	31 (55,4)
≥71	10 (17,9)	23 (41,1)
Женщины	39 (69,6)	40 (71,4)
Мужчины	17 (30,4)	16 (28,6)
Возраст дебюта БП, годы:		
≤50	7 (12,5)	9 (16,1)
51–70	40 (71,4)	31 (55,4)
≥71	9 (16,1)	16 (28,6)
Продолжительность БП, годы:		
≤5	37 (66,1)	32 (57,1)
6–10	13 (23,2)	16 (28,6)
≥11	6 (10,7)	8 (14,3)
Форма БП:		
акинетико-ригидная	11 (19,6)	6 (10,7)
дрожательная	0 (0)	1 (1,8)
ригидно-дрожательная	12 (21,4)	7 (12,5)
акинетико-ригидно-дрожательная	31 (55,4)	40 (71,2)
акинетико-дрожательная	2 (3,6)	2 (3,6)
Темп прогрессирования:		
медленный	7 (12,5)	13 (23,2)
умеренный	43 (76,8)	37 (66,1)
быстрый	6 (10,7)	6 (10,7)
Стадия по Хен–Яру:		
I	7 (12,5)	2 (3,6)
II	13 (23,2)	14 (25,0)
III	31 (55,4)	37 (66,1)
IV	5 (8,9)	3 (5,4)
V	0 (0)	0 (0)
Наследственность по БП:		
отягощена	3 (5,6)	0 (0)
не отягощена	53 (94,6)	56 (100)
Образование:		
среднее	9 (16,1)	9 (16,1)
среднее специальное	24 (42,9)	28 (50,0)
высшее	23 (41,0)	19 (33,9)

следующей когнитивной стимуляцией проводится с помощью приложения на смартфоне [20]. Для стимулирующего когнитивно-моторного тренинга больные использо-

На рис. 1 представлена динамика КН под влиянием терапии у пациентов двух групп: показатели МоСА-теста улучшились как в основной ($p < 0,0001$), так и в контрольной ($p < 0,0001$) группе.

Таблица 2. Степень выраженности КН у пациентов с БП (по данным МоСА-теста), n (%)

Степень выраженности КН	Основная группа	Контрольная группа
До лечения:		
отсутствуют	14 (25)	11 (19,6)
легкие	18 (32,1)	22 (39,3)
умеренные	9 (16,1)	15 (26,8)
выраженные	15 (26,8)	8 (14,3)
После лечения:		
отсутствуют	29 (51,8)	23 (41,1)
легкие	21 (37,5)	24 (42,9)
умеренные	5 (8,9)	6 (10,7)
выраженные	1 (1,8)	3 (5,4)

вали мобильное устройство (смартфон) на базе операционной системы Android с установленным на нем приложением «Звуковой стимулятор мозга».

У пациентов основной группы тренинг осуществляли ежедневно на протяжении 14 дней по 15–20 мин 2 раза в день во время пребывания в стационаре. Стимулами являлись звуковые сигналы в индивидуально подобранных частотных режимах, стимулы подавались через аудиогарнитуру смартфона. Пациенты выполняли элементарные бытовые движения (ходьба, супинация-пронация, теппинг и т. д.) в предлагаемых режимах стимуляции. Контроль эффективности и точность попадания в ритм фиксировался врачом на стационарном компьютере в середине курса лечения и после его окончания.

Точность выполнения циклических движений в заданном ритме оценивали математическими методами. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Количественные данные были представлены средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$) [21].

Результаты. В табл. 2 приведены данные МоСА-теста. До начала курса терапии у большинства пациентов обеих групп были диагностированы КН разной степени выраженности, преобладали легкие КН. После курса лечения выраженность КН уменьшилась в обеих группах: КН (преимущественно легкие) зарегистрированы у 48,2% пациентов основной и 58,9% пациентов контрольной групп.

В табл. 3 приведены результаты самооценки памяти по опроснику McNair. До лечения мнестические расстройства отмечались у трети пациентов с БП в обеих группах. После лечения этот показатель значительно снизился и в основной, и в контрольной группе фактически в 5 раз.

На рис. 2 отражена динамика среднего балла по опроснику McNair в основной и контрольной группах до и после лечения. В обеих группах наблюдения отмечено достоверное уменьшение выраженности мнестиче-

ских расстройств ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно).

До начала курса терапии депрессивный синдром имелся в обеих группах у большей части пациентов (табл. 4). Тестирование по шкале HADS позволило выявить как субклинические, так и клинически выраженные варианты депрессии. В основной группе преобладали пациенты с клинически выраженной депрессией, в контрольной группе было равное число пациентов с клинически выраженной и субклинической депрессией. После курса лечения депрессивный синдром выявлялся, но степень его выраженности изменилась: в обеих группах преобладали лица с субклинической депрессией, произошло значимое уменьшение доли пациентов с клинически выраженной депрессией.

На рис. 3 показана динамика среднего балла депрессии по шкале HADS до и после лечения. В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение выраженности депрессии ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно).

Показатели КЖ, изученные с помощью анкеты SF-36, отражены в табл. 5.

У пациентов основной группы до и после лечения наименьшее количество баллов было зарегистрировано по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», наибольшее количество баллов выявлено по шкале «социальное функционирование». В результате лечения получены статистически достоверные различия в показателях по всем шкалам: «физическое функционирование» ($p < 0,001$), «интенсивность боли» ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» ($p < 0,0001$), «жизненная активность» ($p < 0,01$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p < 0,0001$), «психическое здоровье» ($p < 0,0001$).

Согласно данным SF-36, у пациентов контрольной группы до и после лечения наименьшее количество баллов было зарегистрировано по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и наибольшее — по шкале «социальное функционирование». После лечения статистическая достоверность различий констатирована по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p < 0,05$) и по шкале «физическое функционирование» ($p < 0,01$).

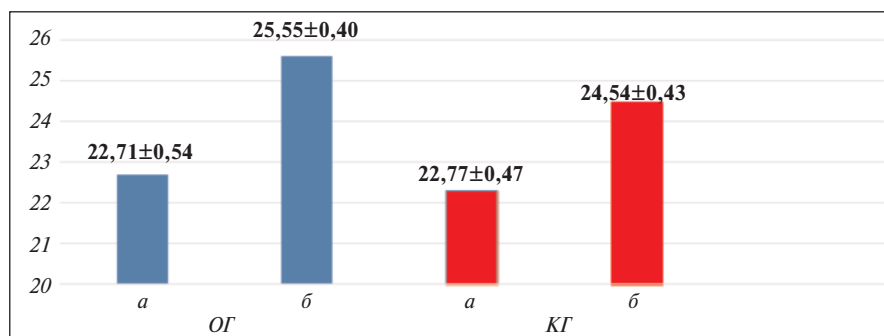


Рис. 1. Динамика КН у пациентов с БП до (а) и после (б) лечения (по данным МоСА-теста). Здесь и на рис. 2: ОГ — основная, КГ — контрольная группа

Таблица 3. КН у пациентов с БП (по данным опросника McNair u Kahn), n (%)

КН	Основная группа	Контрольная группа
До лечения:		
отсутствуют	39 (69,6)	35 (62,5)
имеются	17 (30,4)	21 (37,5)
После лечения:		
отсутствуют	48 (85,7)	50 (89,3)
имеются	8 (14,3)	6 (10,7)

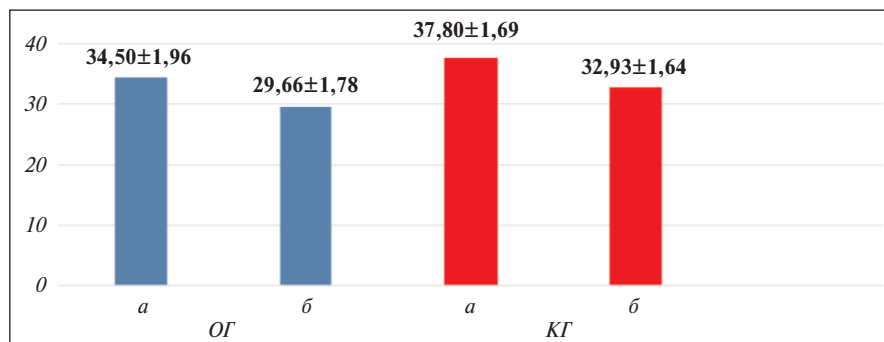


Рис. 2. Динамика КН у пациентов с БП до (а) и после (б) лечения (по данным опросника McNair u Kahn)

Таблица 4. Степень выраженности депрессии у пациентов с БП (по данным HADS), n (%)

Степень выраженности депрессии	Основная группа	Контрольная группа
До лечения:		
отсутствует	26 (46,4)	20 (35,7)
субклиническая	11 (19,6)	18 (32,1)
клинически выраженная	19 (33,9)	18 (32,1)
После лечения:		
отсутствует	29 (51,8)	27 (48,2)
субклиническая	15 (26,8)	15 (26,7)
клинически выраженная	12 (21,4)	14 (25)

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности КН у пациентов с БП. Две трети пациентов имели когнитивный дефицит, треть пациентов — мнестические нарушения. Указанные соотношения были характерны в начале лечения для пациентов обеих групп. Преобладали легко выраженные КН. Это нередко не

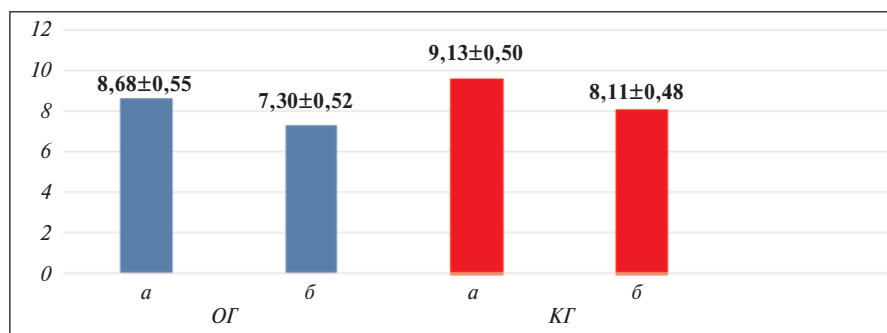


Рис. 3. Динамика уровня депрессии у пациентов с БП до (а) и после (б) лечения (по шкале HADS)

Таблица 5. Показатели КЖ у пациентов с БП (по данным SF-36), баллы

Показатели КЖ	Основная группа	Контрольная группа
Физическое функционирование:		
до лечения	39,29±1,25	32,42±3,55
после лечения	51,52±3,87	35,50±3,71
p	<0,001	<0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием:		
до лечения	19,20±3,89	10,83±3,11
после лечения	42,86±5,24	16,67±4,06
p	<0,0001	<0,05
Интенсивность боли:		
до лечения	44,71±4,32	37,55±3,33
после лечения	50,79±3,46	36,33±2,90
p	<0,001	>0,05
Общее состояние здоровья:		
до лечения	41,88±3,76	38,53±2,22
после лечения	49,0±1,78	41,08±2,23
p	<0,0001	>0,05
Жизненная активность:		
до лечения	43,93±1,87	39,17±2,20
после лечения	47,41±2,65	42,33±2,55
p	<0,01	>0,05
Социальное функционирование:		
до лечения	52,9±2,64	59,58±3,21
после лечения	55,79±3,02	52,92±2,96
p	<0,05	>0,05
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием:		
до лечения	27,38±3,52	11,67±3,25
после лечения	49,41±5,95	19,44±4,14
p	<0,0001	>0,05
Психическое здоровье:		
до лечения	50,86±5,45	41,07±2,51
после лечения	53,79±2,35	43,67±2,49
p	<0,0001	>0,05

учитывается при диспансерном наблюдении пациентов с БП и приводит к недостаточной эффективности лечения.

Аффективные расстройства депрессивного круга также являются нередкими у больных с БП. Более половины обследованных имели депрессивные расстройства в начале лечения.

Наибольшее влияние на КЖ у пациентов с БП по данным SF-36 оказывает физическое состояние, значительно ограничивающее повседневную активность, что вполне объяснимо.

Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, изучавших немоторные проявления при БП [22–25].

Использованный в нашем исследовании стимулирующий когнитивно-моторный тренинг основан на принципе биологической обратной связи. Спектр таких методов лечения достаточно широк [26]. Варианты моторного тренинга для улучшения ходьбы с помощью специальных дорожек используются у пациентов с БП [27]. Предлагаемый нами вид стимулирующего тренинга направлен на улучшение как когнитивной, так и моторной активности пациента. Экспозиция стимулов с помощью смартфона подразумевает вовлечение в процесс моторной активности как минимум одной анализаторной системы (слуховой), а при использовании стимуляции с помощью компьютера — двух систем (слуховой и зрительной). При этом пациент должен усвоить предлагаемый ритм выполнения движений и удерживать его в процессе тренировки (ходьба, движения рук под счет, звуковые импульсы и т. д.). Имеются варианты выполнения движений после сеанса звуковой и светозвуковой стимуляции, когда ритм нужно запомнить, а затем воспроизвести уже без синхронной стимуляции. Таким образом, осуществляется когнитивный тренинг при работе с невербальными сигналами. Отмечена положительная динамика нейропсихологических функций и КЖ у пациентов с БП при данном виде тренинга.

На фоне терапии уменьшилось число пациентов с КН как в основной, так в контрольной группе. Улучшение мнестических функций на фоне лечения, по данным опросника самооценки памяти McNair и Khan, произошло в обеих группах. Выраженность депрессии также снизилась у пациентов в двух группах. Это свидетельствует об эффективности лечения и целесооб-

разности дополнения традиционной медикаментозной терапии при БП вариантами тренирующего лечения.

Особое внимание к КЖ пациентов с БП связано с большой ролью внутреннего психологического восприятия ими собственной моторной и интеллектуальной ак-

тивности. Нередко внутреннее позитивное ощущение от лечения наблюдается при отсутствии объективных внешних изменений. Опросник SF-36 позволил выявить статистически значимые различия по следующим шкалам: «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли», «общее состояние здоровья», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье» [28]. Значимая динамика исследованных индексов отмечена у пациентов основной группы.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало достаточно высокую распространенность КН, депрессивных нарушений и ухудшения КЖ при БП. Медикаментозная терапия воздействует на большинство моторных проявлений при данной патологии. Установлена целесообразность использования в качестве дополнительного стимулирующего метода когнитивно-моторного тренинга, способствующего улучшению нейропсихологических функций и КЖ у больных БП. Предлагаемая методика относится к разряду мобильных реабилитационных технологий и реализует персонифицированный подход к диагностике и лечению пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, et al. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai*. 2011 Jun;94(6):749-55.
2. Левин ОС. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса. Москва; 2011. С. 5-9. [Levin OS. Clinical epidemiology of Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Levin OS, editors. *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei. Po materialam II Natsional'nogo kongressa [Parkinson's disease and movement disorders. Guide for doctors. According to the materials of the II National Congress]*. Moscow; 2011. P. 5-9.]
3. Раздорская ВВ, Воскресенская ОН, Юдина ГК. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(3):379-84. [Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2016;12(3):379-84. (In Russ.).]
4. Акшулакова СК, Шашкин ЧС, Махамбетов ЕТ и др. Хирургическое лечение болезни Паркинсона. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2014;37(4):3-5. [Akshulakova SK, Shashkin ChS, Makhambetov ET, et al. Surgeon treatment of Parkinson's disease. *Neirokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana*. 2014;37(4):3-5. (In Russ.).]
5. Аленикова ОА, Лихачева ТВ, Свинковская ТВ. Особенности сенсомоторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016;10(4):20-5. [Alenikova OA, Likhacheva TV, Svinkovskaya TV. Special aspects of sensor-motor integration in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2016;10(4):20-5. (In Russ.).]
6. Tien K, Alison J, Gordon W, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013 Jan;80(3):276-81. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74
7. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct;14(5):310-22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741. Epub 2014 Apr 3.
8. Swick TJ, Friedman JH, Chaudhuri KR, et al. Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER Study. *Eur Neurol*. 2014;71(3-4):140-7. doi: 10.1159/000355019. Epub 2014 Jan 21
9. Sjö Dahl Hammarlund C, Hagell P, Nilsson MH. Motor and non-motor predictors of illness-related distress in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Nov;18(3):299-302. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.015
10. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):893-901. doi: 10.1002/ana.23687. Epub 2012 Oct 15
11. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairments in patients with arterial hypertension and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
12. Nasreddine ZS, Phillipse NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
13. McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits. In: Ferris NS, Bartus R, editors. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. Mark Powley; 1983. P. 137-43.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
15. Новик АА, Ионов ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА-ПРЕСС; 2002. 313 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for the study of quality of life in medicine]. Moscow: OLMA-PRESS; 2002. 313 p.]
16. Руднев ВА, Окладников ВИ, Быков ЮН. Референтная биологическая адаптация в реабилитации больных ишемическим инсультом. Неврологический журнал. 2003; (3):18-20. [Rudnev VA, Okladnikov VI, Bykov YuN. Referent biological adaptation in stroke patients rehabilitation. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2003;(3):18-20. (In Russ.).]
17. Быков ЮН. Реабилитация больных ишемическим инсультом на основе функционального анализа сенсомоторных процессов и референтной биоадаптации. Дис. докт. мед. наук. Иркутск; 2003. 198 с. [Bykov YuN. Rehabilitation of patients after ischemic stroke on base of functional analyses of sensor-motor processes and referent biological adaptation. Diss. doct. med. sci. Irkutsk; 2003. 198 p.]
18. Быков ЮН. Катамнестическое исследование сенсомоторных процессов у больных ишемическим инсультом. Сибирский медицинский журнал. 2002;(5):26-9. [Bykov YuN. Catamnesis assessment of sensor-motor processes in patients with ischemic stroke. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2002;(5):26-9. (In Russ.).]
19. Похабов ДВ, Нестерова ЮВ, Абрамов ВГ. Метод речевой реабилитации при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;(5):29-31 [Pokhabov DV, Nesterova YuV, Abramov VG. Speech rehabilitation method in Parkinson's disease patients. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(5):29-31. (In Russ.).]
20. Бендер ТБ, Быков ЮН. Звуковой стимулятор мозга. Государственная регистрация программы для ЭВМ. Номер регистрации 2017661589. Дата регистрации 17.10.2017. [Bender TB, Bykov YuN. Sound stimulator of brain. State registration for PC program. Number of registration: 2017661589. Date: 17.10.2017.]
21. Боев ВМ, Боршук ЕЛ, Екимов АК и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10,0. Оренбург: Южный Урал; 2014. [Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, et al. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10,0*

[Guide to the solution of bio-medical problems with Statistica 10.0 software]. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2014.

22. Lord S, Galna B, Coleman S, et al. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 May;28(5):634-9. doi: 10.1002/mds.25338. Epub 2013 Feb 6.
23. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013 Jan; 80(3): 276-81. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74.
24. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and

- are we missing them? *Mov Disord.* 2010 Nov; 25(15):2493-500. doi: 10.1002/mds.23394.
25. Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J Neurol Sci.* 2014 Mar;338(1-2):30-3. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.002. Epub 2014 Jan 8.
26. Кунельская НЛ, Резакова НВ, Гудкова АА, Гехт АБ. Метод биологической обратной связи в клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(8):46-50 [Kunel'skaya NL, Rezakova NV, Gudkova AA, Gekht AB. A feedback method in clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.*

- 2014;(8):46-50. (In Russ.)].
27. Похабов ДВ. Реабилитация больных с нарушениями ходьбы при паркинсонизме. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(10-2):20-4. [Pokhabov DV. Rehabilitation of patients with walking disorders in parkinsonism. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;(10-2):20-4. (In Russ.)].
28. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2000.

Поступила 29.05.2018

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.

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Стаховская Л.В.³, Семёнов В.А.^{1,4}

¹Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление», РАН, Москва, Россия; ²Центр технологий хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1; ³117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия

Миорелаксанты используются в терапии скелетно-мышечной боли. Точные молекулярные механизмы действия миорелаксантов не всегда ясны. Одни миорелаксанты проявляют преимущественно антихолинергическое действие, другие — ГАМКергическое, они различаются по накоплению в мышцах, ЦНС и в других тканях.

Цель исследования — сравнительный хемореактомный анализ толперизона с тизанидином и баклофеном, который позволяет уточнить фармакологическое действие каждой из молекул.

Материал и методы. Использован хемоинформационный подход, т. е. сравнение химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Анализ основан на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости, теории топологического и метрического подходов к анализу признаков описаний так называемых больших данных.

Результаты и обсуждение. Толперизон с наибольшей вероятностью накапливался в скелетных мышцах, коре надпочечников и гипоталамусе. Толперизон вызывает миорелаксанта́нный эффект посредством холинолитического действия, практически не влияя на адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую нейротрансмиссию. Установлено дозозависимое антиспазмическое и анальгетическое действие каждой из исследованных молекул. Показана возможность существования у толперизона антитромботических и противовоспалительных эффектов, обусловленных ингибированием эффектов фактора некроза опухолей α , модуляцией метаболизма простагландин и лейкотриенов.

Выявлены значимые различия в механизмах молекулярного действия толперизона, тизанидина и баклофена, что приводит к различиям во времени наступления и продолжительности миорелаксанта́нного эффекта, в действии на нейроны ЦНС или нейроны периферической нервной системы, а также в дополнительных плейотропных эффектах и нежелательных реакциях.

Ключевые слова: миорелаксанты; толперизон; тизанидин; баклофен; топологический подход к распознаванию.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):72–80.

Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Stakhovskaya L.V.³, Semenov V.A.^{1,4}

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056

Muscle relaxants are used in the treatment of musculoskeletal pain. The exact molecular mechanisms of action of muscle relaxants are not always clear. Some muscle relaxants show mainly an anticholinergic effect, others have GABAergic one; they differ in accumulation in muscles, central nervous system, and other tissues.

Objective: to carry out a comparative chemoreactome analysis of tolperisone with tizanidine and baclofen, allowing the pharmacological action of each of the molecules to be specified.

Material and methods. The investigators applied a chemoinformational approach, i.e. compared the chemical structure of the studied molecules with the structures of millions of other molecules, for which the molecular and pharmacological properties are known. The analysis is based on the latest machine learning technologies developed within the framework of the theory of combinatorial solvability analysis, the theory of topological and metric approaches to analyzing the features of the so-called big data.

Results and discussion. Tolperisone was most likely to accumulate in the skeletal muscles, adrenal cortex, and hypothalamus. The drug caused a muscle relaxant effect through cholinergic action, practically without affecting adrenergic, dopaminergic, GABAergic neurotransmission. Each of the studied molecules was established to exert dose-dependent antispasmodic and analgesic effects. Tolperisone was shown to have antithrombotic and anti-inflammatory effects due to inhibition of the activity of tumor necrosis factor- α and to modulation of the metabolism of prostaglandins and leukotrienes.

Conclusion. Significant differences were found in the mechanisms of molecular action of tolperisone, tizanidine, and baclofen, which was responsible for differences in the time of onset and duration of action of a muscle relaxant, in the action on CNS or peripheral nervous system neurons, as well as in additional pleiotropic effects and adverse reactions.

Keywords: muscle relaxants; tolperisone; tizanidine; baclofen; topological approach to recognition.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80

Миорелаксанты рекомендуются для ослабления неспецифической скелетно-мышечной боли [1]. Существенные различия в механизмах молекулярного действия миорелаксантов обуславливают различия во времени наступления и продолжительности миорелаксанта эффекта, в действии на нейроны ЦНС или нейроны периферической нервной системы, а также в дополнительных плеiotропных эффектах и нежелательных реакциях (НР).

Толперизон¹ — миорелаксант центрального холинергического действия, ингибирующий никотиновые рецепторы, блокирует спинномозговые рефлексы путем избирательного угнетения каудальной части ретикулярной формации, что способствует уменьшению спастичности и стимулирует вазодилатацию [2]. НР в виде мышечной слабости, головной боли, снижения артериального давления (АД), тошноты, рвоты, абдоминального дискомфорта наблюдаются редко и при уменьшении дозы толперизона обычно проходят. В отдельных случаях отмечаются аллергические реакции (кожный зуд, эритема, крапивница, одышка, бронхоспазм) [3].

Тизанидин — миорелаксант центрального действия, агонист α_2 -адренорецепторов, подавляет полисинаптические спинномозговые рефлексы. Типичные НР включают сонливость, чувство усталости, головокружение, сухость во рту, тошноту, небольшое снижение АД. При более высоких дозах возможны мышечная слабость, бессонница, гипотензия, брадикардия, в некоторых случаях — временное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. Одновременное применение тизанидина, антигипертензивных препаратов и/или диуретиков может вызывать усиленную гипотензию и брадикардию [2].

Баклофен — миорелаксант центрального действия, производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), угнетает спинальные и висцеральные рефлексы, что способствует снижению тонуса скелетных мышц. Угнетающее действие препарата, наступающее спустя несколько часов после приема, может быть объяснено высвобождением аккумулярованного чрезмерного потенциала ГАМКергических тормозных систем [4]. Противопоказания: гиперчувствительность, эпилепсия, судороги в анамнезе, психозы, болезнь Паркинсона, хроническая почечная недостаточность. НР баклофена хорошо изучены — это тошнота, рвота, сонливость, астения, сухость во рту, спутанность сознания, нарушение походки, снижение АД.

Таким образом, миорелаксанты могут существенно различаться спектром желательных и нежелательных фармакологических эффектов. В современной фармакологии нет общепринятого и унифицированного способа установления спектра фармакологического действия препаратов, который позволял бы объективно сравнивать разные препара-

ты по комплексному воздействию на организм. Информация о фармакологических эффектах того или иного препарата собирается в отдельных сериях экспериментов, зачастую без адекватного сравнения с другими действующими началами и т. п.

Цель настоящей работы — оценка результатов хемореактомного анализа толперизона по сравнению с контрольными молекулами (tizanidine, baclofen). Исследование проведено с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты [5].

Материал и методы. Анализ фармакологических возможностей толперизона, тизанидина и баклофена был проведен на основе хемоинформационного подхода, т. е. сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости [6, 7], теории топологического [8, 9] и метрического [10, 11] подходов к анализу признаковых описаний так называемых больших данных. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми (tizanidine, baclofen) и, соответственно, предположить их физиологические, фармакологические и другие свойства на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких по структуре.

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [6] в применении к хемографам (χ -графам) — математическим объектам, представляющим собой совокупности множества вершин и множества ребер и используемым для описания структур молекул. С помощью множества χ (множество элементарных χ -инвариантов, т. е. фрагментов химической структуры) и метрики Хэмминга функция расстояния между хемографами определяется как:

$$d_{\chi}(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{i=1}^{|\chi|} |i| \cdot |i| \cdot |X_1 \oplus X_2| \cdot |X_1| \cdot |X_2|$$

где $i\chi$ — кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы) [12]. Данное выражение, отражающее химическое расстояние между двумя произвольными молекулами, и было применено для решения задачи прогнозирования свойств молекул [13].

¹Калмирек («Фармфирма «Сотекс»).

На первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_x устанавливается список наиболее близких к толперизону химических структур. Затем формируются базы данных «молекула-свойство», в которые включается информация об ингибировании молекулами таргетных белков протеома человека *in vitro*, об эффектах молекул в различных экспериментальных моделях у мышей и крыс, а также об их воздействии на различные линии клеток в культуре (SH-SY5Y, НерG2).

На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются все имеющиеся результаты экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и проводятся оценки биологических активностей с вычислением значений соответствующих констант (константа связывания, константа ингибирования, K_i и др.) [14].

С помощью хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры толперизона с молекулами в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) и в базах данных лекарственных средств (ATX и др.). В качестве модели метаболома человека использовано 114 тыс. соединений, зарегистрированных в HMDB [15]. Большинство этих соединений можно определить в плазме крови человека (компоненты пищи, ряд лекарственных средств и их метаболитов).

Результаты. На рис. 1 приведено распределение химических расстояний d_x от молекулы толперизона до схожих молекул в базах данных. Видно, что после точки изгиба кривой число «схожих» с толперизоном молекул резко возрастает. Поэтому наиболее близкие к толперизону по химической структуре молекулы располагаются до точки перегиба, т. е. на расстоянии $d_x < 0,56$.

Оценки распределения исследуемых миорелаксантов в тканях организма

Хемореактомный анализ позволил оценить вероятности накопления анализируемых молекул в различных тканях, т. е. биораспределение анализируемых веществ. Полученные оценки показывают (рис. 2), что толперизон с наибольшей вероятностью накапливается в скелетных мышцах, коре надпочечников, а также в гипоталамусе. Тизанидин предпочтительно накапливается в головном мозге, гладкой мускулатуре сосудов, жировой ткани, кишечнике, почках и семенниках, а баклофен — в коре надпочечников, головном мозге и скелетных мышцах. Накопление толперизона в мышцах спо-

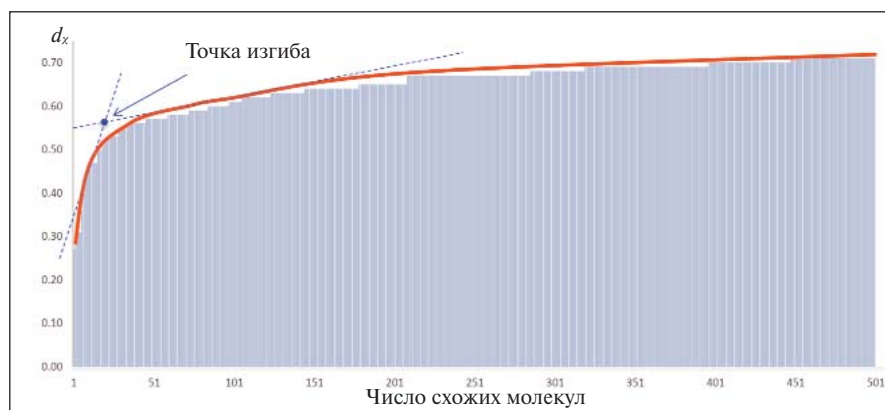


Рис. 1. Распределение химических расстояний (d_x) от молекулы толперизона до схожих с ней молекул в базах данных. Молекулы, соответствующие расстояниям до точки изгиба ($d_x = 0,56$), наиболее близки по химической структуре к молекуле толперизона

собствует созданию депо препарата и поддержанию его более стабильной концентрации в крови.

Хемореактомный анализ: специфические виды активности

Хемореактомный анализ толперизона, тизанидина и баклофена позволил оценить 84 023 специфические активности исследуемых молекул. Более половины из них (43 853 активностей) относились к реактому человека, более четверти — к реактомам крыс (11 904) и мышей (6490). Также были оценены эффекты молекул и по отношению ко многим другим модельным организмам (*Bos taurus*, *Cavia porcellus*, *Canis lupus familiaris*), в том числе к микроорганизмам (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Plasmodium falciparum*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.).

В настоящей работе рассмотрены только результаты для реактома человека и основных модельных животных (крыс и мышей). Хемореактомный анализ указал на моле-

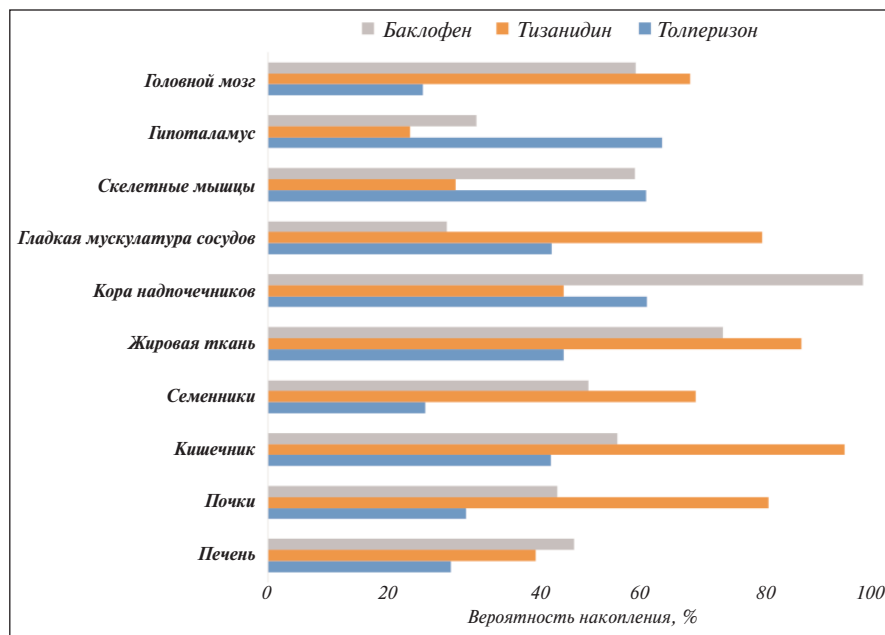


Рис. 2. Оценки вероятностей накопления толперизона и молекул сравнения в различных тканях

Таблица 1. Хемореактомные оценки ингибирования таргетных белков толперизоном, тизанидином и баклофеном

Константа	Единицы	Таргетный белок	ТЛП	ТЗН	БКФ
Ацетилхолиновые эффекты					
IC ₅₀	нМ	Никотиновый рецептор ацетилхолина α_7	551,0	729,8	1733,6
Ki	нМ	Никотиновый рецептор ацетилхолина α_7/β_2	137,9	257,4	876,5
Ki	нМ	Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M2	785,1	1051,6	762,6
Ki	нМ	Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M3	633,2	921,5	1062,4
IC ₅₀	нМ	Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M4	394,3	775,9	551,4
IC ₅₀	нМ	Ацетилхолинэстераза	1146,1	744,7	932,5
—	%	Ацетилхолинэстераза	16,2	35,1	31,8
Адренергические эффекты					
Ki	нМ	A-2a-адренергический рецептор	894,4	206,5	470,3
Ki	нМ	A-2b-адренергический рецептор	598,4	300,6	826,2
Ki	нМ	A-2c-адренергический рецептор	537,6	295,7	377,9
Ki	нМ	β_2 -адренергический рецептор	929,2	75,3	616,1
Другие нейротрансмиттеры					
Ki	нМ	Допамин D1-рецептор	500,8	516,1	772,9
—	%	Допамин D1-рецептор	40,1	53,4	8,7
Ki	нМ	Брадикинин B1-рецептор	165,7	367,7	543,8
Ki	нМ	Брадикинин B2-рецептор	442,0	1146,2	371,6
IC ₅₀	нМ	Нейрокинин 1-рецептор (субстанция P, анальгезия)	245,9	636,2	406,5
—	%	Нейрокинин 1-рецептор	28,3	12,6	18,7
IC ₅₀	нМ	Нейрокинин 2-рецептор	81,2	212,9	274,3
Ki	нМ	Нейрокинин 3-рецептор	294,4	1207,0	1181,7
Противовоспалительные эффекты					
IC ₅₀	нМ	NF- κ B-комплекс	992,5	1660,0	1884,0
Ki	нМ	Металлопротеиназа ADAM17	325,9	308,9	1176,4
—	%	Металлопротеиназа ADAM17	26,2	17,0	11,6
—	%	Тромбоксан A2-рецептор (TXA2)	38,5	25,4	22,7
IC ₅₀	нМ	Тромбоксан A2-рецептор (TXA2)	307,6	635,6	602,8
IC ₅₀	нМ	Лейкотриеновая A4-гидролаза (LTA4)	214,2	482,0	285,7
—	%	Лейкотриеновая A4-гидролаза (LTA4)	62,6	14,2	54,9
Другие таргетные белки					
IC ₅₀	нМ	HMG-CoA-редуктаза	1380,2	570,3	2643,1
—	%	HMG-CoA-редуктаза	43,4	28,3	12,5
IC ₅₀	нМ	Ацилкофермент A: холестерин-ацилтрансфераза	2499,2	1382,8	2480,8
—	%	Ацилкофермент A: холестерин-ацилтрансфераза	7,5	24,4	26,3
IC ₅₀	нМ	Ангиотензинпревращающий фермент	631,6	110,1	318,0
Ki	нМ	Гликогенсинтаза киназа-3 β	279,6	743,9	493,9
—	%	Цитохром P450 11B2	30,6	40,5	48,7
Ki	нМ	Дигидротартатдегидрогеназа	261,1	21,0	18,8

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ТЛП – толперизон; ТЗН – тизанидин; БКФ – баклофен; IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования.

кулярные механизмы, которые позволяют рассмотреть миорелаксантные, а также перспективные анальгетические, антитромботические и противовоспалительные эффекты изучаемых молекул. Одним из наиболее важных результатов хемореактомного анализа являются оценки достоверных различий в ингибировании таргетных белков человека толперизоном, тизанидином и баклофеном (табл. 1). Для получения значений констант, представленных в табл. 1, проанализированы результаты от 5 до 100 независимых хемореактомных экспериментов (в среднем 15).

Миорелаксантный эффект толперизона может усиливаться его обезболивающим и противовоспалительным действием. Хемореактомные оценки миорелаксантного и антиспастического эффектов молекул приведены в табл. 2, противоболевого – в табл. 3.

По данным хемореактомного анализа, обезболивающий эффект толперизона был наиболее выражен в отношении судорог, вызванных уксусной кислотой (толперизон –

40,4%, молекулы сравнения – 20–31%, доза 50 мг/кг), и в тесте на горячей пластинке (соответственно 62% и 10–29%, доза 5 мг/кг). Также были получены оценки динамики антигипералгезии, о которой судили по сокращению продолжительности отдергивания лапы после болевого стимула в линии крыс ССИ (рис. 3).

Хемореактомные оценки других эффектов молекул (табл. 4) подтвердили противовоспалительные эффекты толперизона: ингибирование активации NF- κ B, синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО α) *in vitro*, индуцированного бактериальными липополисахаридами в цельной крови, а также липополисахаридами (на 40%, молекулы сравнения – 21%).

Обсуждение. Результаты хемореактомного анализа воздействия исследованных молекул на активность таргетных белков человека позволяют утверждать, что толперизон характеризуется наиболее выраженным антихолинергическим действием. Толперизон имеет наименьшие значения

Таблица 2. Хемореактомные оценки миорелаксантного и антиспастического эффектов толперизона, тизанидина и баклофена

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ТЛП	ТЗН	БКФ
ED ₅₀	10,8	мкМ	Защита от аудиогенных судорог у мышей линии DBA/2, в/б	16,0	55,8	26,6
Ki	1097,0	нМ	Сродство к «судорожному» сайту ГАМКА-рецептора, кора мозга быков	380,3	16,7	16,7
—	33,7	%	Ингибирование бронхоспазма у морских свинок, индуцированного LTD4, 50 мг/кг	28,4	15,6	25,2
IC ₅₀	100,6	нМ	Ингибирование спазмогенной активности LTD4 в паренхиме у морских свинок	46,4	68,0	79,4
—	7,4	%	Снижение амнезии, вызванной электрошоком у мышей, в/б, 0,63 мг/кг	3,6	1,3	2,0
ED ₅₀	1,4	мг/кг	Противосудорожная активность на модели судорог, вызванных β-карболином у мышей	0,1	0,2	0,2
ED ₅₀	9,4	мг/кг	Подавление судорог, вызванных никотином у мышей линии CF1	1,1	0,9	29,8
ED ₅₀	48,0	мг/кг	Противосудорожная активность в тесте с бикукулином у мышей	51,1	15,9	33,5
ED ₅₀	22,2	мг/кг	Противосудорожная активность в модели электрошоковых судорог у мышей, в/б	20,2	33,9	45,4
ED ₅₀	28,4	%	Противосудорожная активность в модели электрошоковых судорог у мышей, в/б	26,4	6,9	21,1
—	4,9	%	Подавление судорог, индуцированных пентилентетразолом у мышей, 50 мг/кг, <i>per os</i>	13,1	22,8	22,8
ED ₅₀	12,4	мг/кг	Противодействие клоническим судорогам, индуцированным метразолом у крыс, в/б	9,5	22,7	17,6
ED ₅₀	10,2	мг/кг	Ингибирование конвульсии, индуцированной NMDA у крыс, в/в	7,1	20,9	15,0
—	8,4	%	Торможение амнезии, вызванной электрошоком у крыс, 1 мг/кг, в/м	0,8	0,8	48,1
—	1,2	—	Количество крыс (максимально 4), защищенных от максимального электрошока, 30 мг/кг	2,5	2,5	0,8

Примечание. ED₅₀ — концентрация, вызывающая полумаксимальный эффект (здесь и в табл. 3, 4); в/б — внутрибрюшинное введение (здесь и в табл. 3); в/в — внутривенное введение; в/м — внутримышечное введение.

Ki и IC₅₀ среди исследованных молекул (меньшее значение Ki соответствует меньшей концентрации вещества, необходимому для ингибирования). Так, толперизон ингибировал никотиновые рецепторы α₇ (IC₅₀=551 нМ, молекулы сравнения — от 729 до 1733 нМ, см. табл. 1), α₄/β₂ (Ki=137,9 нМ, молекулы сравнения — от 257 до 876 нМ), мускариновые рецепторы M2 (Ki=785 нМ, молекулы сравнения — от 762 до 1051 нМ), M3 (Ki=633 нМ, молекулы сравнения — от 921 до 1062), M4 (IC₅₀=394 нМ, молекулы сравнения — от 551 до 775 нМ). Кроме того, толперизон в наименьшей степени подавляет синтез ацетилхолинэстеразы, деградирующей ацетилхолин (16%, молекулы сравнения — от 31 до 35%).

На фоне холинолитического действия толперизон оказывал гораздо меньшее влияние на адренергическую нейротрансмиссию. Именно для толперизона хемореактомный анализ показал в среднем наибольшие значения Ki адреноцепторов α_{2a} (Ki=894 нМ, молекулы сравнения — от 206 до 470 нМ), α_{2b} (Ki=598 нМ, тизанидин — 300 нМ, баклофен —

826 нМ), α_{2c} (Ki=537 нМ, молекулы сравнения — от 295 до 377 нМ), β₂ (Ki=929 нМ, молекулы сравнения — от 75 до 616 нМ). Невмешательство толперизона в адренергическую β-трансмиссию способствует устранению НР, связанных с адренергическим дисбалансом (нарушение регуляции АД, частоты сердечных сокращений и др.). Отметим, что толперизон в меньшей степени воздействует на ангиотензин-превращающий фермент (IC₅₀=631 нМ), чем молекулы сравнения (тизанидин — 110 нМ, баклофен — 318 нМ).

От молекул сравнения толперизон достоверно отличался большим ингибированием рецепторов брадикинина и нейрокинина (опосредует эффекты нейротрансмиттера «вещество Р»). Толперизон ингибировал рецепторы брадикинина В₁ (Ki=165 нМ, молекулы сравнения — 367–543 нМ), В₂ (Ki=442 нМ, тизанидин — 1146 нМ, баклофен — 371 нМ), рецептор нейрокинина 1 (IC₅₀=245 нМ, молекулы сравнения — 406–636 нМ), рецептор нейрокинина 2 (IC₅₀=81 нМ, молекулы сравнения — 212–274 нМ) и рецептор нейроки-

Таблица 3. *Хемореактомные оценки обезболивающих эффектов молекул толперизона, тизанидина и баклофена*

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ТЛП	ТЗН	БКФ
ED ₅₀	7,8	мг/кг	Анальгетическая активность у мышей с использованием р-фенилхинового теста	11,1	10,6	19,4
ED ₅₀	0,8	мг/кг	Эффективная доза, необходимая для обезболивающего действия у мышей, <i>per os</i>	0,8	5,2	5,2
ED ₅₀	21,8	мг/кг	Обезболивающая активность при ущемлении хвоста у мышей	11,7	8,8	30,6
ED ₅₀	12,1	мг/кг	Анальгетическая активность в болевом тесте, вызванном уксусной кислотой у мышей, <i>per os</i>	18,3	46,7	29,8
—	47,2	%	Аналгезия в тесте на горячей пластине у мышей, 5 мг/кг	62,0	29,1	10,2
ED ₅₀	27,6	мг/кг	Анальгетическая активность в модели воспаления лапы у крыс	27,5	71,1	41,0
—	9,0	%	Анальгетическая активность в модели воспалительной гипералгезии у крыс, 3 мг/кг, <i>per os</i>	69,6	69,5	19,7
—	6,4	с	Антигипералгезия в модели СС1 у крыс как продолжительность отдергивания лапы, 100 мг/кг, через 0,5 ч, в/б	18,4	36,3	20,3
—	13,4	%	Подавление сжатия живота при воздействии уксусной кислотой у мышей, 15 мг/кг, <i>per os</i>	53,2	30,1	47,4
—	14,9	%	Анальгетическая активность в отношении судорог, вызванных уксусной кислотой у мышей, за 30 мин, 50 мг/кг, <i>per os</i>	40,4	20,1	31,0

нина 3 ($K_i=294$ нМ, молекулы сравнения — 1181–1207 нМ). При этом активность рецептора ингибировалась толперизоном в среднем на 28% (тизанидин — 12%, баклофен — 18%; см. табл. 1). Ингибирование этих рецепторов может обуславливать наличие анальгетических эффектов исследованных молекул.

Результаты хемореактомного анализа таргетных белков также указали на *потенциальные противовоспалительные эффекты толперизона*, связанные со снижением активности ФНО α и модуляцией метаболизма простагландинов. Толперизон может ингибировать NF- κ B комплекс ($IC_{50}=992$ нМ, молекулы сравнения — 1660–1884 нМ), который опосредует эффекты активации рецептора ФНО α , и металлопротеиназу ADAM17 ($K_i=325$ нМ, тизанидин — 308 нМ, баклофен — 1176 нМ), осуществляющую превращение неактивной мембранно-связанной формы ФНО α в активную растворимую форму (ингибирование на 26%, молекулы сравнения — 16–17%). Кроме того, толперизон может подавлять синтез ТХА₂ ($IC_{50}=307,6$ нМ, молекулы сравнения — 602–635 нМ; ингибирование в среднем на 38%, молекулы сравнения — 22–25%), реализующего эффекты провоспалительного и протромботического тромбосана А₂, и лейкотриен-А₄-гидролазы ($IC_{50}=214$ нМ, молекулы сравнения — 285–482 нМ; ингибирование в среднем на 62%, молекулы сравнения — 14–54%), участвующей в превращении лейкотриена А₄ в лейкотриен В₄.

Таким образом, хемореактомный анализ таргетных белков показал, что толперизон проявляет миорелаксанта́ные эффекты посредством холинолитического действия, в гораздо меньшей степени влияя на адренергическую нейротрансмиссию. Анализ миорелаксанта́ных эффектов под-

твердил, что необходимы достоверно более низкие дозы толперизона для подавления судорог, вызванных различными раздражителями у мышей (см. табл. 2): никотином — 1,1 мг/кг (тизанидин — 0,9 мг/кг, баклофен — 29,8 мг/кг), β -карболином — 0,1 мг/кг (молекулы сравнения — 0,2 мг/кг) или электрическим шоком — 20 мг/кг (молекулы сравнения — 33–45 мг/кг). Было установлено дозозависимое торможение амнезии, вызванной электрошоком у мышей и крыс (см. табл. 2).

Хемореактомное моделирование экспериментальных свойств исследуемых молекул подтвердило выраженный *противоболевой эффект толперизона*. Дозы, необходимые для обезболивания, были сравнимы для всех молекул в р-фенилхиновом тесте (10–19 мг/кг) и в модели ущемления хвоста (8–30 мг/кг). Анальгетические дозы толперизона были ниже в болевом тесте с уксусной кислотой у мышей (18,3 мг/кг, молекулы сравнения — 29–46 мг/кг) и в модели воспаления (27,5 мг/кг, молекулы сравнения — 41–71 мг/кг).

Результаты оценки антитромбоксанового действия толперизона могут свидетельствовать об *антиагрегантных свойствах* молекулы при ингибировании агрегации тромбоцитов, индуцированной как аденозиндифосфатом ($IC_{50}=170$ нМ, молекулы сравнения — 1015–1853 нМ), так и арахидоновой кислотой ($IC_{50}=247$ нМ, 4969–5924 нМ). Также были получены *дозозависимые оценки нейропротективных свойств* исследованных молекул для нейронов линии SH-SY5Y в условиях токсического стресса (олигомицин А, 1 мкМ) и оксидативного стресса (H₂O₂) для 4 концентраций изучаемых веществ (см. табл. 4).

Представленные данные подтверждаются результатами хемореактомного анализа и дают дополнительную ин-

Таблица 4. Хемореактомные оценки других эффектов молекул толперизона, тизанидина и баклофена

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ТЛП	ТЗН	БКФ
—	21,7	%	Нейропротекция в нейронах SH-SY5Y в условиях токсического стресса (олигомицин А, 1 мкМ) через 24 ч	10,3	12,7	4,2
IC ₅₀	6228,0	нМ	Ингибирование активации NF-κB, индуцированной Т-клеточным рецептором	726,0	4235,0	3254,0
IC ₅₀	908,0	нМ	Ингибирование α3b4-никотинового рецептора ганглиев в клетках SHSY5Y	945,0	1609,0	3535,0
EC ₅₀	289,0	нМ	Увеличение всасывания глюкозы в инсулинорезистентных клетках HepG2 человека через 24 ч	125,4	867,0	491,6
—	6,0	%	Нейропротекция в клетках SH-SY5Y, 1 мкМ, за 24 ч до оксидативного стресса (H ₂ O ₂)	15,8	0,8	1,1
IC ₅₀	276,0	нМ	Ингибирование ПОЛ, индуцированного медью	135,9	810,0	366,0
IC ₅₀	289,0	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом	170,1	1015,0	1853,0
IC ₅₀	4990,0	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой	247,5	4969,0	5924,0
IC ₅₀	201,0	нМ	Ингибирование синтеза ФНОα <i>in vitro</i> , индуцированного бактериальными липополисахаридами в цельной крови	109,5	560,7	560,7
—	49,3	%	Ингибирование синтеза ФНОα, индуцированного липополисахаридами	40,7	21,5	21,5

Примечание. ПОЛ — перекисное окисление липидов.

формацию о различиях между толперизоном и молекулами сравнения. Толперизон в меньшей степени ингибировал β₂- и β₁-адренергические рецепторы, ГАМК-рецептор α₃, серотониновый рецептор 1E и ангиотензинпревращающий фермент (вероятность ингибирования — 0,16–0,43, молекулы сравнения — 0,43–0,70). В то же время толперизон преимущественно ингибировал мускариновые рецепторы ацетилхолина M1, M2, M3, транспортер обратного захвата серотонина, циклооксигеназу 2 и цитохром P450 4A22, вовлеченный в биосинтез провоспалительных омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (вероятность ингибирования — 0,53–0,70, молекулы сравнения — 0–0,59). Эти протеомные эффекты соответствуют холинолитическому и противовоспалительному действию толперизона.

Хемопротеомный анализ активации белков протеома указал на то, что толперизон может проявлять заметные антиоксидантные свойства, активируя [Cu-Zn]-супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу, глутатион S-трансферазу A3 (вероятность 0,65–0,80, тизанидин — 0, баклофен — 0,36–0,78). Активация катехол-О-метилтрансферазы толперизоном (0,86, тизанидин — 0, баклофен — 0,84) соответствует снижению избыточного уровня адренергических гормонов стресса, а активация

5-гидрокситриптамин (серотонин) рецептора 1A (0,78, тизанидин — 0, баклофен — 0,80) соответствует серотонинергическому действию.

Заключение. Согласно междисциплинарному консенсусу «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли» [16] миорелаксанты используются в комплексном лечении у таких пациентов при наличии выраженного болезненного напряжения мышц в пораженной области. Миорелаксанты

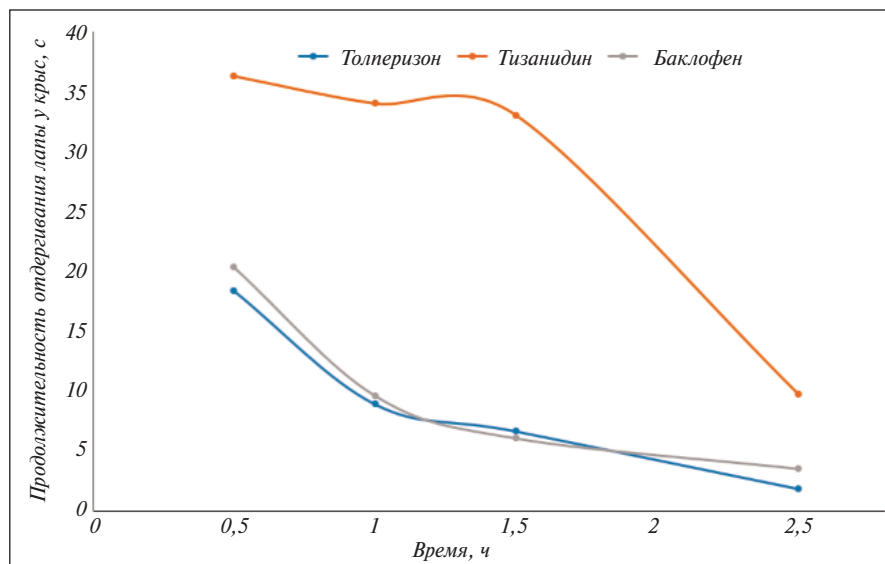


Рис. 3. Динамика анальгезии по оценке сокращения продолжительности отдергивания лапы у крыс после болевого стимула (линия крыс CCI, 100 мг/кг)

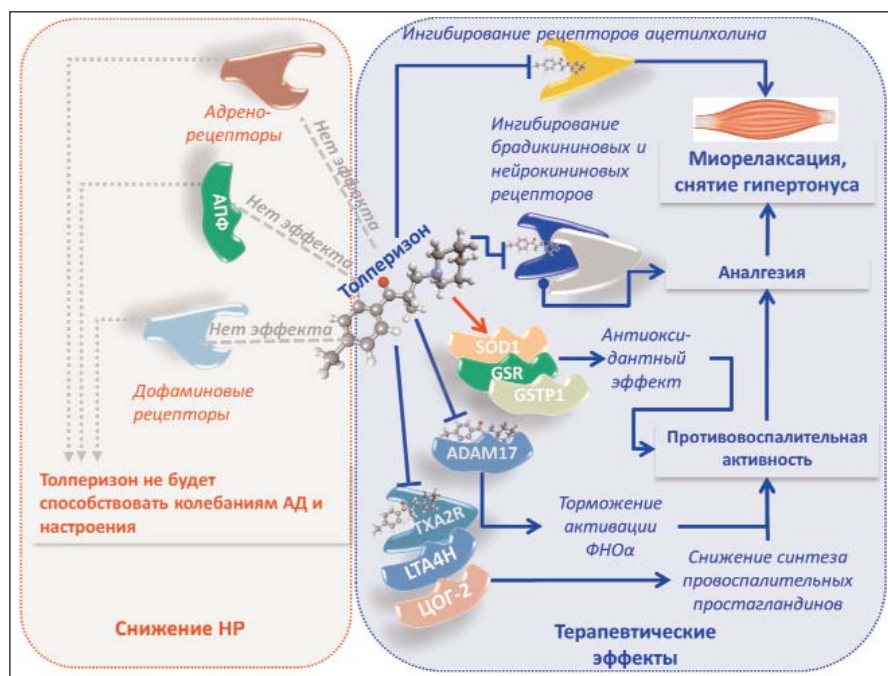


Рис. 4. Молекулярные механизмы действия толперизона (по результатам хеореактомного анализа)

включают в терапию состояний, ассоциированных с гипертонусом скелетной мускулатуры. Миорелаксанты целесообразно применять в комплексном лечении скелетно-мышечной боли при наличии болезненного гипертонуса мышц. К препаратам этого ряда, зарегистрированным в России, относятся толперизон, тизанидин и баклофен [17]. Миорелаксанты тизанидин, баклофен и толперизон в высоких дозах могут вызывать НР: слабость, сонливость, головокружение, снижение АД, нарушения координации движений и др. (осложнения чаще возникают при применении тизанидина).

Представленные в настоящей работе результаты хеореактомного анализа трех миорелаксантов (толперизон, тизанидин, баклофен) подтвердили специфическое таргетное действие каждой молекулы. Толперизон отличается от других исследованных миорелаксантов более выраженным холинолитическим действием (инактивация периферических рецепторов ацетилхолина в мышцах при сохранении активности ацетилхолинэстеразы), которое обуславливает миорелаксантный эффект. При этом толперизон в малой степени затрагивает другие нейротрансмиттерные системы (адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую и др.). Хеореактомный анализ экспериментальных эффектов указал на дозозависимое антиспастическое и анальгетическое действие каждой молекулы. Анальгетический эффект толперизона обусловлен ингибированием нейрокининовых и брадикининовых рецепторов и способствует усилению миорелаксантного действия. Антиоксидантные (активация супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатион S-трансфераз АЗ и Р) и противовоспалительные (ингибирование ФНОα, снижение уровня/активности χ А2 и лейкотриена В4) свойства толперизона также будут способствовать усилению анальгетического и антиспастического действия молекулы (рис. 4). Антиоксидантные эффекты практически полностью отсутствовали у тизанидина, а баклофен в гораздо меньшей степени, чем толперизон, ингибировал нейрокининовые рецепторы, синтез тромбосана и активацию провоспалительного цитокина ФНОα.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. [Parfenov VA, Yakhno NN, 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
2. Машковский МД. Лекарственные средства. 17-е изд. Москва: Новая Волна; 2014. С. 98-9. [Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva*. 17-e izd. [Medicines. 17th ed.]. Moscow: Novaya Volna; 2014. P. 98-9.]
3. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. An immediate hypersensitivity reaction caused by tolperisone hydrochloride. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):411-2.
4. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1849-57. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x.
5. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
6. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16-28.
7. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(2):184-99.
8. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2013;23(2):319-27.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2015;25(4):577–87.
10. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(2):274.
11. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(2):184-99.

Analysis. *Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(3):483-96.

12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. Pattern Recognition and Image Analysis. *Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014; 24(1):11-23.

13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: part 2. local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. Pattern Recognition and Image Analysis. *Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(2):196-208.

14. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;(13):95-104.

[Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoreactome analysis of a molecule of orotic acid indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka*. 2013;(13): 95-104. (In russ.)].

15. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue): D521-6.

16. 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

17. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *J Pain Res*. 2014 Aug 12;7:455-63. doi: 10.2147/JPR.S67817.eCollection 2014

Поступила 30.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана 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.

Науменко А.А., Преображенская И.С.

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, стр. 1

Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией

Цель исследования — изучение эффективности когнитивно-моторного тренинга в качестве дополнительного метода к базисной терапии у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН).

Пациенты и методы. В исследование включен 41 пациент (15 женщин и 26 мужчин, средний возраст $73,59 \pm 6,3$ года), из них 32 пациента с БА (средний возраст $74,94 \pm 5,15$ года) и 9 с СКН (средний возраст $72,31 \pm 4,98$ года). У 15 пациентов (5 женщин и 10 мужчин, средний возраст $74,6 \pm 2,8$ года) когнитивные нарушения (КН) соответствовали степени легкой деменции и у 29 (10 женщин и 19 мужчин, средний возраст $72,1 \pm 3,2$ года) — умеренной степени. Пациентов случайным образом распределяли в группы индивидуального, группового (ГКТ) и смешанного (индивидуальный, а затем групповой) когнитивного тренинга. С помощью количественных шкал оценивали динамику КН, эмоциональных и поведенческих расстройств через 1,5; 3 и 6 мес терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне когнитивно-моторного тренинга во всех группах отмечалось достоверное уменьшение выраженности КН ($p < 0,05$), депрессии, тревоги и апатии. На эффективность тренинга оказывали дополнительное влияние выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, степень апатии, приверженность тренингу, а также раннее начало базисной симптоматической терапии. Наибольшая положительная динамика тревожно-депрессивных расстройств отмечена у пациентов, получавших ГКТ.

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать ГКТ как основной для лечения пациентов с сочетанием КН и эмоциональных расстройств.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; деменция; умеренные когнитивные нарушения; патогенетическая терапия; базисная симптоматическая терапия; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; нелекарственные методы лечения; когнитивно-моторный тренинг.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):81–87.

Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia

Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S.

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., Build. 1, Moscow 119021

Objective: to investigate the effectiveness of cognitive and motor training as an additional method to basic therapy in patients with Alzheimer's disease (AD) and vascular cognitive impairment (VCI).

Patients and methods. The investigation enrolled 41 patients (15 women and 26 men; mean age. 73.59 ± 6.3 years), including 32 patients with AD (mean age 74.94 ± 5.15 years) and 9 patients with VCI (mean age, 72.31 ± 4.98 years). Cognitive impairment (CI) corresponded to mild dementia in 15 patients (5 women and 10 men; mean age 74.6 ± 2.8 years) and to moderate dementia in 29 (10 women and 19 men; mean age 72.1 ± 3.2 years). The patients were randomly assigned to individual, group, and mixed (individual and then group) cognitive training groups. Quantitative scales were used to assess changes in CI and emotional and behavioral disorders after 1.5, 3, and 6 months of therapy.

Results and discussion. During cognitive and motor training, all the groups showed a significant decrease in the severity of CI ($p < 0.05$), depression, anxiety, and apathy. The effectiveness of the training was further influenced by the severity of concomitant cardiovascular disease, the degree of apathy, adherence to the training, and the early initiation of basic symptomatic therapy.

The greatest positive changes in anxiety and depressive disorders were noted in the patients receiving group cognitive and motor training.

Conclusion. The results of the investigation allow group cognitive and motor training to be recommended as a mainstay in the therapy of patients with CI concurrent with emotional disorders.

Keywords: Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; dementia; moderate cognitive impairment; pathogenetic therapy; basic symptomatic therapy; NMDA receptor antagonists; acatinol; acetylcholinesterase inhibitors; non-drug treatments; cognitive and motor training.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87.
DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87

Когнитивные нарушения (КН) — типичное проявление неврологической и соматической патологии, частота которого увеличивается с возрастом. Распространенность тяжелых КН у пациентов 65–69 лет составляет 1,5%, у пациентов 70–74 лет — 3,5%, у пациентов 75–80 лет — 6,3%. Для умеренных КН этот показатель еще выше: по данным R.C. Peterson и соавт. [1, 2], они могут быть выявлены у 11–17% пожилых людей.

Самая частая причина когнитивного снижения в пожилом возрасте — болезнь Альцгеймера (БА) [3–7]. Заболевание развивается медленно, в течение десятилетий: в результате отложения в веществе головного мозга патологического амилоидного белка [8] происходит массовая гибель нейронов коры больших полушарий мозга, преимущественно височных, теменных и затылочных долей и структур гиппокампового круга. Клиническими проявлениями БА являются первичные гиппокампальные модально-неспецифические нарушения памяти, а также диспраксия, дисгнозия, афазия, а на более поздних стадиях — нарушение исполнительных функций, утрата контроля за физиологическими отправлениями, поведенческие расстройства. Дебют заболевания обычно приходится на 60–70 лет.

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — второе после БА по частоте расстройство, приводящее к развитию тяжелых КН и, возможно, лидирующее среди причин развития умеренных КН. Термин «сосудистые когнитивные нарушения» был предложен в 1994 г. V. Nachevski [3, 9–13]. Под СКН следует понимать КН любой степени выраженности (легкие, умеренные, тяжелые), причиной которых стало сосудистое поражение головного мозга.

Чрезвычайно важна связь БА и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. На поздних стадиях БА примерно у 25% пациентов развивается инсульт, что дополнительно усиливает выраженность деменции [3]. Вообще на любых этапах развития БА сочетание сосудистых и нейродегенеративных расстройств взаимно утяжеляет клинические проявления. В этом случае принято говорить о так называемых смешанных КН, на долю которых приходится примерно 15–20% всех случаев деменции [14, 15]. Нельзя исключить, что смешанный тип КН еще более распространен. Так, при клиничко-морфологическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диагнозом сосудистой деменции были выявлены сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубочки, в то время как у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом БА — лакунарные инфаркты и лейкоареоз [3, 5, 16–19].

Лечение КН традиционно следует начинать с оценки наличия и выраженности потенциально обратимых состояний и факторов риска, к которым относятся депрессия, инсомния, дефицит витаминов группы В, нарушения зрения и слуха, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, гиперхолестеринемия, гипергликемия, субклинический или клинический гипотиреоз, гемодинамически значимый стеноз сонных артерий, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, низкая когнитивная активность, прием пре-

паратов, усиливающих КН, и др. Далее следует оценить перспективы патогенетического лечения и назначить препараты базисной симптоматической терапии.

Согласно последним исследованиям, наилучшего результата удастся достичь при сочетании лекарственных и нелекарственных методов терапии, среди которых ведущее место отводится когнитивно-моторному тренингу.

Целью исследования было выяснение влияния когнитивно-моторного тренинга на когнитивные функции у пациентов с умеренными КН и легкой деменцией.

Пациенты и методы. В исследование был включен 41 пациент (15 женщин и 26 мужчин, средний возраст $73,59 \pm 6,3$ года). Уровень образования (продолжительность обучения) у пациентов варьировался от 13 до 18 лет (средняя продолжительность $15,6 \pm 1,53$ года). 32 пациента (13 женщин и 19 мужчин, средний возраст $74,94 \pm 5,15$ года, средняя продолжительность образования $15,5 \pm 1,4$ года) основной группы соответствовали диагнозу БА и 9 (7 мужчин и 2 женщины, средний возраст $72,31 \pm 4,98$ года, средняя продолжительность обучения $14,8 \pm 2,1$ года) — СКН. Диагноз БА устанавливали в соответствии с международными критериями NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), исследовательскими критериями БА B. Dubois и соавт., критериями МКБ-10; диагноз СКН — в соответствии с международными критериями V. Nachevski и соавт., а также критериями МКБ-10. Пациенты с БА и СКН были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования.

Средняя длительность заболевания у пациентов составила $5,0 \pm 2,1$ года, при БА — $5,0 \pm 2,0$ года, а при СКН — $3,2 \pm 1,5$ года. Отмечалась тенденция к несколько большей длительности заболевания у пациентов с БА, однако без статистически достоверных различий.

Диагноз деменции устанавливали в соответствии с критериями деменции МКБ-10 и DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). КН, достигающие тяжести деменции, были выявлены у 15 пациентов с БА (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст $74,6 \pm 2,8$ года, средний уровень образования $17,3 \pm 1,3$ года, средняя продолжительность заболевания $6,8 \pm 1,5$ года). У 26 пациентов (16 мужчин и 10 женщин, средний возраст $72,1 \pm 3,2$ года) отмечались умеренные КН. Пациенты с деменцией были сопоставимы с пациентами без деменции по полу, возрасту и уровню образования, однако превосходили последних по длительности заболевания (средняя длительность заболевания у пациентов без деменции составила $4,1 \pm 1,7$ года; $p < 0,05$).

Все включенные в исследование пациенты получали базисную симптоматическую терапию (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, АХЭС-И). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии были стабильны в течение 3 мес до включения пациентов в настоящее исследование и далее на всем его протяжении.

У пациентов оценивали соматический и неврологический статус, проводили нейропсихологическое исследование с использованием количественных шкал, определяли уровень тревоги, депрессии, апатии.

Нейропсихологическое исследование выполняли с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), проб Digit Span, «кулак-ребро-ладонь» (в модификации А.Р. Лурия), тестов на латеральные ассоциации, категориальные ассоциации, теста слежения (trial making test, TMT), части А и В, тестов «12 слов» (в модификации Гробера и Бушке) и символично-цифрового кодирования.

Для оценки эмоционального фона и особенностей поведения использовались: шкала депрессии Гамильтона (ШДГ), личностная шкала проявлений тревоги (J. Teylor, ЛШПТ), шкала апатии (S.E. Starkstein, ША), шкала астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), шкала оценки качества жизни (Quality of Life Scale, QLS; качество жизни оценивалось у пациента и у ухаживающего лица). Пациентов с выраженной тревогой и депрессией (≥ 14 баллов по ШДГ, ≥ 20 баллов по ЛШПТ) из исследования исключали.

Далее пациентов случайным образом распределяли в одну из трех групп. Пациенты 1-й группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКТ), пациенты 2-й группы — групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКТ), пациенты 3-й группы — сначала ИКТ, а затем ГКТ (группа смешанного тренинга, СКТ). Во всех группах когнитивный тренинг состоял из восстановительной (восстановление утраченной когнитивной функции) и компенсаторной (улучшение сохранных когнитивных функций) частей.

Программа когнитивно-моторного тренинга была разработана на кафедре нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Моторный тренинг включал в себя аэробные упражнения, упражнения на сопротивление, растяжение, силовые, баланс-упражнения. Когнитивный тренинг состоял из периода обучения (1 мес), когда пациент выполнял задания 1 раз в неделю вместе с исследователем, а в промежутке между визитами в клинику занимался дома. Одновременно ухаживающих лиц обучали поддержке пациента при выполнении когнитивного тренинга на дому. После периода обучения пациент выполнял задания самостоятельно на дому в течение 5 мес. Рекомендуемая частота и длительность занятий — 3–5 раз в неделю по 20–30 мин.

Пациенты группы ГКТ после периода обучения занимались в группе с другими больными. Пациенты группы СКТ сначала занимались дома в течение 4 мес, а затем в группе в течение 1 мес. Частота и длительность занятий у пациентов исследуемых групп были сопоставимы.

Через 1,5; 3 и 6 мес после включения в исследование проводили количественное нейропсихологическое исследование пациентов, а также оценку выраженности тревоги, депрессии, апатии, качества жизни. Определяли приверженность пациентов когнитивно-моторному тренингу и ее влияние на результаты тренинга, а также влияние выраженности КН, поведенческих, эмоциональных расстройств на приверженность тренингу. Выполнение более 90% тренинга расценивали как оптимальную приверженность, 70–90% — как хорошую, 40–70% — как среднюю, менее 40% — как плохую.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью IBM SPSS, версия 23,0. Использовали методы описательной статистики, а также параметрические и непараметрические сравнительные методы. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$ и коэффициенте корреляции (R) $> 0,5$.

Результаты. Выраженность КН у пациентов достоверно зависела от длительности заболевания (общий балл MoCA $R = -0,436$, $p < 0,05$; тест «12 слов», скорость психических процессов $R > 0,5$, $p < 0,05$), а также оказывала непосредственное воздействие на качество жизни (QLS, $R = -0,473$ при оценке пациентом и $R = -0,413$ при оценке ухаживающим лицом, $p < 0,05$).

Было выявлено, что своевременное начало и достаточная длительность базисной симптоматической терапии положительно сказываются на выраженности КН. Так, у пациентов с ранним началом базисной симптоматической терапии была меньше выраженность нарушений памяти (тест «12 слов», $R > 0,5$, $p < 0,05$), беглости психических процессов (тест Digit Span, $R = 0,633$, $p < 0,05$). Чем раньше пациенты начинали получать базисную симптоматическую терапию, тем выше была оценка качества жизни ($R = 0,752$, $p < 0,05$ при оценке пациентом и $R = 0,669$, $p < 0,05$ при оценке ухаживающим лицом). Пациенты с ранним началом базисной симптоматической терапии также имели меньшую выраженность тревожных расстройств ($R = 0,425$, $p < 0,05$) и лучшую приверженность когнитивно-моторному тренингу ($R = 0,402$, $p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что на фоне когнитивно-моторного тренинга отмечаются достоверное уменьшение выраженности апатии, тревоги и депрессии, а также положительная динамика когнитивных функций. Указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес после включения в исследование (визит 2) и сохранялись в течение всего наблюдения ($p < 0,05$; см. таблицу, рис. 1).

Оценка влияния апатии на другие симптомы, а также на эффективность терапии показала, что апатия была несколько более выражена у пациентов с СКН ($R = 0,282$, $p < 0,05$) и оказывала дополнительное негативное влияние на выраженность КН (мнестические нарушения, согласно результатам теста «12 слов», беглость психических процессов) у всех пациентов ($p < 0,05$). Отмечалась не сильная, но тем не менее статистически достоверная связь между уровнем апатии и депрессии ($R = -0,184$, $p < 0,05$), качеством жизни ($R = -0,297$, $p < 0,05$), а также приверженностью когнитивно-моторному тренингу ($R = -0,326$, $p < 0,05$). Приверженность когнитивно-моторному тренингу ухудшалась под действием таких факторов, как наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии ($R = -0,252$, $p < 0,05$).

Динамика депрессивных расстройств отличалась у пациентов исследуемых групп. Так, максимальная положительная динамика была отмечена у пациентов группы ГКТ через 1,5 мес после начала исследования, различия достигали статистической достоверности ($p < 0,05$). В дальнейшем различия между группами ГКТ и СКТ сглаживались, и к 3-му месяцу наблюдения динамика эмоциональных расстройств у пациентов этих групп была сопоставима (рис. 2). У пациентов группы ИКТ отмечалась наименьшая положительная динамика эмоциональных расстройств.

Динамика показателей шкал апатии, депрессии, тревоги, а также МоСА у включенных в исследование пациентов (общий балл, $M \pm \delta$)

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
ША	56,51 $\pm$ 11,32	50,44 $\pm$ 10,63*	50,78 $\pm$ 13,75	47,66 $\pm$ 9,93**
ШДГ	7,46 $\pm$ 5,05	6,41 $\pm$ 5,60*	6,22 $\pm$ 5,18	6,12 $\pm$ 4,87**
ЛШПТ	8,12 $\pm$ 7,23	7,51 $\pm$ 7,68*	7,37 $\pm$ 7,35	6,44 $\pm$ 6,48**
МоСА	16,24 $\pm$ 4,95	17,46 $\pm$ 5,49*	17,12 $\pm$ 5,41	17,71 $\pm$ 5,87**

* $p < 0,05$ при сравнении показателей на момент визита 1 и визита 2; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей на момент визита 1 и визита 4.

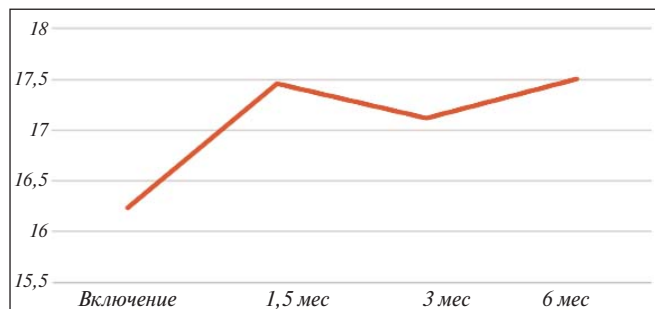


Рис. 1. Динамика когнитивных симптомов у пациентов исследуемых групп на фоне когнитивно-моторного тренинга (МоСА, общий балл)

Тем не менее, несмотря на лучшую динамику эмоциональных нарушений у пациентов в группах ГКТ и СКТ, наибольшая приверженность когнитивно-моторному тренингу наблюдалась при ИКТ ($R = -0,193$, $p < 0,05$).

У пациентов с высокой приверженностью когнитивно-моторному тренингу выявлена достоверно большая положительная динамика как КН, так и апатии и тревоги ($p < 0,05$ для показателей ША, ЛШПТ, МоСА в зависимости от приверженности терапии, рис. 3). При этом максимальная динамика тревожных расстройств и апатии отмечалась у пациентов через 1,5 мес исследования, и далее выраженность тревоги и апатии существенно не менялась. В то же время максимальная положительная динамика когнитивных симптомов установлена через 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$).

Обсуждение. Таким образом, наше исследование показало, что сочетание базисной симптоматической терапии и нелекарственных методов лечения, а именно когнитивно-моторного тренинга, у пациентов с БА и СКН на стадии умеренных КН и легкой деменции оптимально.

Следует отметить, что выбор препаратов базисной симптоматической терапии в лечении БА и СКН разной степени тяжести является дифференцированным. Базовая симптоматическая терапия включает в себя два класса лекарственных препаратов — АХЭС-И и антагонисты NMDA-рецепторов. Применение АХЭС-И у пациентов с СКН спорно; исследователями высказываются разные точки зрения. Так, учитывая морфологию ацетилхолинергических путей (локализованы преимущественно в перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга и, соответственно, могут страдать вследствие как лейкоареоза, так и образования лакун и инфарктов в этих областях), можно предположить, что при СКН формируется дефицит ацетил-

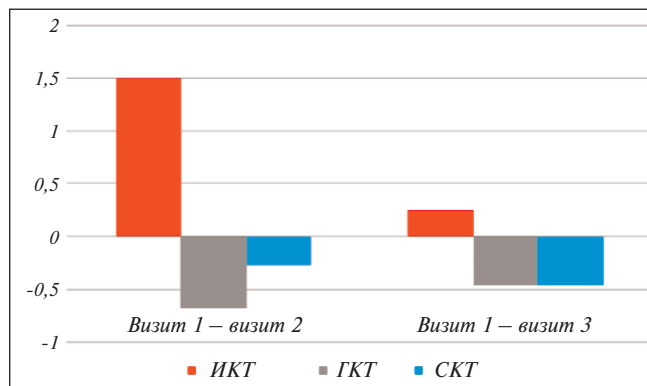


Рис. 2. Динамика депрессивных симптомов (ШДГ, баллы) у пациентов исследуемых групп в зависимости от вида когнитивно-моторного тренинга (ИКТ, ГКТ, СКТ). Максимальная положительная динамика депрессивных симптомов достигнута при ГКТ ($p < 0,05$). При дальнейшем наблюдении межгрупповые различия динамики депрессивных симптомов сглаживаются

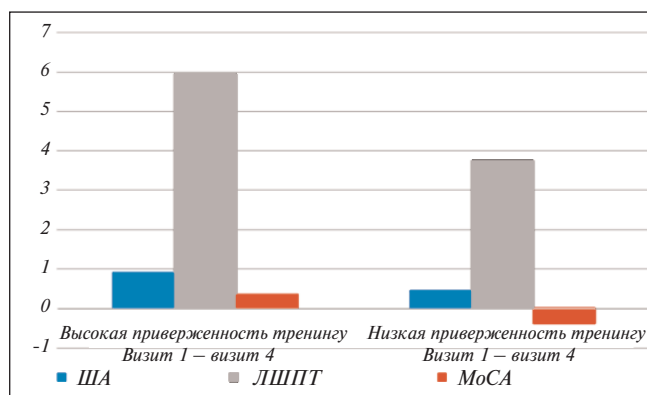


Рис. 3. Влияние приверженности когнитивно-моторному тренингу на выраженность апатии, тревоги и депрессии у пациентов. На фоне лечения у пациентов с высокой приверженностью тренингу отмечается достоверно большая положительная динамика КН, эмоциональных и поведенческих расстройств (сравнение динамики общих баллов МоСА, ЛШПТ, ША при включении в исследование и через 6 мес наблюдения; $p < 0,05$)

холина разной степени выраженности. Однако в большинстве исследований показано, что эффект АХЭС-И отмечается в основном у пациентов с сочетанием сосудистого и

нейродегенеративного процессов [20]. К сожалению, данные о применении препаратов этой группы в качестве базисной симптоматической терапии у пациентов с легкими и умеренными КН еще более неутешительны — проведенные исследования не выявили значимой эффективности терапии АХЭС-И при КН, не достигающих стадии деменции, как при БА, так и при СКН.

При БА на стадии деменции применение АХЭС-И оправданно и необходимо [3, 21]. Оптимальны максимально высокие дозы препаратов, которых удается достичь без побочных эффектов. Побочные эффекты связаны с ацетилхолинергической активностью препаратов этой группы — тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Методы преодоления или минимизации побочных эффектов — применение пролонгированных форм с медленным высвобождением активного вещества.

Для анализа эффективности второй группы препаратов базисной симптоматической терапии — антагонистов NMDA-рецепторов — следует более подробно остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергической синапс включает в себя два типа ионных каналов: медленные и быстрые. Первые снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации вторых, снабженных AMPA-рецепторами, что, в свою очередь, приводит к изменению мембранного потенциала клетки [22–25]. Акатинол мемантин — обратимый блокатор NMDA-рецепторов, облегчает прохождение импульса по активным и функционально значимым нейрональным сетям [26, 27]. В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенция развивается как в функционально значимых, так и в функционально незначимых синапсах, затрудняя процессы восстановления и обучения. В таком случае акатинол мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [28].

Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний. Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в лечении сосудистой и смешанной деменции, а также деменции при БА любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. На фоне лечения у пациентов основной группы были отмечены достоверное уменьшение выраженности КН [29, 30], а также нарушений поведения, увеличение адаптации в повседневной жизни и улучшение качества жизни в целом. Исследования показали также хороший эффект мемантина у пациентов с умеренными КН [31, 32]. Эти результаты делают акатинол мемантин средством выбора в терапии умеренных КН сосудистой и нейродегенеративной этиологии.

В нашем исследовании установлено, что дополнение схемы лечения когнитивно-моторным тренингом у пациентов с БА и СКН на стадии умеренных КН и легкой деменции, получающих стабильную терапию препаратами базисной симптоматической терапии, оправданно и необходимо. На фоне занятий у пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности КН, а также уровня депрессии, тревоги и апатии. Наши данные согласуются с результатами

других исследователей. Так, В. Woods и соавт. [33] наблюдали положительное влияние когнитивного тренинга на выраженность познавательных расстройств, особенно мнестических, у пациентов с легкой и умеренной деменцией. Одновременно с уменьшением выраженности нарушений памяти отмечалось достоверное улучшение качества жизни пациентов. Сходные результаты были получены и другими исследователями в отношении как когнитивного, так и когнитивно-моторного тренинга [34, 35].

Предпочтительный тип когнитивного тренинга и вообще нелекарственных методов коррекции до сих пор обсуждается, и в различных исследованиях применяют разные типы когнитивного, моторного тренинга и другие нелекарственные методы. Так, к методам нелекарственной коррекции относятся: диета; физические упражнения; когнитивный тренинг; психологические и поведенческие методы коррекции (отдельное внимание уделяется нормализации сна, духовным практикам, арт-терапии, музыкотерапии); психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный (пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи за счет сохранных когнитивных функций) и восстановительный (упражнения направлены на улучшение сниженных когнитивных функций) [36]. Когнитивный тренинг проводится по разным схемам — как индивидуальное занятие, самостоятельно или с исследователем, занятие в группах, тренинг с использованием специально разработанных компьютерных программ и т. д. В настоящем исследовании мы попытались объединить компенсаторный и восстановительный тренинг: пациенты получали задания, касающиеся как нарушенных, так и сохранных когнитивных функций. Такой подход представляется оптимальным, хотя, безусловно, требуются дальнейшие исследования и унификация используемых методик в зависимости от типа и тяжести КН при тех или иных заболеваниях.

Нет однозначной точки зрения на то, какие именно методы моторного тренинга наиболее эффективны. Особенно часто используются аэробные физические нагрузки, а также упражнения на сопротивление, растяжение, силовые нагрузки, на поддержание равновесия; часто применяется метод двойной задачи [37]. Наилучшие результаты дает разнообразная посильная двигательная активность в сочетании с компенсаторными и восстановительными когнитивными упражнениями, и именно такой подход был использован в настоящем исследовании.

Предполагается многокомпонентное влияние физической активности на состояние когнитивных функций. Так, результаты ряда исследований показывают, что регулярные физические упражнения оказывают положительное влияние на церебральный метаболизм, ангиогенез, ангиогенез, обучение нейронов, а также способствуют созданию новых и реорганизации уже существующих нейрональных сетей [38, 39]. Это предположение подтверждается, в частности, результатами функциональной нейровизуализации в ответ на длительную когнитивную и двигательную нагрузку [40–43].

М. Wada и соавт. [44] оценивали влияние когнитивных и двигательных упражнений на развитие и скорость прогрессирования БА. Пациенты 55–90 лет были распределены в диагностические группы: «здоровый контроль», амнестический вариант умеренных КН, деменция при БА. Всем па-

циентам проводили позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансную томографию в T1-взвешенном режиме. Результаты множественных регрессионных анализов связи между длительностью обучения и отложением β -амилоида ($n=825$), метаболизмом головного мозга ($n=1304$) и объемом головного мозга ($n=1606$) в трех группах пациентов показали, что длительность образования не коррелировала с отложением β -амилоида, однако была прямо пропорциональна общему объему головного мозга у пациентов с умеренными КН. Это и многие другие исследования подтверждают значение так называемого когнитивного резерва для появления первых симптомов и прогрессирования БА [37, 45–47].

Особенностью нашего исследования является совместная оценка динамики как КН, так эмоциональных и поведенческих расстройств. Показано, что через 1,5 мес когнитивно-моторного тренинга одновременно снижается как выраженность депрессии, так выраженность тревоги и нарушений познавательных функций. В таком случае можно предположить, что изначально выраженность КН у пациентов зависела от тяжести сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств и наибольшее влияние когнитивно-моторный тренинг оказывал именно на эмоциональное состояние. Однако дальнейшая положительная динамика когнитивных функций через 3 и 6 мес когнитивно-моторного тренинга у пациентов исследуемых групп без выраженной сопутствующей динамики эмоциональных симптомов позволяет предположить, что такие занятия оказывают непосредственное положительное влияние на когнитивные функции, а не только на сопутствующие им тревожно-депрессивные расстройства.

Эффективность когнитивно-моторного тренинга непосредственно связана с приверженностью терапии. При этом у пациентов без выраженных сопутствующих тревож-

но-депрессивных расстройств может быть предпочтителен ИКТ, в то время как у пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии лучших результатов можно добиться при ГКТ. Наличие и выраженность апатии прямо коррелирует с последующей эффективностью терапии.

Также представляется важной взаимосвязь своевременного начала базисной симптоматической терапии и последующей эффективности нелекарственных методов лечения. Так, раннее начало такой терапии, по нашим данным, оказывает положительное влияние не только на качество познавательных функций, но и на приверженность когнитивно-моторному тренингу. Об оптимальном воздействии на когнитивные функции у пациентов с БА сочетания базисной симптоматической терапии и когнитивно-моторного тренинга сообщали и другие исследователи [48], однако, согласно нашим результатам, сочетанная лекарственная и нелекарственная терапия приводит к наилучшим результатам у пациентов как с БА, так и с СКН.

Заключение. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что в алгоритм оптимального лечения пациентов с КН должны быть включены:

- обязательное максимально раннее начало базисной симптоматической терапии;
- сочетание методов патогенетической и базисной симптоматической терапии с нелекарственными методами, в частности с когнитивно-моторным тренингом. Вид тренинга следует выбирать в том числе и в зависимости от выраженности сопутствующих эмоциональных расстройств. Так, у пациентов с сочетанием депрессии и КН предпочтительнее проводить групповой когнитивно-моторный тренинг;
- обязательный совместный анализ КН, эмоциональных и поведенческих расстройств (в том числе апатии как неблагоприятного фактора развития КН), приверженности терапии и дальнейшей эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-42.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
3. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 106 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 106 p.]
4. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
5. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12.
6. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M, et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
7. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: Rockwood K, Gauthier S, editors. *Dementia therapeutic research*. London a New York: Taylor a Francis; 2006. P. 189-212.
8. Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, et al, editors. *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. J. Wiley and sons; 1997. 831 p.
9. Преображенская ИС. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. *Фарматека*. 2013;(9):49-53. [Preobrazhenskaya IS. Post-stroke cognitive disorders: causes, clinical manifestations, treatment. *Farmateka*. 2013;(9):49-53. (In Russ.)].
10. Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):216-24.
11. Hachinski V. Vascular dementia: radical redefinition. In: Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects*. S. Karger; 1994. P. 2-4.
12. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013 Jan;46 Suppl 1:S22-7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S22. Epub 2013 Jan 30.
13. Li X, Li D, Li Q, et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6:20873. doi: 10.1038/srep20873.
14. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, editors. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. Second edition. Martin Dunitz; 2004.
15. 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.
16. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's dis-

- ease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
17. Fu C, Chute DJ, Farag ES, et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):32-8.
18. Hulette CM. Brain banking in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jul;62(7):715-22.
19. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):569-75.
20. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327-35.
21. Kim GH, Lee JH, Seo SW, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):485-91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.009. Epub 2014 Sep 28.
22. Захаров ВВ. Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта. *Фарматека*. 2015;(9):80-7. [Zakharov VV. Drug therapy in the recovery period of stroke. *Farmateka*. 2015;(9):80-7. (In Russ.)].
23. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004 Apr;10(2):163-73.
24. Lemo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003 Apr 29;358(1432):617-20.
25. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001 Jun;124(Pt 6):1171-81.
26. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология*. 2014;(4):6-16. [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;(4):6-16. (In Russ.)].
27. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367-77. Epub 2009 Oct 12.
28. Areosa Sastre A, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003154.
29. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller A, et al. Efficacy and Safety of Memantine in Patients with Mild to Moderate Vascular Dementia a Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9.
30. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of Memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305.
31. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акинтола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(7):36-42. [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of akatinol memantine in patients with moderate cognitive disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(7):36-42. (In Russ.)].
32. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarayan EA. Efficacy of memantin in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of a multicenter clinical observations. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(2):52-8. (In Russ.)].
33. 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.
34. Martin M, Clare L, Altgassen AM, et al. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006220. doi: 10.1002/14651858.CD006220.pub2.
35. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4.
36. Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015 Jun-Oct;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003. Epub 2015 Jun 10.
37. Науменко АА, Громова ДО, Преображенская ИС. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями. *Доктор. Ру*. 2017;(11):31-8. [Naumenko AA, Gromova DO, Preobrazhenskaya IS. Cognitive training and rehabilitation of patients with cognitive impairment. *Doktor. Ru*. 2017;(11):31-8. (In Russ.)].
38. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
39. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061. Epub 2013 Apr 10.
40. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar;1337:1-6. doi: 10.1111/nyas.12682.
41. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*. 2008 Jul-Sep;34(3):188-219. doi: 10.1080/03610730802070068.
42. Kolb B, Gibb R. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D, Winocur G, Robertson I, editors. *Cognitive neurorehabilitation: Evidence and Application*. New York: Cambridge University Press; 2008. P. 6–21.
43. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Nov 13;69(20):1911-20. Epub 2007 Jun 27.
44. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, et al. Effect of Education on Alzheimer's Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):861-869. doi: 10.3233/JAD-171168.
45. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743-52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
46. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743-52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
47. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1370-6.
48. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, et al. Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Patients with Mild Cognitive Impairment Treated with Cholinesterase Inhibitors. John Wiley & Sons; 2007. P. 356–60.

Поступила 15.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана 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.

Насырова Р.Ф.^{1,2}, Шнайдер Н.А.¹, Миронов К.О.³, Шипулин Г.А.⁴, Дрибноходова О.П.³, Голосов Е.А.²,
Толмачев М.Ю.¹, Андреев Б.В.^{2,5}, Курьев А.А.^{2,6}, Ахметова Л.Ш.¹, Лиманкин О.В.², Незнанов Н.Г.^{1,6}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия; ³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ФГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ²188357, Ленинградская обл., Гатчинский район, с. Никольское, ул. Меньковская, 10; ³111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; ⁴119121, Москва, ул. Погодинская, 10/1;

⁵199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; ⁶197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай

Шизофрения — социально значимое психическое расстройство, характеризующееся ранним началом, высокими временными и финансовыми затратами на лечение. Основными препаратами у таких пациентов являются антипсихотики, обладающие высокой эффективностью в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении, но вместе с тем имеющие широкий спектр нежелательных реакций (НР). Клинический эффект и переносимость антипсихотиков переменны и зависят от особенностей генетически детерминированных механизмов (транспортировки, биотрансформации, элиминации).

Представлено наблюдение пациентки, страдавшей шизофренией, у которой в течение нескольких лет после дебюта заболевания отмечалась резистентность к терапии антипсихотиками. После фармакогенетического тестирования у нее выявлено гомозиготное носительство нефункционального аллельного варианта CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097), что явилось причиной полного выключения активности изофермента 2D6 и развития НР при использовании стартовых доз антипсихотиков, а также нарастания тяжести НР с аггравацией психопродуктивной симптоматики даже при медленной титрации суточной дозы.

Ключевые слова: фармакогеномика; фармакогенетика; антипсихотики; шизофрения; гликопротеин Р; цитохром P450.

Контакты: Регина Фаритовна Насырова; reginaf@bekhterev.ru

Для ссылки: Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):88–93.

Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case

Nasyrova R.F.^{1,2}, Schnaider N.A.¹, Mironov K.O.³, Shipulin G.A.⁴, Dribnokhodova O.P.³, Golosov E.A.², Tolmachev M.Yu.¹,
Andreev B.V.^{2,5}, Kurylev A.A.^{2,6}, Akhmetova L.Sh.¹, Limankin O.V.², Neznanov N.G.^{1,6}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²P.P. Kashchenko Saint Petersburg City Mental Hospital One, Saint Petersburg, Russia; ³Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; ⁴Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ⁶Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Saint Petersburg, Russia

¹3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ²10, Menkovskaya St., Nikolskoe Settlement, Gatchina District, Leningrad Region 188357;

³3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123; ⁴10/1, Pogodinskaya St., Moscow 119121;

⁵7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034; ⁶6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Schizophrenia is a socially significant mental disorder characterized by early onset and high time and financial expenditure on treatment. The basic drugs in these patients are antipsychotics that are highly effective against the positive and negative symptoms of schizophrenia, but at the same time have a wide range of adverse reactions (ARs). The clinical effect and tolerability of antipsychotics are variable and depend on the characteristics of genetically determined mechanisms (transportation, biotransformation, and elimination).

The paper describes a clinical case of a female patient with schizophrenia who has been noted to be unresponsive to antipsychotic therapy for some years after the onset of the disease. After pharmacogenetic testing, she was found to be homozygous for the nonfunctional allelic variant CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097), which was the reason for the complete shutdown of isoenzyme 2D6 activity and the development of ARs in the use of initial doses of antipsychotic drugs, as well as for an increase in the severity of ARs with aggravation of psycho-producing symptoms with an even slow titration of the daily dose.

Keywords: pharmacogenomics; pharmacogenetics; antipsychotics; schizophrenia; P-glycoprotein; cytochrome P450.

Contact: Regina Faritovna Nasyrova; reginaf@bekhterev.ru

For reference: Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):88–93.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93

Современная фармакогеномика позволяет адаптировать лечение для конкретного пациента (персонифицированная, или ориентированная на пациента, медицина) в противоположность сложившейся практике использования у всех пациентов определенной терапии при определенном клиническом диагнозе. Фармакогеномика дает возможность максимально повысить эффективность лечения пациента при одновременном уменьшении числа и выраженности нежелательных реакций (НР) и способствует внедрению в клиническую практику модели персонифицированной медицины [1].

Модель выбора антипсихотиков, широко применяемых при шизофрении, с позиции психофармакогенетики [2, 3] может дать хорошие фармакоэкономические и клинические результаты, поскольку обеспечит достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью терапии. Наиболее интересным с клинической точки зрения является носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, влияющих на транспорт антипсихотиков, а также их эффективность и безопасность.

Важность внедрения достижений фармакогеномики в реальную клиническую практику в настоящее время не вызывает сомнений [4], однако остается нерешенным вопрос о показании к фармакогенетическому тестированию и сроках его проведения: до начала терапии или после нее (в случае повторных безуспешных попыток подбора лекарственного средства — ЛС — и развития клинически значимых НР)? [5, 6]. Для ответа на этот вопрос представляем наше клиническое наблюдение.

Больная О., 47 лет, наследственность отягощена, отец страдал алкоголизмом. Семейная обстановка была напряженной, часто возникали конфликты, в состоянии алкогольного опьянения отец избивал беременную мать. Воспитанием пациентки занималась бабушка, которая, будучи верующим человеком, заставляла ее учить молитвы, отмечать религиозные праздники. В детском возрасте пациентка отличалась гиперактивностью, часто конфликтовала с матерью. В 1991 г., в возрасте 20 лет, встретила с ясновидящей и решила «заниматься астрологией, религией, возникло озарение, захотела стать такой же, как ясновидящая». Во время обучения в университете увлеклась мистикой и эзотерикой. В 2005 г. после переезда в другой город вступила в секту, появились идеи преследования. Первая госпитализация в психиатрический стационар — в 2006 г., затем последовало еще пять госпитализаций, длительностью от 7 мес до 2,5 лет. Получала антипсихотическую терапию, препараты назвать не может. Последняя госпитализация — в Психиатрическую больницу № 6 (Санкт-Петербург), где находилась с 11.03 по 11.08. 2016 г. В этот период стала вялой, апатичной, безынициативной, лежала в постели, уклонялась от какой-либо деятельности в отделении. Для прохождения реабилитационных мероприятий была переведена в психиатрическую больницу №1 им. П.П. Кащенко (Санкт-Петербург) с диагнозом: шизофрения параноидная, непрерывно-прогредиентный тип течения. Галлюцинационно-параноидный синдром. F 20.0.

При поступлении соматическое состояние удовлетворительное. Психический статус: доброжелательна, вежлива. Голос тихий, мало модулированный, темп речи нормальный. В месте, времени, собственной личности ориентирована. Подробно излагала анамнестические сведения, называла даты важных событий своей жизни, без труда воспроизводила в де-

талях их содержание. Жаловалась на «чувство апатии», нежелание что-либо делать. Сообщала, что в отделении ей понравилось, говорила, что «нахождение здесь предопределено судьбой», что причинами ее госпитализаций явился «пастырь», который «подчинил себе гонимых, мешает воссоединиться с богом». Считала, что «пастырь» всячески вредит ей, «царапает кожу, выдирает волосы, мешает получать информацию на тонком уровне от Василия, кричит в ухо, угрожает». Описывая данные события, эмоционально не вовлекалась, пантомимические реакции скудные. Интеллектуально-мнестически соответствовала полученному образованию и жизненному опыту. Планов на будущее не имела. Критика к своему состоянию формальная. Подтвердила согласие на лечение в условиях психиатрической больницы.

При поступлении в санаторное отделение получала клозапин в максимальной суточной дозе 300 мг без достижения клинического эффекта: оставалась тревожной, испуганной, поеруженной в себя. Ночью практически не спала, сидела в холле, беспокоилась за себя, говорила, что «пастырь начал охоту... хочет меня сделать зомби... своей работой», сообщала, что мысленно общалась с «Гучем», который подсказывал, давал советы, оберегал.

В связи с неустойчивым психическим состоянием получала инфузионную терапию галоперидолом в максимальной суточной дозе 10 мг. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена из санаторного в общее психиатрическое отделение. Был отменен галоперидол и увеличена доза клозапина до 500 мг/сут, однако клинического эффекта не наблюдалось. В начале октября 2016 г. клозапин был заменен на амисульприд в дозе 1000 мг/сут, но также без клинического эффекта: сохранялись галлюцинаторно-параноидная симптоматика с псевдогаллюцинаторными переживаниями, элементы синдрома Кандинского—Клерамбо в виде идеаторных и сенсорных автоматизмов. Пациентка отказывалась выходить из отделения, держалась обособленно, периодически становилась тревожной, заявляла о преследовании «пастырем» и «его сообщниками». В связи с этим принято решение об отмене амисульприда и повторном назначении галоперидола с постепенным увеличением дозы до 50 мг, что привело к развитию НР в виде экстрапирамидной симптоматики (скованность движений, нарушение глотания) и послужило показанием для назначения тригексифенидила 8 мг. Однако коррекция психофармакотерапии не привела к значимому улучшению психического состояния. Пациентка выходила на улицу только после уговоров, большую часть дня проводила в палате, сидя на кровати, постоянно заявляла о воздействии «пастыря», испытывала сенсорные автоматизмы, в доказательство чего показывала лечащему врачу незначительные царапины на коже (заявляла: «Это пастырь царапает меня, хочет забрать из клиники и убить»).

В начале марта 2017 г. принято решение об отмене галоперидола и назначении сертиндола с титрацией дозы до 16 мг, максимальная суточная доза тригексифенидила снижена до 4 мг. Но в течение 38 дней после коррекции терапии не достигнуто какого-либо клинического эффекта, и сертиндол отменен. После короткого курса детоксикации к лечению добавлены клозапин 25 мг и флувоксамин 50 мг. В течение 10 дней доза клозапина была увеличена до 100 мг, после чего отмечено улучшение состояния: достигнута частичная редукция бредовых переживаний, снятие аффекта напряженности, уменьшение выраженности сенсорных автоматизмов, о сохраняющихся переживаниях говорила неохотно, пыталась уйти от темы, на поведении

пациентки переживания не отражались. Однако при доведении суточной дозы клозапина до 100 мг развились НР (гиперсаливация, избыточная седация, выраженная дневная сонливость, головокружение), что послужило поводом для снижения дозы до 75 мг. Тяжесть НР значительно уменьшилась при относительно стабильном психическом состоянии, поэтому в течение последующих 2 мес предпринята повторная попытка медленного наращивания дозы клозапина до 125 мг, наблюдалась незначительная позитивная клиническая динамика.

В связи с резистентностью к терапии антипсихотиками в максимальных суточных дозах и развитием НР у пациентки было проведено фармакогенетическое тестирование ОНП генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р450 печени, участвующие в β-окислении антипсихотиков (CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), а также ОНП генов ABCB1 и ABCG2, кодирующих гликопротеин Р и белок устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), участвующие в транспорте рассматриваемых ЛС.

Дизайн праймеров для амплификации и секвенирования, оптимизация полимеразной цепной реакции и условия пиросеквенирования были выполнены с учетом рекомендаций производителя систем генетического анализа серии PyroMark (Qiagen, Германия) [7]. Все реагенты для выделения ДНК, проведения ПЦР и пробоподготовки продуктов амплификации были синтезированы в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора (АмплиСенс®, Россия). Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 2.0.6 (Qiagen, Германия). Большая часть определений генотипов ОНП выполнена с использованием набора реагентов «Пироскрин» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13246 от 19 марта 2012 г.) [8].

Впервые установлено, что пациентка является носителем ОНП, ассоциированных со снижением или исключением функциональной активности изоферментов цитохрома Р450, участвующих в β-окислении назначаемых антипсихотиков, включая: гетерозиготное носительство аллели С по CYP1A1*2A (6235 T>C, rs4646903) гена CYP1A1, кодирующего изофермент 1A2; гомозиготное носительство наиболее распространенной нефункциональной аллели А по CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097) гена CYP2D6, кодирующего изофермент 2D6; гомозиготное носительство аллели Т по CYP2C9*2 (rs1799853) гена CYP2C9, кодирующего изофермент 2C9. Полученные результаты фармакогенетического тестирования свидетельствовали о том, что пациентка относится к группе медленных метаболизаторов. Это позволило объяснить развитие антипсихотик-индуцированных НР, в том числе агрегации психопродуктивной симптоматики, даже при попытках медленного наращивания дозы антипсихотиков не только при поли-, но и при монотерапии.

Обсуждение. С позиции современных позиций генетически обусловленные индивидуальные различия в эффективности и безопасности антипсихотиков [9] следует рассматривать как очевидную закономерность, поскольку процессы их фармакокинетики и фармакодинамики, опосредованные рецепторами, переносчиками, ферментами метаболизма, являются генетически детерминированными (ДНК-зависимыми) [10]. В реальной клинической практике ответ на антипсихотики является мультифакторным и определяется совокупностью генетических факторов и условий внешней среды, которые в свою очередь способны модифицировать генетически зависимые свойства организма.

Выделяют следующие фазы детоксикации или элиминации ксенобиотиков, включая ЛС: 0 фаза — предотвращение всасывания ксенобиотиков в кишечнике (гликопротеин Р); I фаза — реакции, в процессе которых ксенобиотики переходят в более гидрофильные соединения (за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп, например -ОН, -NH₂, -SH) и которые осуществляются главным образом посредством изоферментов цитохрома Р450; II фаза — синтетические реакции, т. е. соединение (конъюгация) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате чего образуются гидрофильные конъюгаты; III фаза — активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или желчь, осуществляемая гликопротеином Р, а также транспортерами органических анионов и катионов.

Результатом биотрансформации ЛС в организме являются изменение фармакологической активности ЛС (при этом ЛС подвергается воздействию ферментов I и/или II фаз метаболизма и транспортеров) и вариабельность клинического ответа на данный ЛС у разных пациентов.

Изоферменты цитохрома Р450 играют важную роль в метаболизме широкого круга антипсихотиков. Наряду с печенью, где в наибольшей степени экспрессируется цитохром Р450, он обнаружен также в кишечнике, надпочечниках, почках, легких, некоторых отделах головного мозга, коже, плаценте, миокарде. Важнейшим свойством цитохрома Р450 является его способность метаболизировать практически все известные химические соединения в процессе I фазы метаболизма ксенобиотиков. При этом наиболее значимым типом реакций является гидроксилирование (β-окисление). Поэтому эффекты антипсихотиков, НР и эффекты межлекарственного взаимодействия определяются уровнем генетически детерминированной активности изоферментов цитохрома Р450, что важно учитывать при лечении пациентов с шизофренией с позиции персонализированной медицины.

Экспрессия изоферментов цитохрома Р450 в печени человека, а также их вклад в окисление антипсихотиков, вариабельны. Однако большая часть антипсихотиков метаболизируется изоферментами 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, что объяснило выбор панели для фармакогенетического тестирования в рассматриваемом клиническом случае.

Индивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС, включая антипсихотики, позволяют выделить группы пациентов в зависимости от активности ферментов метаболизма:

1) группа экстенсивных (активных) метаболизаторов — большинство людей, они имеют среднестатистическую скорость метаболизма ЛС, гомозиготны по нормальной («дикий») аллели гена, кодирующего соответствующий изофермент;

2) медленные метаболизаторы — индивиды с низкой скоростью метаболизма ЛС, как правило, гомозиготны по нефункциональной («мутантной») аллели, ассоциированной с замедлением/выключением функциональной активности изофермента, кодирующегося соответствующим геном. У медленных метаболизаторов либо отсутствует синтез фермента метаболизма, либо происходит синтез дефектного фермента, что приводит к снижению или полной инактивации его ферментативной активности, кумуляции ЛС в организме с достижением высоких и токсических концентраций.

Это является причиной изменения течения заболевания и ухудшения качества жизни за счет присоединения НР;

3) *промежуточные метаболиты* — индивиды со сниженным уровнем активности того или иного изофермента(ов) P450 печени, которые, как правило, гетерозиготны по нефункциональной (мутантной) аллели гена, кодирующего соответствующий изофермент;

4) *ультраэкстенсивные (сверхактивные, быстрые) метаболиты* — индивиды с повышенной скоростью метаболизма, они гомозиготны по быстрой (мутантной) аллели, ассоциированной с повышением активности фермента, кодируемого соответствующим геном. Для сверхактивных метаболитов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболитов (исключением являются пролекарства, при назначении которых у сверхбыстрых метаболитов дозу необходимо снизить в связи с риском повышения уровня и кумуляции в организме активных метаболитов ЛС) [11, 12].

Изофермент 2C9, кодируемый геном *CYP2C9*, ответствен за метаболизм 15–20% всех ЛС, подвергающихся I фазе биотрансформации. Ген *CYP2C9* характеризуется выраженным генетическим полиморфизмом, при этом наиболее распространенными в популяции и в настоящее время наиболее изученными являются *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, ассоциированные с замедлением скорости метаболизма ЛС-субстратов, включая некоторые антипсихотики.

У нашей пациентки найдено гомозиготное носительство нефункциональной аллели *CYP2C9*2*, которая наиболее часто встречается в европейской популяции и сформирована заменой 430 C>T в экзоне 3 гена *CYP2C9* на хромосоме 10. Замена приводит к преобразованию Arg144Cys и формированию изофермента 2C9 со сниженной активностью [13]. У гомозиготных носителей аллели *T* за счет снижения метаболизма до 18% от нормального уровня происходит накопление ЛС в организме и развиваются НР, вплоть до явления хронической интоксикации.

Носительство нефункциональной аллели *CYP2C9*3*, наиболее распространенной в азиатских популяциях, у пациентки не найдено.

Помимо двух основных ОНП, охарактеризованных выше, в последние годы открыто большое количество других ОНП в регулирующих и кодирующих областях гена *CYP2C9*. Некоторые из них также ассоциированы со сниженной активностью изофермента 2C9 по сравнению с «диким типом». К редким мутантным аллелям относится *CYP2C9*6* (818delA, rs9332131), ранее описанная только у афроамериканцев и представляющая собой аллель, ассоциированную с отсутствием активности изофермента 2C9 в результате нарушения сплайсинга, что вызывает сдвиг рамки считывания и приводит к синтезу дефектного белка [14]. При фармакогенетическом тестировании у нашей пациентки найден нормальный генотип AA по данному ОНП, что согласуется с данными ранее проведенных исследований в различных расовых и этнических группах, свидетельствующими об отсутствии случаев носительства этого ОНП у европейцев.

Изофермент 2D6 кодируется геном *CYP2D6* на хромосоме 22q13.1 и в печени взрослых людей составляет около 2–4% всех изоферментов цитохрома р450 [15]. Однако его клиническое значение достаточно велико, поскольку он метаболизирует около 25% всех известных ЛС, в том числе ан-

типсихотики. К настоящему времени описано более сотни ОНП гена *CYP2D6*, и их число увеличивается. Среди этих ОНП выделяют функциональные аллели, аллели со сниженной функцией и нефункциональные аллели, которые отражают широкий спектр активности изофермента 2D6: от полной инактивации фермента у медленных метаболитов с высоким риском накопления ЛС в организме (вплоть до токсического уровня) и развития серьезных ОНП до значительно усиленной активности фермента у сверхактивных метаболитов с отсутствием клинического эффекта ЛС даже в максимальных суточных дозах. К наиболее изученным нефункциональным аллельным вариантам, приводящим к инактивации изофермента 2D6, относятся *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*. Из них наиболее широко распространены *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4*.

У представленной пациентки выявлено гомозиготное носительство нефункционального аллельного варианта *CYP2D6*4* (1934 G>A, rs3892097), что явилось причиной полного выключения активности изофермента 2D6 и развития НР при использовании стартовых доз антипсихотиков, а также нарастания тяжести НР с аггравацией психопродуктивной симптоматики даже при медленной титрации суточной дозы. Нефункциональной аллели *CYP2D6*3* с делецией A2637 в экзоне 5 (rs35742686) у нашей пациентки не найдено, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующими о наибольшей частоте этого ОНП у чилийцев и наименьшей — в европейской и азиатской популяциях.

Изофермент 4F2 кодируется геном *CYP4F2* на хромосоме 19, экспрессируется на эндоплазматическом ретикуле гепатоцитов, инициирует процесс инактивации и деградации лейкотриена В4, являющегося потенциальным медиатором воспаления, метаболизирует арахидоновую кислоту, может снижать активность различных метаболитов жирных кислот [16]. Генетически детерминированная инактивация изофермента 4F2 у носителей некоторых ОНП гена *CYP4F2* может влиять на выбор стартовой и целевой суточных доз некоторых ЛС, включая антипсихотики. В последние годы уточняется роль ОНП V433M (rs2108622) гена *CYP4F2* в психофармакологии. Показано, что носительство гомозиготного генотипа *CC* требует снижения дозы ЛС и медленной титрации максимальной суточной дозы, носительство гетерозиготного генотипа *CT* позволяет назначать ЛС в стандартных дозах, а гомозиготное носительство генотипа *TT* является показанием для повышения дозы ЛС. По данным фармакогенетического тестирования, у описанной пациентки имелся гетерозиготный генотип *CT*, который не оказывал влияния на эффективность и безопасность психофармакотерапии.

Генами, кодирующими ферменты II фазы метаболизма ЛС и интересными с позиции психофармакогенетики, являются: *UGT1A1*, кодирующий уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазу; *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу 1; *NAT2*, кодирующий N-ацетилтрансферазу 2.

Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза катализирует процесс глюкуронирования ЛС в печени, экспрессируется преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов, а также (частично) в других органах. Этот фермент очень важен для деактивации и выведения из организма многих ЛС [17].

Глутатион-S-трансферазы представлены суперсемейством мультифункциональных изоферментов, кото-

рые участвуют в процессах детоксикации, используя различные механизмы: каталитическую инактивацию широкого спектра ЛС через конъюгацию с GSH; некаталитическое связывание определенных ЛС; восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности GSH-пероксидазы.

N-ацетилтрансфераза 2 экспрессируется в гепатоцитах (преимущественно) и кишечнике, а также (в меньшей мере) в некоторых других органах, участвует в детоксикации посредством ацетилирования ЛС — присоединения ацетил-группы. Аллельные варианты гена *NAT2* ассоциированы с вариабельной активностью N-ацетил-трансферазы 2. В зависимости от носительства соответствующих ОНП выделяют быстрых и медленных ацетиляторов. Например, к быстрым ацетиляторам относятся носители быстрых аллелей *4, *12, а к медленным — носители нефункциональных аллелей *5a, *5b, *5c, *6, *7. От активности N-ацетил-трансферазы 2 зависит эффективность детоксикации, что определяет связь рассматриваемых ОНП с большим или меньшим риском возникновения НР.

Наиболее изученными с позиции психофармакогенетики являются инсерция динуклеотидного повтора ТА (rs8175347) в гене *UGT1A1*, а также ОНП I105V A>G (rs1695) и A114V C>T (rs1138272) гена *GSTP1*. Ген *NAT2* отличается выраженным полиморфизмом (описано более 20 аллелей, представляющих собой сочетание нескольких точечных миссенс-мутаций). В популяциях выявляется до 95% носителей 5–6 наиболее распространенных ОНП гена *NAT2*, остальные аллели встречаются достаточно редко (их суммарная популяционная частота не выше 5%). Наиболее интересными с позиции фармакогенетики антипсихотиков являются 282 C>T (rs1041989), 341 T>C (rs1801280), 481 C>T (rs1799929), 590 G>A (rs1799930), 803 A>G (rs1208), 857 G>A (rs1799931). Однако у нашей пациентки выявлен гомозиготный генотип по «диким» аллелям по всем выше указанным ОНП. Это свидетельствовало о том, что особенности клинического ответа на назначаемые антипсихотики и развитие НР у нее были обусловлены генетически детерминированными нарушениями в I фазе метаболизма (гидроксилирование), а не во II фазе (конъюгация, ацетилирование).

Гликопротеин Р и белок BCRP играют важную роль в транспорте антипсихотиков. Назначение ингибиторов гликопротеина Р/BCRP приводит к увеличению времени циркуляции антипсихотиков в крови и их экспозиции в тканях-мишенях, что является причиной серьезных НР со стороны центральной нервной системы, включая экстрапирамидные расстройства и аггравацию психопродуктивной симптоматики [18]. Поэтому необходимо углубление наших знаний о влиянии носительства ОНП генов *ABCB1* и *ABCG2*, кодирующих гликопротеин Р и/или BCRP соответственно, на фармакокинетику антипсихотиков и безопасность фармакотерапии шизофрении.

По данным фармакогенетического тестирования, у описанной пациентки обнаружено гетерозиготное носительство мутантной аллели по ОНП 1236 T>C (rs1128503) и

3435 T>A,C (rs1045642) гена *ABCB1*, в то время как по ОНП 2677 T>A,G (rs20325822677) гена *ABCB1* и по ОНП 421 C>A (rs2231142) и 376 C>T (rs72552713) гена *ABCG2* выявлено гомозиготное носительство «дикой» аллели. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение транспорта антипсихотиков и изменение клинического ответа на их применение в рассматриваемом клиническом случае было обусловлено снижением функциональной активности гликопротеина Р, а не BCRP.

С одной стороны, фармакогенетическое тестирование, проведенное у пациентки с шизофренией через несколько лет после дебюта психического расстройства и неудачных попыток подбора антипсихотической терапии и развития клинически значимых НР, выявило причину первичной фармакорезистентности психопродуктивной симптоматики к широкому кругу антипсихотиков. С другой стороны, при наличии технической возможности и высокой комплаентности пациентки и врача к выполнению фармакогенетического тестирования и учету его результатов в реальной клинической практике можно было бы подобрать психофармакотерапию с альтернативным путем метаболизма и минимизировать риск столь резистентного к лечению течения расстройства.

Заключение. Серьезной проблемой современной психофармакологии остается факт различного, подчас неконтролируемого ответа пациентов на ЛС: у меньшей части больных удается достичь полной ремиссии симптомов под воздействием фармакотерапии; у большей части патологический процесс продолжает манифестировать в той или иной степени. Время формирования позитивного ответа на фармакотерапию варьируется и может быть достаточно продолжительным. В течение этого периода психиатр вынужден ждать эффекта терапии, тогда как пациент продолжает испытывать страдания, социальное дисфункциональное, утрачивает трудоспособность и даже предпринимает суицидальные попытки. Все это делает насущным вопрос о поиске возможных генетических предикторов ответа на психофармакологическое воздействие [19, 20].

Преимущество фармакогенетического тестирования заключается в том, что: генотип стабилен (анализы можно выполнять независимо от выраженности патологического процесса или используемой терапии); современные технологии молекулярной диагностики отличаются высокой точностью, число ошибок фактически сведено к нулю; широко доступны исчерпывающие базы данных по геному человека и, следовательно, имеется возможность проведения точечных определений; легко получить генетический материал из периферических образцов (кровь, слюна).

Таким образом, хотя фармакогеномика антипсихотиков изучена недостаточно, знание их генетически детерминированного метаболизма может дать новое представление о потенциальных и интересных с клинической точки зрения системных эффектах этих препаратов как при моно-, так и при политерапии. Внедрение последних достижений психофармакогенетики в реальную клиническую практику — важное направление современной психиатрии.

1. Сычёв ДА. Фармакогенетика как технология персонализированной медицины: Что нужно сделать для внедрения в клиническую практику? Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017;(2):3-4. [Sychev DA. Pharmacogenetics as a technology of personalized medicine: What should be done for implementation in clinical practice? *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;(2):3-4. (In Russ.)].
2. Ивашенко ДВ, Насырова РФ, Иванов МВ, Незнанов НГ. История фармакогенетики в психиатрии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015;(2):33-40. [Ivashchenko DV, Nasyrova RF, Ivanov MV, Neznakov NG. History of pharmacogenetics in psychiatry. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015;(2):33-40. (In Russ.)].
3. Обьедков ВГ, Давыденко ОГ, Панкратов ВС. Основы фармакогенетики в контексте индивидуализированного подхода к терапии шизофрении. Медицинские новости. 2014;(1):16-20. [Ob'edkov VG, Davydenko OG, Pankratov VS. Fundamentals of pharmacogenetics in the context of an individualized approach to schizophrenia therapy. *Meditsinskie novosti*. 2014;(1):16-20. (In Russ.)].
4. Сычев ДА, Савельева МИ, Кукес ВГ. Проблемы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику. Медицинская генетика. 2008;(7):21-7. [Sychev DA, Savel'eva MI, Kukes VG. The challenges of implementing pharmacogenetics in clinical practice. *Meditsinskaya genetika*. 2008;(7):21-7. (In Russ.)].
5. Насырова РФ, Толмачев МЮ, Сычев ДА и др. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект. Бюллетень сибирской медицины. 2017;(4):30-41. [Nasyrova RF, Tolmachev MYu, Sychev DA, et al. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacokinetic aspect. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2017;(4):30-41. (In Russ.)].
6. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):11-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20
7. Мионов КО, Дунаева ЕА, Дрибноходова ОП, Шипулин ГА. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. Справочник заведующего КЛД. 2016;(5):33-42. [Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnokhodova OP, Shipulin GA. Experience in the use of genetic analysis systems based on pyrosequencing technology. *Spravochnik zaveduyushchego KLD*. 2016;(5):33-42. (In Russ.)].
8. Шипулин ГА, Манзенюк ИН. Вклад Центрального НИИ эпидемиологии в развитие отечественной молекулярной диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014;(2):21-7. [Shipulin GA, Manzenyuk IN. Contribution of the Central research Institute of Epidemiology to the development of domestic molecular diagnostics. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014;(2):21-7. (In Russ.)].
9. Насырова РФ, Сивакова НА, Ивашенко ДВ и др. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;(3):67-80. [Nasyrova RF, Sivakova NA, Ivashchenko DV, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disorders: current state of the problem. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016;(3):67-80. (In Russ.)].
10. Zai CC, Tiwari AK, Zai GC, et al. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):200-212. doi: 10.1097/YCO.0000000000000417.
11. Bahar MA, Setiawan D, Hak E, Wilffert B. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. *Pharmacogenomics*. 2017 May;18(7):701-739. doi: 10.2217/pgs-2017-0194. Epub 2017 May 8.
12. Padmanabhan S, editor. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. Academic Press; 2014. 1118 p.
13. Cacabelos R, Martinez-Bouza R. Genomics and pharmacogenomics of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Oct;17(5):541-65. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00187.x. Epub 2010 Aug 16.
14. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics*. 2001 Dec;11(9):803-8.
15. Thümmel S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018 Jan 24;9:2. doi: 10.3389/fpsy.2018.00002. eCollection 2018.
16. Kim WY, Lee SJ, Min J, et al. Identification of novel CYP4F2 genetic variants exhibiting decreased catalytic activity in the conversion of arachidonic acid to 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Apr;131:6-13. doi: 10.1016/j.plefa.2018.02.003. Epub 2018 Mar 11.
17. Hou C, Liu W, Liang Z, et al. UGT-mediated metabolism plays a dominant role in the pharmacokinetic behavior and the disposition of morusin in vivo and in vitro. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 May 30;154:339-353. doi: 10.1016/j.jpba.2018.02.062. Epub 2018 Mar 12.
18. Papazisis G, Goulas A, Sarrigiannidis A, et al. ABCB1 and CYP2D6 polymorphisms and treatment response of psychotic patients in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol*. 2018 Jan;33(1). doi: 10.1002/hup.2644. Epub 2017 Dec 18.
19. Балашов АМ. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(1):31-6. [Balashov AM. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part II). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(1):31-6. (In Russ.)].
20. Псарёва Н. Роль фармакогенетики в психиатрии. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2012;(1):9-13. [Psareva N. The role of pharmacogenetics in psychiatry. *Lekarstvennye preparaty i ratsional'naya farmakoterapiya*. 2012;(1):9-13. (In Russ.)].

Поступила 08.05.2018

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.

Николенко В.Н.^{1,2}, Оганесян М.В.¹, Яхно Н.Н.³, Орлов Е.А.¹, Порубаева Э.Э.¹, Попова Е.Ю.¹

¹Кафедра анатомии человека, ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³кафедра нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³119234, Москва, Ленинские горы, 1

Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы

Недавно открытая глимфатическая система (ГС) обеспечивает эффективный клиренс интерстициальной жидкости и растворимых соединений из ЦНС в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), что компенсирует отсутствие классических лимфатических сосудов в паренхиме головного мозга. До 2012 г. этот уникальный анатомический и физиологический феномен был неизвестен. В ГС нет присущих только ей полноценных сосудов — ток ЦСЖ и интерстициальной жидкости осуществляется непосредственно внутри стенок артерий (периваскулярный путь) или около стенки артерий и вен головного мозга (параваскулярный путь). С помощью современных биореологических технологий удалось установить особую роль аквапорина-4 в фильтрации ЦСЖ и интерстициальной жидкости. Тесная связь ГС с системой циркуляции ЦСЖ позволяет пересмотреть устоявшиеся взгляды на динамику жидкости в пределах головного мозга. Открытие ГС может способствовать пониманию патогенеза повышения внутричерепного давления и нейродегенеративных заболеваний, а также развитию новых терапевтических подходов к их лечению.

Ключевые слова: глимфатическая система; функциональная анатомия; отток интерстициальной жидкости от головного мозга; аквапорин-4; нейродегенеративные заболевания; внутричерепная гипертензия.

Контакты: Екатерина Юрьевна Попова; popova.letter@gmail.com

Для ссылки: Николенко ВН, Оганесян МВ, Яхно НН и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):94–100.

The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives

Nikolenko V.N.^{1,2}, Oganessian M.V.¹, Yakhno N.N.³, Orlov E.A.¹, Porubayeva E.E.¹, Popova E.Yu.¹

¹Department of Human Anatomy and ²Department 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; ³Department of Normal and Topographic Anatomy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ³1, Leninskie Gory, Moscow 119234

The recently discovered glymphatic system (GS) ensures the efficient clearance of interstitial fluid and soluble compounds from the central nervous system into cerebrospinal fluid (CSF), which compensates for the lack of conventional lymphatic vessels in the brain parenchyma. This unique anatomical and physiological phenomenon had been unknown until 2012. GS lacks inherent proper vessels. The current of CSF and interstitial fluid is carried out directly inside the arterial walls (the perivascular pathway) or near the walls of the cerebral arteries and veins (the paravascular pathway). Current biorheological technologies could establish a special role of aquaporin-4 in the filtration of CSF and interstitial fluid. The close link between GS and the CSF circulatory system allows the established views on fluid dynamics within the brain to be reconsidered. The discovery of GS can contribute to our understanding of the pathogenesis of increased intracranial pressure and neurodegenerative diseases, as well as to the elaboration of new therapeutic approaches to their treatment.

Keywords: glymphatic system; physiological anatomy; brain interstitial fluid drainage; aquaporin-4; neurodegenerative diseases; intracranial hypertension.

Contact: Ekaterina Yuryevna Popova; popova.letter@gmail.com

For reference: Nikolenko VN, Oganessian MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):94–100.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100

Лимфатическая система представлена практически во всех тканях и органах и осуществляет транспорт лимфы от места ее формирования к месту сливания внутренней яремной и подключичной вен для возвращения очищенной тканевой жидкости в кровь и удаления продуктов обмена. Она выполняет дренажную функцию, т. е. регулирует водный гомеостаз организма за счет поддержания оптимального объема межклеточной жидкости. В периферических органах

лимфатическая система обеспечивает важные иммунные функции, а также вторичную циркуляцию интерстициальной жидкости, содержащей белки и метаболиты, из подавляющего большинства тканей [1].

Ранее считалось, что головной мозг лишен лимфатической системы. Однако в 2015 г. А. Louveau и соавт. и А. Aspelund и соавт. [2, 3] указали на наличие менингеальных лимфатических сосудов вдоль венозных синусов у мышей и в твер-

дой оболочке головного мозга человека, а также продемонстрировали их функциональную взаимосвязь с периферической лимфатической системой. Существует предположение, что менингеальные лимфатические сосуды вовлекаются также в механизмы выведения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в периферическую лимфатическую систему, однако роль этой системы в очищении мозга от токсинов и продуктов обмена еще предстоит раскрыть [4].

Первой попыткой объяснить, каким образом происходит удаление метаболитов из ЦНС в отсутствие церебральной лимфатической системы, явилась гипотеза лимфатической системы (ГС), которая получила развитие в последние 5 лет.

ГС – функциональный путь фильтрации ЦСЖ через паренхиму мозга и удаления продуктов метаболизма клеток из ЦНС

Церебральные артерии подходят к мозгу со стороны основания черепа [5]. На всем протяжении они располагаются в просветах подпаутинных цистерн и каналов, заполненных ЦСЖ [6]. На границе с ЦСЖ артерии покрыты пиальным влагищем, сформированным лептоменингеальными (арахноидэндотелиальными, по Г.Ф. Добровольскому [6]) клетками [7]. Далее, на поверхности коры, артерии переходят в артерии мягкой мозговой оболочки. Входя в паренхиму мозга, они формируют пенетрирующие артериолы, окруженные параваскулярным пространством (пространство Вирхова–Робена, названное так в честь впервые описавших его исследователей) [8]. Параваскулярное пространство артерий и вен окружено пиальным влагищем внутри и базальной мембраной астроцитарных ножек снаружи, представляющей собой глиальную пограничную мембрану [3, 7, 9].

Предполагается, что астроцитарные ножки, составляющие наружную границу параваскулярного пространства, могут иметь важное значение для дренирования ЦНС. С учетом зависимости этого пути дренирования интерстициальной жидкости от глиальных клеток и сходства его функций с функциями периферической лимфатической системы для его обозначения предложен термин «лимфатическая система» [10]. Наличие плотных контактов в эндотелии капилляров головного мозга является одной из причин того, что интерстициальное и внутрикапиллярное пространства его сосудов обособлены друг от друга [11]. Движение жидкости в интерстициальное пространство из капилляров организма обеспечивается гидростатическим давлением, создаваемым систолической силой сердца, в то время как на капилляры головного мозга такая сила не действует. В связи с этим механизмы циркуляции интерстициальной жидкости в головном мозге и периферической лимфатической системе различны. Предполагается, что именно аквапорин-4-каналы обеспечивают избирательную проницаемость для воды и некоторых растворенных в ней веществ, способствуют созданию градиента плотности воды и тем самым осуществляют циркуляцию жидкости по параваскулярным пространствам головного мозга [11].

Так, J.J. Iliff и соавт. [10] обнаружили, что декстраны как с малой (3 кДа), так и с очень большой (2000 кДа) молекулярной массой быстро транспортируются через параваскулярное пространство путем конвективного тока и только декстраны с еще меньшей массой покидают параваскулярное пространство для доступа к паренхиме мозга. Это позво-

лило предположить их способность к прохождению через узкие щели между астроцитарными ножками, которые почти полностью покрывают микроциркуляторную часть сосудистого русла головного мозга. Участие аквапорина-4 астроцитов, расположенного на астроцитарных ножках, в прохождении маркера в венозную часть церебрального кровотока также не доказано. Данная гипотеза основана на косвенных данных, полученных при введении флюоресцентного бета-амилоида и его накоплении в мозге у мышей в условиях отсутствия аквапоринов или подавления их активности [10].

На основании этих наблюдений T. Nakada и I.L. Kwee [12] выдвинули совершенно новую концепцию циркуляции ЦСЖ. Они обратили внимание на пространства Вирхова–Робена, которые в каком-то смысле можно сравнить с лимфатическими сосудами в других органах. ЦСЖ, поступая при участии аквапорина-4 в паренхиму головного мозга, смешивается с интерстициальной жидкостью, а затем фильтрат проходит через слой эпендимных клеток. Дальнейший транспорт ЦСЖ осуществляется по классическому пути, и цикл замыкается. При этом авторы считают, что по такой схеме происходит циркуляция практически всего объема ЦСЖ, и лишь небольшая его часть реабсорбируется в пахионовых грануляциях венозных синусов мозга и вновь продуцируется эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков.

Параваскулярная и периваскулярная гипотезы притока ЦСЖ и оттока интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга

Гипотеза параваскулярного пути циркуляции ЦСЖ, подразумевающая ее смешивание с интерстициальной жидкостью и отток из мозга по параваскулярному пространству вен, была ранее выдвинута M.L. Rennels и соавт. [13] в 1985 г. Авторы зарегистрировали быстрое (в течение 4–10 мин) параартериальное поступление пероксидазы хрена в мозг кошек при ее введении в субарахноидальное пространство. Кроме того, исследователи отметили особую роль артериальных пульсаций в регуляции транспорта ЦСЖ.

В работе, опубликованной в 2012 г., J.J. Iliff и соавт. [10] использовали метод двухфотонной микроскопии малых флюоресцентных индикаторов *in vivo* на мышах для мониторинга тока субарахноидальной ЦСЖ через паренхиму головного мозга. Флюоресцентные маркеры, введенные в большую цистерну головного мозга, сначала появлялись в артериях мягкой мозговой оболочки (пиальные артерии), через 20 мин – в паренхиме мозга и далее выводились через параваскулярные пространства вен головного мозга. Пространство с наблюдаемым маркером находилось вдоль стенок артерий, но его точное анатомическое расположение осталось неизвестным [7]. Авторы предположили, что такой путь оттока возможен по пространствам между окружающими стенку артерии мягкой мозговой оболочкой и глиальной пограничной мембраной, которые и были названы параваскулярными.

J.J. Iliff и соавт. [10] сформулировали три последовательных этапа лимфатического клиренса:

- 1) первоначальный конвективный ток субарахноидальной ЦСЖ в мозг по параартериальным пространствам;
- 2) опосредованный аквапорином-4 ток воды и введенных веществ из параартериального в паравенозное пространство («транспаренхимальная конвекция»);

3) отток жидкости, переносящей гидрофильные и липофильные [14] молекулы, по паравенозным пространствам в субарахноидальное пространство. Было продемонстрировано участие этого процесса и в удалении из паренхимы таких нерастворимых пептидов, как бета-амилоид.

Однако другая группа исследователей [15] продемонстрировала альтернативный путь тока жидкости вдоль кровеносных сосудов в направлении, противоположном току крови, — периваскулярный путь. Периваскулярный путь в субарахноидальном пространстве образован средними слоями базальной мембраны артерий, находящейся между спирально расположенными слоями гладких миоцитов [9]. По мере перехода артерий в пенетрирующие артериолы, а затем в капилляры в паренхиме мозга слой гладкомышечных клеток истончается и внутренней границей периваскулярного пространства становятся эндотелиальные клетки с их базальной мембраной и перициты [16].

Чтобы определить путь конвективного тока интерстициальной жидкости и растворенных веществ из паренхимы мозга, флюоресцентный декстран (3 кДа) и овальбумин (49 кДа) были введены в дорсолатеральный отдел полосатого тела мыши [15]. Спустя 5 мин после инъекции индикаторы диффузно распространились по межклеточным пространствам и были обнаружены в базальных мембранах капилляров и средней оболочке артерий. Распределение индикаторов в базальных мембранах было очень специфичным, поскольку они проникли только между гладкомышечными клетками, но не в эндотелий или во внешние базальные мембраны артерий [7]. Через 30 мин после инъекции индикатор исчез из межклеточных пространств и стенок кровеносных сосудов, но остался в резидентных периваскулярных макрофагах. Концентрация индикатора снижалась по мере его разбавления межклеточной жидкостью. Тем не менее декстран и овальбумин определялись в периваскулярных макрофагах даже через 24 ч, причем не только вокруг артерий паренхимы мозга, но и вокруг артерий лептоменинкса. Это дало основание предположить, что некоторое количество индикатора спирально (в соответствии с ходом базальных мембран) распространилось через стенки артерий до периферии сосуда и было поглощено периваскулярными макрофагами. Таким образом, исследование показало, что растворенные вещества удалялись из мозга в два этапа: первоначально путем диффузии по межклеточным пространствам и затем путем периваскулярного оттока вдоль базальных мембран капилляров и артерий.

Доказательства периартериального пути очищения мозга были продемонстрированы еще в 1984 г. I. Szentistvány и соавт. [17]. В этом исследовании было показано, что введение индикатора в паренхиму мозга мыши сопровождалось его появлением в периартериальном пространстве церебральных артерий и далее — в глубоких шейных лимфатических узлах. При этом концентрация индикатора была намного выше внутри периартериального пространства, чем в окружающей ЦСЖ, и критически мала в венах. Присутствие индикатора в стенках внутричерепных артерий и его отсутствие в стенках шейного сегмента внутренней сонной артерии подтверждает предположение о том, что отток интерстициальной жидкости и ЦСЖ осуществляется в глубокие шейные лимфатические узлы [18].

Результаты приведенных исследований были дополнены более поздними экспериментами [19]. При введении

флюоресцентных индикаторов в паренхиму мозга мыши под давлением они быстро (через 2 мин после введения) поступали в артериальные базальные мембраны и заполняли периваскулярные пространства. В последующие 30 мин флюоресцентные метки выводились из периваскулярных пространств артерий (но не вен) путем конвективного тока, при этом отток по периваскулярному пространству веществ с массой >2000 кДа не выявлен [19].

Таким образом, существует две модели устройства ГС головного мозга: параваскулярная и периваскулярная. Согласно первой гипотезе, ЦСЖ следует по параартериальным пространствам, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в ней веществами и удаляется из мозга по паравенозным пространствам [10]. Этот путь основан на движении жидкости посредством аквапорин-4-каналов, расположенных на астроцитарных ножках, окружающих кровеносную сеть паренхимы. Вторая гипотеза гласит, что отток межтканевой жидкости и растворенных веществ происходит вдоль средних слоев базальной мембраны артериальных гладкомышечных клеток в направлении, противоположном току веществ в параваскулярном пути [15].

Противоречивые взгляды на направление тока жидкости в очистительном пути в какой-то мере могут быть объяснены различными методологическими подходами к осуществлению эксперимента: введение индикатора в ЦСЖ сопровождалось параваскулярным оттоком, а непосредственно в паренхиму мозга — периваскулярным оттоком [9]. Существует точка зрения, что две эти предполагаемые системы работают совместно [20] или каждая из них функционирует в определенных условиях в локальной среде внутри мозга [21]. Более того, в одном из недавних экспериментальных исследований у мышей вовсе не обнаружено пияльного влагища, разделяющего параваскулярное и периваскулярное пространства, что, возможно, предполагает их непрерывность в функциональном отношении [22].

Участие менингеальной лимфатической системы в дренаже головного мозга и ее взаимосвязь с ГС

Следующим вопросом, требующим подробного рассмотрения, является роль менингеальных лимфатических сосудов в очищении мозга и их взаимодействие с ГС. Функции менингеальной лимфатической системы были продемонстрированы путем введения индикаторного красителя в желудочки головного мозга [2]. Последующее обнаружение индикатора в лимфатических сосудах мозговых оболочек доказало участие лимфатических сосудов в оттоке ЦСЖ. В дальнейшем было выявлено, что индикатор проникал из менингеальной лимфатической системы в глубокие шейные лимфатические узлы. Одновременно с этим открытием А. Aspelund и соавт. [3] обнаружили разветвленную сеть лимфатических сосудов и в области основания черепа. Результаты этих исследований показали, что после инъекции индикатора в паренхиму мозга он транспортировался из мозга по паравенозным пространствам в составе ЦСЖ и появлялся в лимфатических сосудах твердой мозговой оболочки. Это доказывает, что твердая мозговая оболочка участвует в абсорбции интерстициальной жидкости мозга и ЦСЖ из субарахноидального пространства [23].

Предполагается, что менингеальная лимфатическая система является своего рода продолжением лимфатиче-

ского оттока [23]. Это подтверждается следующим обстоятельством. Развитие лимфатических сосудов регулируется VEGFC/VEGFR3-сигнальным каскадом, который необходим для лимфоангиогенеза. Было показано, что у трансгенных мышей при нарушении VEGFC/VEGFR3-сигнального каскада наблюдалось отсутствие менингеальных лимфатических сосудов или нарушение их функционирования, ухудшался глимфатический клиренс ЦНС. Таким образом, можно предполагать формирование очистительного пути мозга при взаимодействии глимфатической и менингеальной лимфатической систем.

Менингеальные лимфатические сосуды у мышей находятся в непосредственной близости к мозговым синусам и средней менингеальной артерии, но их точное расположение еще не определено вследствие малого размера мозговых оболочек мыши [23]. Предполагаются три возможные локализации лимфатических сосудов в пределах черепной коробки: в субарахноидальном пространстве, на поверхности или внутри твердой мозговой оболочки. Уточнение расположения лимфатических сосудов будет иметь важное значение для определения функций менингеальной лимфатической системы и ее взаимосвязи с ГС.

Недавнее повторное открытие лимфатических сосудов в мозговых оболочках с помощью современных технологий прижизненной визуализации клеток способствовало отказу от устоявшихся взглядов на иммунопrivилегированный статус ЦНС. В обзоре В. Engelhardt и соавт. [24] указано, что для понимания иммунных привилегий ЦНС необходимы глубокие знания ее уникальной анатомии. Эндотелиальный, эпителиальный и глиальный барьеры головного мозга образуют в ЦНС отсеки, сильно отличающиеся друг от друга по степени проницаемости для разных популяций клеток иммунной системы. Так, в эксперименте на мышах было выяснено, что циркулирующие в кровотоке активированные Т-лимфоциты могут проникать через гематоэнцефалический барьер в отсутствие нейровоспаления и что тканевые трансплантаты отторгаются при пересадке именно в желудочки, а не в паренхиму мозга. Само определение понятия «глимфатическая система» подразумевает способ эффективного клиренса растворимых соединений из паренхимы ЦНС в ЦСЖ. Так же и повторное открытие описанных еще в XVIII в. лимфатических сосудов твердой мозговой оболочки дало почву для предположения, что небольшое количество межклеточной жидкости паренхимы мозга все же может поступать в лимфоидные ткани, смешиваясь с ЦСЖ.

В настоящее время наиболее убедительные доказательства визуализации ГС *in vivo* представлены лишь в экспериментах на мышах [10, 13, 15, 17, 19]. Тем не менее нельзя отрицать, что С. Nicholson и S. Hrabetova [25] внесли большой вклад в разработку наиболее эффективных методов визуализации тока ЦСЖ и интерстициальной жидкости в мозге человека в состоянии сна и бодрствования.

Клинические перспективы открытия новых дренажных систем мозга

С открытием ГС возникают новые методы потенциального воздействия на патологические процессы в головном мозге. Первыми специалистами, которые предположительно стали использовать эти возможности, были мануальные терапевты [26–28]. Появилось такое понятие, как «мануальный лимфатический мэппинг» [29]. Методика базиру-

ется на способности мануальных техник усиливать лимфообращение и дренаж жидкости и метаболитов из головного мозга различными путями, в том числе и через ГС и лимфатическую систему мозга [29].

Избыточное накопление различных веществ в головном мозге может являться патологическим звеном нейродегенеративных заболеваний. Одними из самых актуальных и активно обсуждаемых «патологий накопления» являются болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В результате накопления соответственно бета-амилоида и альфа-синуклеинов происходит нарушение в работе нервной системы с проградентно развивающимся неврологическим дефицитом [30, 31]. Высказывается гипотеза, что важным патогенетическим фактором в развитии этих нейродегенеративных заболеваний является сбой в работе ГС и лимфатической системы мозга [30, 32]. В результате нарушения выведения и разрушения данных соединений и развивается цепь патологических реакций. Стоит также учитывать, что ГС участвует не только в выведении метаболитов, но и в распределении в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [32].

На примере нескольких клинических случаев было доказано, что после серьезных черепно-мозговых травм глимфатический отток серьезно уменьшался [33]. Сниженное выведение медиаторов нейровоспаления могло стать ключевым фактором в накоплении агрегатов тау-белка в поврежденной области и, следовательно, процессов запоминания и хранения информации [34–37].

Еще одним выводом из данной анатомической находки является возможность объяснения одного из факторов риска при данных заболеваниях. Так, в эксперименте установлено, что расстройства сна, как и пребывание под общей анестезией [38], нарушают работу ГС и лимфатической системы головного мозга [39, 40]. Существует мнение, что во время сна активируется ГС [41]. Таким образом, улучшение качества сна, а значит, и лимфоциркуляции, позволит добиться некоторого снижения риска развития нейродегенеративных заболеваний [42]. При использовании комбинации методов диффузионного ионофореза, впервые предложенных С. Nicholson и S. Hrabetova [25], двухфотонной визуализации *in vivo* и электроэнцефалографии для подтверждения состояния сна и бодрствования L. Xie и соавт. [42] продемонстрировали, что изменения в эффективности обмена между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью в бодрствующем и спящем мозге у экспериментальных животных были вызваны значительным расширением внеклеточного пространства во время сна, чтобы способствовать очистке интерстициальных отходов, таких как бета-амилоид. Исходя из этих данных, авторы предположили, что восстановительные свойства сна могут быть связаны с увеличением глимфатического клиренса метаболитических отходов, производимых нервной тканью в бодрствующем мозге.

Помимо методик лечения, открытие ГС и лимфатической системы позволяет во многом понять лимфогенное распространение метастазов в головной мозг [32].

В некоторых исследованиях ставится вопрос о возможностях глимфатического оттока в компенсации внутричерепной гипертензии. В современной неврологии и нейрохирургии господствует доктрина Монро–Келли, в соответствии с которой в ригидной полости черепа находится три компонента: мозг, ЦСЖ и кровь. Все они участ-

Сравнительная характеристика ГС головного мозга, лимфатической системы мозговых оболочек и системы циркуляции ЦСЖ

Показатель	ГС	Лимфатическая система	Система циркуляции ЦСЖ
Первоначальный фильтрат	Интерстициальная (межклеточная) жидкость паренхимы головного мозга [10]	Лимфа – фильтрат интерстициальной жидкости адвентиции сосудов твердой мозговой оболочки [23]	ЦСЖ – фильтрат плазмы крови, вырабатывающийся эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков мозга [6]
Путь оттока фильтрата	Параваккулярный (между пиаальным влагалищем внутри и базальной мембраной астроцитарных ножек снаружи) [10] и периваскулярный (между спирально расположенными базальными мембранами в среднем слое крупных мозговых артерий) [15]	Полноценные лимфатические сосуды, оплетающие сосуды твердой мозговой оболочки [23]	Желудочки, цистерны и наружное субарахноидальное пространство головного мозга, краниальные и периферические нервы [6]
Объемная скорость тока фильтрата	Очень малая. В качестве основной движущей силы рассматривают конвекцию и простую диффузию растворенных в интерстициальной жидкости веществ [50]	Около 1–2 мл/мин. Не отличается от средней величины в лимфатической системе [23]	Около 0,2 – 0,8 мл/мин. Зависит в первую очередь от скорости образования ликвора эпендимоцитами хориоидальных сплетений желудочков мозга [6]

вуют в поддержании постоянного внутричерепного давления (ВЧД). Так, при увеличении одного из компонентов или возникновении какого-либо патологического образования должно происходить компенсаторное уменьшение другого для поддержания ВЧД на нормальном уровне [43, 44]. В первую очередь компенсаторными возможностями обладает ЦСЖ, далее происходит редукция мозгового кровообращения. Считается, что мозг, являясь упругой субстанцией, использует свои буферные свойства в последнюю очередь. Однако, как было сказано выше, интерстициальная жидкость способна к миграции, поэтому можно предположить, что в случае повышения ВЧД этот механизм может являться частью компенсаторной реакции [44, 45]. Данный процесс имеет принципиальное клиническое значение, поскольку может быть задействован в компенсации идиопатической внутричерепной гипертензии [46]. Так, в одной из работ при изучении материала 18 биопсий, выполненных у пациентов с идиопатической гипертензией, установлены астроглиоз с гипертрофированными астроцитами и увеличение экспрессии аквапорина-4, что может указывать на компенсаторную роль ГС [47]. Однако до сих пор не решен вопрос, с какой скоростью будут разви-

ваться компенсаторные изменения, обусловленные миграцией интерстициальной жидкости.

Совсем недавно в области клинической офтальмологии появилось понятие «лимфатическая система зрительного анализатора» – медленный ток интерстициальной жидкости с красителем был обнаружен в стенках артерий сетчатки и сосудов, питающих зрительный нерв. Бельгийские исследователи Р. Wostyn и соавт. [48] считают, что именно локальные нарушения функции ГС могут стать решающим фактором, обуславливающим резкий градиент между внутричерепным и внутриглазным давлением, усугубляющим течение глаукомы. А. Petzold и соавт. [49] предположили, что именно сбой в работе ГС является причиной долгое время считавшегося идиопатическим временного изменения объема сетчатки.

Заключение

В заключение представляем сравнительную характеристику ГС головного мозга, лимфатической системы мозговых оболочек и системы циркуляции ЦСЖ (см. таблицу).

Таким образом, открытие ГС расширяет понимание физиологии головного мозга в норме и при патологии и открывает перспективы для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холл ДЭ. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Кобрин ВИ, Галагудза ММ, Умрюхин АЕ, редакторы. Москва: Логосфера; 2018. [Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Elsevier Science; 2015]
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*. 2015 Jul 16;523(7560):337–41. doi: 10.1038/nature14432. Epub 2015 Jun 1.
3. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015 Jun 29;212(7):991–9. doi: 10.1084/jem.20142290. Epub 2015 Jun 15.
4. Семячкина-Глушкова ОВ. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(6):39–50. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. Lymphatic system in brain tunics: new discoveries in neurophysiology. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2017;(6):39–50. (In Russ.).] doi: 10.20333/2500136-2017-6-39-50
5. Никитюк ДБ, Николенко ВН, Чавва СВ. Анатомия человека: учебник в двух томах. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Nikituk DB, Nikolenko VN, Chava SV. *Anatomiya cheloveka: uchebnik v dvukh tomakh* [Human anatomy: textbook in two volumes]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012.]
6. Добровольский ГФ. Ультраструктура оболочек и параваккулярных структур артерий головного мозга. Москва: Спутник+; 2014. [Dobrovolskii GF. *Ul'trastruktura obolochek i paravazal'nykh struktur arterii golovnogo mozga* [Ultrastructure of membranes and paravascular structures of cerebral arteries]. Moscow: Sputnik+; 2014.]
7. Bakker EN, Bacskaï BJ, Arbel-Ornath M, et al. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar;36(2):181–94. doi: 10.1007/s10571-

- 015-0273-8. Epub 2016 Mar 18.
8. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990 Jun;170:111-23.
9. Bacyinski A, Xu M, Wang W, Hu J. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Front Neuroanat.* 2017 Nov 7;11:101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101. eCollection 2017.
10. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15; 4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
11. Nakada T, Kwee I, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for Neurovascular Coupling and Glymphatic Flow. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18;18(8). pii: E1798. doi: 10.3390/ijms18081798.
12. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist.* 2018 May 1:1073858418775027. doi: 10.1177/1073858418775027. [Epub ahead of print]
13. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, et al. Evidence for a 'Paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 1985 Feb 4;326(1):47-63. doi: 10.1073/pnas.1706942114
14. Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013;3:2582. doi: 10.1038/srep02582.
15. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008 Apr;34(2):131-44. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x. Epub 2008 Jan 16.
16. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018 Mar;135(3):387-407. doi: 10.1007/s00401-018-1812-4. Epub 2018 Feb 10.
17. Szentistivanyi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol.* 1984 Jun;246(6 Pt 2):F835-44.
18. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009 Jan;117(1):1-14. doi: 10.1007/s00401-008-0457-0. Epub 2008 Nov 11.
19. Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K, et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathol.* 2013 Sep;126(3):353-64. doi: 10.1007/s00401-013-1145-2. Epub 2013 Jul 2.
20. Morris AW, Sharp MM, Albargothy NJ, et al. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):725-36. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z. Epub 2016 Mar 14.
21. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2014 Dec 2;11(1):26. doi: 10.1186/2045-8118-11-26. eCollection 2014.
22. Bedussi B, Van der Wel NN, De Vos J, et al. Paravascular channels, cisterns, and the subarachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Apr;37(4):1374-1385. doi: 10.1177/0271678X16655550. Epub 2016 Jan 1.
23. Bower NI, Hogan BM. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. *J Mol Med (Berl).* 2018 May; 96(5):383-390. doi: 10.1007/s00109-018-1634-9. Epub 2018 Apr 2.
24. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017 Feb;18(2):123-131. doi: 10.1038/ni.3666. Epub 2017 Jan 16.
25. Nicholson C, Hrabetova S. Brain Extracellular Space: The Final Frontier of Neuroscience. *Biophys J.* 2017 Nov 21;113(10):2133-2142. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.052. Epub 2017 Jul 26.
26. Liem T. Update zur Drainage des Gehirns und osteopathische Behandlungsansätze. *Osteopat Med.* 2017;18(3):19-25. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(17\)30080-1](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(17)30080-1)
27. Liem T. Osteopathic treatment of the dura. In: Liem T, Tozzi P, Chila A, editors. Fascia in the osteopathic field. Edinburgh: Handspring; 2017. 598 p.
28. Liem T. Treatment Principles. In: Liem T, Heede P, editors. Foundations of morphodynamics in osteopathy. Edinburgh: Handspring; 2017. 720 p.
29. Liem T. Update zur Liquorforschung und Drainage des Gehirns. *Osteopat Med.* 2017; 18(2):22-7. doi: 10.1016/S1615-9071(17)30049-7
30. Ramanan VK, Risacher SL, Nho K, et al. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain.* 2015 Oct;138(Pt 10):3076-88. doi: 10.1093/brain/awv231. Epub 2015 Aug 11.
31. Козин СА, Польшаков ВИ, Мезенцев ЮВ и др. Эналаприлат ингибирует цинкзависимую олигомеризацию металлсвязывающего домена изоформ бета-амилоида и защищает клетки нейробластомы человека от их токсического действия. Молекулярная биология. 2018;52(4):683-91. [Kozin SA, Pol'shakov VI, Mezentsev YuV, et al. Enalaprilat Inhibits Zinc-Dependent Oligomerization of Metal-Binding Domain of Amyloid-beta Isoforms and Protects Human Neuroblastoma Cells from Toxic Action of these Isoforms. *Molekulyarnaya biologiya.* 2018;52(4):683-91 (In Russ.).]
32. Breyman CS. Die lymphatischen Abflusswege von Gehirn und Hypophyse im Mausmodell Inaugural (Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen). 2016.
33. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin J Traumatol.* 2018 Jun; 21(3):137-151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003. Epub 2018 Apr 24.
34. Sundman MH, Hall EE, Chen NK. Examining the relationship between head trauma and neurodegenerative disease: A review of epidemiology, pathology and neuroimaging techniques. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2014 Jan 31;4. pii: 137.
35. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, et al. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jan;84:316-324. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.016. Epub 2017 Aug 30.
36. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2016 Oct 15;272:38-49. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018. Epub 2016 Jul 2.
37. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2016 Sep;132(3):317-38. doi: 10.1007/s00401-016-1606-5. Epub 2016 Aug 13.
38. Gakuba C, Gaberel T, Goursaud S, et al. General Anesthesia Inhibits the Activity of the "Glymphatic System". *Theranostics.* 2018 Jan 1; 8(3):710-722. doi: 10.7150/thno.19154. eCollection 2018.
39. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 24;115(17):4483-4488. doi: 10.1073/pnas.1721694115. Epub 2018 Apr 9.
40. Boespflug EL, Iliff JJ. The Emerging Relationship Between Interstitial Fluid-Cerebrospinal Fluid Exchange, Amyloid- β , and Sleep. *Biol Psychiatry.* 2018 Feb 15;83(4):328-336. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.11.031. Epub 2017 Dec 7.
41. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, Ejma M, Avila-Rodriguez MF, Yarla NS, Tarasov VV, Chubarev VN, Samsonova AN, Barreto GE, Aliev G. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci.* 2018 May 31;12:330. doi: 10.3389/fnins.2018.00330. eCollection 2018.
42. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.

43. Linninger AA, Xu C, Tangen K, Hartung G. Starling forces drive intracranial water exchange during normal and pathological states. *Croat Med J.* 2017;58(6):384-94. doi: 10.3325/cmj.2017.58.384
44. Roth C, Stitz H, Roth C, et al. Craniocervical manual lymphatic drainage and its impact on intracranial pressure — a pilot study. *Eur J Neurol.* 2016 Sep;23(9):1441-6. doi: 10.1111/ene.13055. Epub 2016 May 30.
45. Chikly B, Chikly A. Verbindung von Gehirn und Lymphsystem: neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Therapie. *Osteopat Med.* 2016; 17(4):4-9. doi: 10.1016/s1615-9071(16)30080-6
46. Benveniste H, Liu X, Koundal S, et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2018 Jul 11:1-14. doi: 10.1159/000490349. [Epub ahead of print]
47. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res.* 2016 Aug 1; 1644:161-75. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.024. Epub 2016 May 14.
48. Wostyn P, Van Dam D, De Deyn PP. Intracranial pressure and glaucoma: Is there a new therapeutic perspective on the horizon? *Med Hypotheses.* 2018 Sep;118:98-102. doi: 10.1016/j.mehy.2018.06.026. Epub 2018 Jun 28.
49. Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? *Brain.* 2016 Nov 1;139(11):2816-2819. doi: 10.1093/brain/aww239.
50. Holter KE, Kehlet B, Devor A, Sejnowski TJ, Dale AM, Omholt SW, Ottersen OP, Nagelhus EA, Mardal K-A, Pettersen KH. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Sep 12;114(37):9894-9899. doi: 10.1073/pnas.1706942114. Epub 2017 Aug 28.

Поступила 6.10.2018

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.

Романов Д.В.^{1,2}, Волель Б.А.^{1,2}, Петелин Д.С.^{1,2}¹Кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115552, Москва, Каширское шоссе, 34

Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина)

В обзоре представлена информация о перспективах использования антидепрессанта агомелатина в неврологической практике. Агомелатин обладает уникальным рецепторным профилем, являясь агонистом мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов, а также антагонистом серотониновых рецепторов подтипа 2C. Благодаря этому препарат, помимо антидепрессивного действия, оказывает ряд других эффектов, в том числе противоболевой, противоапатический, противоастенический, прокогнитивный, противотревожный и нормализующий сон, которые имеют большое значение при лечении неврологических заболеваний. Представлены клинические и экспериментальные данные, доказывающие высокую эффективность и безопасность агомелатина при курации больных с постинсультными депрессиями, болезнями Паркинсона, Альцгеймера, Пика, Гентингтона, синдромом хронической усталости и болевыми синдромами.

Ключевые слова: агомелатин (вальдоксан); депрессия; тревога; боль; когнитивные нарушения; инсомния; астения; апатия; неврология.

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

Для ссылки: Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):101–110.

Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine

Romanov D.V.^{1,2}, Volel B.A.^{1,2}, Petelin D.S.^{1,2}¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Mental Health Research Center, Moscow, Russia¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

This review provides information on prospects for using the antidepressant agomelatine in neurological practice. The drug has a unique receptor profile, being a melatonin receptor type 1 and 2 agonist and a serotonin receptor subtype 2C antagonist. Due to this and in addition to antidepressant action, the drug has a number of other effects, such as analgesic, anti-apathetic, anti-asthenic, procognitive, anxiolytic, and sleep-normalizing ones, which are of great importance in the treatment of neurological diseases. There are clinical and experimental data that prove the high efficiency and safety of agomelatine in the follow-up of patients with post-stroke depression, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntington's disease, chronic fatigue syndrome, and pain syndromes.

Keywords: agomelatine (valdoxan); depression; anxiety; pain; cognitive impairment; insomnia; asthenia; apathy; neurology.

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

For reference: Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):101–110.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110

Депрессия при неврологических расстройствах является значимой биомедицинской проблемой, что связано с ее высокой распространенностью, негативным влиянием на качество жизни и прогноз неврологического заболевания [1–5]. Частота депрессии при разных неврологических заболеваниях стабильно превышает 10%, достигая максимума при инсульте (30%), болевых синдромах (36% при боли в спине, 42% при головной боли напряжения) и генетически обусловленных неврологических болезнях (Гентингтона — 30%, Вильсона—Коновалова до 60%) [1, 3, 6, 7].

При этом показано, что наличие коморбидной депрессии приводит к утяжелению ряда неврологических заболеваний в результате снижения активности и мотивации пациентов, при этом играют роль и неустановленные ней-

робиологические механизмы [6]. В частности, сопутствующая депрессия при болезни Паркинсона (БП) способствует ускорению когнитивного снижения [8], при цереброваскулярной болезни — повышению риска инсульта в 2–3 раза [9, 10], при деменции альцгеймеровского типа — существенному увеличению риска смерти [11].

Депрессия и хронические болевые синдромы, наблюдающиеся в неврологической практике (головная боль напряжения, фибромиалгия, боль в спине), также патогенетически связаны и оказывают взаимное негативное влияние. Общими звеньями патогенеза этих состояний являются: нарушение нейрональной пластичности в ЦНС, дефицит экспрессии трофических факторов (в первую очередь мозгового нейротрофического фактора, BDNF), изменение нор-

мального ветвления нейронов, нейровоспаление [12]. Поэтому депрессия значительно ухудшает течение болевых расстройств и приводит к ослаблению ответа на терапию, нарушению повседневного функционирования, большему риску инвалидизации и меньшей приверженности реабилитационным мероприятиям, а само наличие хронической боли выступает в качестве достоверного фактора риска развития гипотимии [13–15].

Кроме того, при БП, болезни Гентингтона, рассеянном склерозе, опухоли лобных долей депрессия может быть первым, продромальным симптомом. Так, при паркинсонизме аффективные расстройства в 12% случаев предшествуют манифестации двигательных проявлений [16].

Депрессия, коморбидная различным формам неврологической патологии, имеет клинические особенности [17]. Так, при сосудистой депрессии важнейшее место в клинической картине занимают ангедония и анергия со снижением или утратой интереса к профессиональной деятельности и бытовым делам, а также когнитивные нарушения с преобладанием замедления психической деятельности (брадифрения) и инертностью психических процессов [18]. Также зачастую отмечаются многочисленные соматоформные и ипохондрические симптомы — боль, головокружение, шум в ушах и т. д. [19].

При постинсультной депрессии наблюдаются симптомы как зависящие, так и не зависящие от локализации поражения. Вне связи с локализацией поражения возникают выраженные утомляемость, слабость, гиперестезия к звукам, нарушения концентрации внимания, эмоциональная лабильность и ипохондрическая тревога [20]. В свою очередь, с локализацией инсульта связан полиморфизм клинических проявлений постинсультной депрессии. При поражении левого полушария ведущим проявлением депрессии у большинства больных (89,7%) является тревожно-апатический аффект. Чаще, чем при других локализациях инсульта, наблюдаются утрата интереса и способности получать удовольствие, идеи виновности, сниженная самооценка, поздняя инсомния, плохой аппетит. При правополушарной локализации процесса ведущим аффектом выступают тревога и тоска. Тревожный аффект сочетается с фобическими симптомами: преобладают страх повторного инсульта, беспокойство за будущее свое и близких людей. В части случаев имеют место сверхценные идеи в отношении к болезни. Чаще, чем при других локализациях инсульта, депрессивные расстройства сочетаются с идеаторными ипохондрическими образованиями, адинамией и анергией, отмечается снижение мотивации к выздоровлению. При поражении ствола головного мозга характерна депрессия с тревожными симптомами (89%) и когнитивными ипохондрическими образованиями (16,4%), патологическими телесными сенсациями.

После черепно-мозговой травмы (ЧМТ) наиболее часто отмечается дисфорическая депрессия с преобладанием тоскливо-злобного аффекта, недовольства окружающими, плаксивости, быстрой истощаемости и нарушений сна по типу трудностей засыпания [17].

При БП наблюдается образование общих симптомов депрессии и неврологического заболевания. В первую очередь это апатия, нарушения сна, моторная и идеаторная заторможенность [8].

Депрессия при рассеянном склерозе обычно носит эндоформный характер с выявлением патологического чувст-

ва вины, депрессивного суточного ритма, агитации. По мере прогрессирования заболевания в структуре депрессии все большее место занимает астения. Наблюдается повышенный суицидальный риск [5].

При болезни Гентингтона чаще всего отмечается депрессия тоскливо-дисфорической структуры, усложняющаяся за счет типичных для неврологической патологии симптомов — раздражительности, расторможенности, возбудимости, расстройств влечения. Наиболее типична депрессия для начального этапа заболевания, в дальнейшем она сменяется нарастающей эйфорией и безразличием [21].

Значительное негативное влияние депрессии не только на качество жизни, но и на течение неврологической патологии, а также разнообразие ее клинических проявлений определяют необходимость и важность своевременного распознавания и лечения аффективных расстройств в неврологии. Так, A.J. Carson и соавт. [22] показали, что у амбулаторных пациентов с неврологическими заболеваниями успешное лечение депрессии приводило к существенному улучшению состояния по всем доменам шкалы SF-36: «общее здоровье», «физическое функционирование», «физическое ролевое функционирование», «боль», «социальное функционирование», «вitalность», «психическое здоровье» и «эмоциональное ролевое функционирование».

В настоящее время при непсихотических формах депрессии в качестве основного используется комбинированный подход, включающий психофармакотерапию и психотерапию [23, 24]. В настоящей статье будет рассмотрена только психофармакотерапия.

При депрессии используются в той или иной степени все классы психотропных препаратов (антипсихотики, нормотимики, транквилизаторы, ноотропы), но терапией первой линии считаются антидепрессанты, которые предпочтительно назначать в виде монотерапии [25]. Дифференцированный подбор антидепрессанта для лечения депрессии при неврологических заболеваниях представляет собой непростую, однако решаемую задачу.

В метаанализе A. Price и соавт. [26] обобщены результаты лечения депрессии при различной неврологической патологии (инсульт, БП, рассеянный склероз и пр.) антидепрессантами, преимущественно трициклическими (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Терапия этими препаратами продемонстрировала высокую эффективность: антидепрессанты достоверно превосходили плацебо в 18 из 20 исследований. Однако авторы подчеркивают, что лечение антидепрессантами сопряжено с рядом проблем переносимости. В частности, ТЦА имеют широкий спектр побочных эффектов: ортостатическая гипотензия, запор, сухость во рту, повышение внутриглазного давления, когнитивное снижение с риском формирования спутанности. Особого упоминания заслуживают типичные для ТЦА проаритмическое действие и снижение порога судорожной готовности, ограничивающие их применение у пожилых пациентов и больных эпилепсией.

Препараты из группы СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), несмотря на декларируемую высокую безопасность, также характеризуются повышенным риском серьезных побочных эффектов. По данным метаанализа J.C. Jakobsen и соавт. [27], прием СИОЗС и СИОЗСиН достоверно повышает частоту таких неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий, как фатальные аритмии, внезапная сердечная смерть и др.¹ (отношение рисков, ОР 1,37; 95% доверительный интервал, ДИ 1,08–1,75; $p=0,009$). При этом противопоказаниями к терапии СИОЗС в неврологической практике служат только острый период после геморрагического инсульта или ЧМТ². Кроме того, есть данные, что в пожилом возрасте прием СИОЗСиН (в первую очередь венлафаксина) повышает риск возникновения синкопальных состояний за счет незначительного прямого влияния на натриевые каналы [28].

Кроме того, у ряда пациентов препараты из группы СИОЗС и СИОЗСиН могут вызывать хотя и неопасные, но субъективно неприятные побочные эффекты, например гастроинтестинальные (изжога, тошнота), а также провокации тревоги, особенно на начальном этапе терапии. По данным метаанализа К. Kostev и соавт. [29], выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты отмечались у 10% пациентов, получавших СИОЗС, тревога и нарушения сна – у 8,6%, а субъективно ощущаемые нарушения сердечного ритма – у 4%. Из-за побочных эффектов, терапию СИОЗСиН преждевременно прекращают около 10% пациентов [30].

Необходимо учитывать и то, что при лечении многих пациентов с неврологическими заболеваниями имеет место полипрагмазия. Нередко используется сразу несколько препаратов для лечения основной неврологической и сопутствующей соматической патологии, например кардиологической (имеются в виду в первую очередь больные старших возрастных групп, получающие комбинированную кардиотропную терапию). Это повышает риск взаимодействия различных препаратов на уровне системы цитохромов печени, что демонстрируют следующие клинически значимые данные. Так, флувоксамин является мощным ингибитором 4 цитохромов – 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, что в результате снижения метаболизма может привести к повышению в крови концентрации (вплоть до токсической) таких препаратов, как бета-блокаторы, теофиллин, нестероидные противовоспалительные препараты, местные анестетики, противоэпилептические препараты, снотворные из группы бензодиазепины и Z-снотворные, антибиотики из группы макролидов и варфарин. Антидепрессант пароксетин за счет ингибирования цитохрома 2D6 способствует повышению в крови уровня многих противоаритмических препаратов, бета-блокаторов и опиатов [31]. Соответственно, актуальным для неврологической практики представляется поиск антидепрессантов, лишенных указанных недостатков и безопасных для соответствующего контингента больных.

Помимо лечения собственно депрессии, пациенты могут нуждаться в психофармакотерапии ряда других синдромов – мишенной депрессии, сопутствующей неврологическим заболеваниям: инсомнии, боли, астении, апатии и т. д. Поэтому в неврологической практике существует отчетливая потребность в препарате, который одновременно с антидепрессивным оказывал бы противоболевое, противостеническое, прокогнитивное действие и обладал прием-

лемым профилем переносимости. Этим требованиям в значительной мере отвечает антидепрессант агомелатин³.

Далее будут рассмотрены данные о фундаментальных механизмах действия агомелатина, а также о его эффективности и безопасности при различных неврологических заболеваниях.

Механизм действия

Агомелатин является атипичным антидепрессантом, механизм действия которого в значительной степени отличается от такового большинства антидепрессантов, связанного с повышением уровня нейромедиаторов в синаптической щели⁴. Терапевтический эффект агомелатина определяется агонизмом в отношении рецепторов мелатонина 1-го и 2-го типа (MT1/MT2) и антагонизмом в отношении рецепторов серотонина 2-го типа, подтипа С (5-HT2C) и, в меньшей степени подтипа В (5-HT2B) [33]. Селективное действие на указанные рецепторы обеспечивает ряд существенных преимуществ агомелатина. Антидепрессивный эффект мелатонинергических соединений реализуется преимущественно за счет действия на MT1/MT2-рецепторы, расположенные в двух структурах головного мозга – в супрахиазматических ядрах гипоталамуса и гиппокампе [34]. Активация MT1/MT2-рецепторов в супрахиазматических ядрах приводит к улучшению ночного сна и коррекции циркадного ритма, нарушения которого, по современным данным, выявляются у большинства пациентов с депрессией.

Стимуляция рецепторов мелатонина в гиппокампе приводит к повышению продукции мозгового нейротрофического фактора (BDNF), что приводит к улучшению процесса нейрогенеза как в самом гиппокампе, так и в лобных долях головного мозга [35]. В настоящее время улучшение нейрогенеза считается одним из важных механизмов антидепрессивного действия большинства препаратов, нормализующих настроение, что верно и в отношении агомелатина [36].

Стимуляция нейрогенеза вызывает не только антидепрессивный, но и прокогнитивный эффект, в первую очередь это касается пространственной памяти и способности ориентироваться в пространстве [37].

Мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов оказывают протективное действие в отношении деменции, главным образом альцгеймеровского типа, за счет нарушения агрегации амилоида [38] и снижения гиперфосфорилирования тау-белков [39]. При развернутой деменции отмечаются уменьшение плотности рецепторов мелатонина и гибель клеток супрахиазматических ядер гипоталамуса, продуцирующих мелатонин. В связи с этим мелатонинергические препараты могут быть предпочтительны при депрессии, ассоциированной с деменцией и когнитивным снижением, особенно сопровождающимися нарушениями суточного ритма с известным феноменом ухудшения состояния в ночные часы за счет нарастания возбуждения и явлений спутанности [33]. Существенным преимуществом мелато-

¹Описанные эффекты, вероятно, обусловлены незначительным, но отчетливым влиянием антидепрессантов на сердечную проводимость.

²Данное противопоказание связано с антиагрегантным действием СИОЗС и СИОЗСиН, реализующимся за счет серотониновых рецепторов на поверхности тромбоцитов.

³Вальдоксан® (Сервье).

⁴Отличие механизма действия агомелатина от препаратов из группы СИОЗС особенно отчетливо проявляется в том, что антидепрессивный эффект агомелатина не сопровождается сколько-нибудь значимым влиянием на 5-HT1A-ауторецепторы, десенситизация которых играет главную роль в восстановлении настроения при терапии СИОЗС [32].

нинергических агентов в данном случае является отсутствие свойственной другим препаратам излишней седации и дополнительного снижения когнитивных функций.

Стимуляция МТ2-рецепторов оказывает также заметное анксиолитическое действие [40], механизм которого в настоящее время изучается.

Было показано также, что активация рецепторов мелатонина приводит к высвобождению бета-эндорфинов в периаквадуктальном сером веществе и активации эндогенной опиатной антиноцицептивной системы, что является одним из возможных механизмов противоболевого действия агомелатина, установленного пока лишь на моделях крыс и мышей [41].

Физиологическая роль 5-HT_{2C}-рецепторов состоит в подавлении высвобождения дофамина и норадреналина во фронтальных долях головного мозга посредством активации ингибирующих ГАМКергических нейронов. Блокада этих рецепторов агомелатином вызывает повышение уровня норадреналина и дофамина в лобных долях, с чем связывают не только антидепрессивный, но и антиастенический и противоапатический клинические эффекты препарата без сопутствующего появления/усиления тревоги [42, 43]. Кроме того, длительное повышение уровня норадреналина в лобных долях способствует развитию противоболевого эффекта, механизм которого аналогичен таковому СИОЗС/СИОЗСН, но без воздействия на обратный захват нейротрансмиттеров [44]⁵. Существуют экспериментальные данные об анксиолитическом эффекте блокады 5-HT_{2C}-рецепторов: у мышей с генетическим дефектом этого типа рецепторов отмечался патологически низкий уровень тревоги, а некоторые агонисты оказывали протривожное действие [45].

Блокада 5-HT_{2B}-рецепторов сопровождается также антидепрессивным и противоболевым действием [46]. Последнее наиболее выражено при головной боли (мигрень и головная боль напряжения) [47].

Кроме того, появляются экспериментальные данные о том, что МТ2 и МТ5-HT_{2C}-рецепторы в гиппокампе и коре больших полушарий образуют физические гетеромеры, которые отвечают на стимуляцию агомелатином, однако малочувствительны к действию агентов, изолированно влияющих на МТ2 или 5-HT_{2C} [48]. Стимуляция гетеромеров приводит к описанному выше повышению уровня норадреналина и дофамина в лобных долях.

Таким образом, агомелатин является атипичным антидепрессантом, эффект которого реализуется благодаря синергии между мелатонин-обусловленной нормализацией суточного ритма, стимуляцией нейрогенеза и повышением уровня катехоламинов в лобных долях вследствие блокады рецепторов серотонина [49]. Исходя из данных рецепторного профиля, предполагают, что агомелатин, помимо антидепрессивного, обладает противоболевым, противоапатическим, противоастеническим, прокогнитивным, противотревожным и нормализующим сон эффектами.

Общая антидепрессивная активность

Существующие данные высокого уровня доказательности позволяют с определенностью утверждать, что агоме-

латин хорошо переносится и при этом является эффективным антидепрессантом. Особого внимания заслуживают две недавно опубликованные работы. В 2013 г. Кокрановское общество доказательной медицины представило результаты метаанализа, посвященного оценке эффективности и переносимости агомелатина по сравнению с другими антидепрессантами. В обзор было включено 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ), общее число пациентов составило 4495 [50]. Было показано, что агомелатин сопоставим по эффективности со всеми используемыми в настоящее время антидепрессантами как при купировании, так и при долговременной противорецидивной терапии депрессии. При этом его переносимость была значительно лучше, чем венлафаксина, и несколько лучше, чем всех препаратов группы СИОЗС. В частности, значительно реже отмечались такие побочные эффекты, как сонливость в течение дня, тошнота, рвота и побочные эффекты со стороны половой сферы.

Данные об эффективности агомелатина находят подтверждение и в более поздней работе А. Cipriani и соавт. [51], которые сравнивали эффективность 21 антидепрессанта по данным 522 исследований, включавших более 116 тыс. пациентов. Агомелатин лидировал как по эффективности (наряду с амитриптилином, эсциталопрамом, миртазапином, пароксетином, венлафаксином и вортиоксетином), так и по переносимости (наряду с циталопрамом, эсциталопрамом, вортиоксетином, флуоксетином и сертралином). В плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что частота побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у получавших агомелатин пациентов оказалась меньше, чем у использовавших плацебо (аналогичный эффект обнаружен только у флуоксетина).

Безопасность

Согласно результатам масштабных исследований, побочные эффекты агомелатина отмечаются нечасто, крайне редко имеют выраженный характер и в целом неопасны. В большинстве случаев регистрировались головная боль, тошнота, головокружение, сухость во рту, учащение стула, сонливость и усиление тревоги. Частота этих симптомов не превышала 15% [52].

Особо следует подчеркнуть безопасность агомелатина при передозировке. Показано, что суточный прием 800–1000 мг препарата не приводит к возникновению жизнеугрожающих побочных эффектов [53]. Характерными симптомами передозировки являются загруженность, головокружение и рвота. Наиболее существенным и требующим мониторинга побочным эффектом агомелатина является повышение уровня печеночных ферментов. По данным отчета Европейского медицинского агентства, повышение уровня трансаминаз >3 раз по сравнению с верхней границей нормы отмечалось у 1,39% пациентов, принимавших 50 мг агомелатина в течение 6 мес, у 1,04% пациентов, получавших 25 мг агомелатина, и 0,72% применявших плацебо. Повышение уровня трансаминаз связано с тем, что агомелатин практически полностью метаболизируется в печени, при этом образуются четыре неактивных метаболита. Меха-

⁵Антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов также является флуоксетин, единственный СИОЗС, показавший в плацебоконтролируемых исследованиях способность предотвращать развитие мигрени, что является серьезным аргументом в пользу противоболевых эффектов блокады этого типа рецепторов.

низ гепатотоксичности агомелатина является идиосинкразическим [54].

У пациентов с выраженным снижением почечного клиренса назначение агомелатина приводит к повышению в крови концентрации не самого препарата, а его метаболитов, не обладающих значимой биологической активностью. Поэтому прием агомелатина при почечной недостаточности разрешен под контролем врача. При поражении печени агомелатин противопоказан — даже легкая форма печеночной недостаточности приводит к значительному увеличению концентрации агомелатина в плазме [54]. Тем не менее в масштабном когортном исследовании ($n=4\,966\,825$), в котором использованы материалы французской страховой базы данных SNIRAM, вероятность развития серьезного повреждения печени на фоне терапии агомелатином достоверно не отличалась от таковой при терапии антидепрессантами из группы СИОЗС и была достоверно ниже, чем при терапии мirtазапином [55].

Агомелатин обладает достаточно благоприятным профилем взаимодействия на уровне цитохромов печени. Препарат не оказывает значимого ингибирующего или стимулирующего влияния ни на один из цитохромов человека [52]. Агомелатин интенсивно метаболизируется в печени преимущественно за счет цитохрома 1A2 (около 90%) и в меньшей степени за счет 2C9 (остальные 10%) [56]. Потому нежелательно назначать агомелатин на фоне терапии мощным ингибитором 1A2 флувоксамином или вскоре после ее прекращения. Кроме того, совместное использование агомелатина с другими субстратами 1A2 может привести к замедлению их метаболизма в связи с конкуренцией за фермент. Наибольший интерес из всех субстратов 1A2 представляют амитриптилин, кломипрамин, клозапин и варфарин, накопление которых может быть потенциально жизнеугрожающим.

Агомелатин не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую и эндокринную систему. Его прием не сопряжен с повышением массы тела, уровня глюкозы в сыроворотке крови и изменениями электрокардиограммы.

Агомелатин не снижает порог судорожной готовности и поэтому практически безопасен при эпилепсии, что выгодно отличает его от большинства антидепрессантов [57].

Эффективность и переносимость

В настоящее время опубликованы результаты двух крупных исследований, в которых оценивается терапия агомелатином в смешанных популяциях пациентов с неврологическими заболеваниями — это российские натуралистические мультицентровые программы КАМЕРТОН [58] и РЕЗОНАНС [59]. В обоих исследованиях была убедительно доказана высокая эффективность и переносимость агомелатина.

В исследование КАМЕРТОН было включено 1398 амбулаторных пациентов с неврологической патологией. Для оценки динамики состояния использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии, а также шкала общего клинического впечатления. На протяжении 6 нед пациенты получали терапию агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь, в первые дни допускался симптоматический прием анксиолитиков с их последующей отменой. Положительный эффект отмечен у 62,4% пациентов, при этом нежелательные реакции (НР) выявлены только у 8,08% пациентов и лишь 0,79% пациен-

тов выбыли из исследования в связи с ними. Также установлена высокая приверженность терапии — 85,5% пациентов выразили желание продолжить терапию после завершения исследования. Влияние агомелатина на сон, боль, когнитивные функции и апатию в данном исследовании не оценивалось.

В исследовании РЕЗОНАНС изучались эффективность и переносимость 6-недельной терапии агомелатином в дозе 25–50 мг на ночь у 277 пациентов в трех группах: 1) с цереброваскулярной патологией; 2) с нейроциркуляторной дистонией; 3) с синдромом хронической боли (головная боль напряжения, боль в спине). Показана высокая эффективность агомелатина в отношении не только депрессии (редукция среднего балла по шкале депрессии Гамильтона за 6 нед с $15,4 \pm 3,8$ до $4,7 \pm 3,2$), но и ряда сопутствующих доменов — качества сна, утомляемости, когнитивного функционирования. В частности, отмечено значимое уменьшение среднего балла по шкале тяжести астении (fatigue severity scale, FSS) с $4,48 \pm 1,15$ до $2,67 \pm 1,55$ ($p < 0,00001$). Высокая эффективность агомелатина при бессоннице в настоящей выборке установлена с помощью лидской шкалы оценки качества сна (Leeds Sleep Questionnaire, LSEQ), при этом наиболее отчетливый эффект зарегистрирован в отношении засыпания. По данным таблиц Шульте, было зафиксировано улучшение умственной работоспособности (динамика результата от $52,0 \pm 20,6$ балла на момент начала терапии до $45,0 \pm 11,7$ балла к окончанию курса лечения; $p < 0,00001$). К ограничениям исследования можно отнести отсутствие данных о противоболевом действии агомелатина.

Постинсультная депрессия

В настоящее время доступно пять небольших исследований, которые посвящены использованию агомелатина при постинсультной депрессии.

В натуралистических исследованиях А.Н. Боголеповой и соавт. [60] ($n=40$) и А.М. Гердт и соавт. ($n=17$) [61] было показано, что терапия агомелатином в течение 3 мес приводит к значительной редукции баллов по шкале депрессии Гамильтона: с 17,8 до 4,4 и с 17,6 до 8,9 соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом не наблюдалось значимых НР.

Особого упоминания заслуживает проспективное исследование с группой контроля, выполненное Д.Р. Хасановой и соавт. [62]. В этом исследовании пациенты после инсульта независимо от наличия у них депрессии были распределены в группу, получающую агомелатин ($n=49$), и в группу контроля ($n=50$). Установлено, что в основной группе процесс реабилитации и восстановления утраченных функций происходил достоверно быстрее, чем в группе контроля. К концу 26-й недели балл по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной ($2,6 \pm 0,4$ против $1,7 \pm 0,4$; $p < 0,05$). Также использование агомелатина имеет протективную силу в отношении постинсультной депрессии: при равных показателях по шкале депрессии Гамильтона на момент начала исследования к 6-му месяцу терапии средний балл в основной группе составлял 10, а в контрольной — 16 ($p < 0,05$).

В работе В.В. Кузнецова [63] у 30 пациентов, получавших агомелатин в течение 2 мес в позднем постинсультном

периоде, отмечены не только уменьшение выраженности депрессии, но и улучшение кровоснабжения, а также гармонизация показателей электроэнцефалограммы. При этом эффективность агомелатина была выше при правосторонней локализации инсульта.

Агомелатин оказывает не только антидепрессивное, но и отчетливое противотревожное действие у пациентов на раннем восстановительном этапе после инсульта. Так, в исследовании А.Н. Артемова и соавт. [64] на протяжении 21 дня сравнивались две группы пациентов после инсульта: группа только стандартной терапии (n=18) и группа стандартной терапии в комбинации с агомелатином (n=22). Было показано, что у пациентов, получавших агомелатин, редуцировались не только показатели депрессии по шкале Бека (с 25,7 до 15,6 балла) и тревоги по шкале Спилбергера, но и в равной мере показатели личностной (с 53,8 до 40,6 балла) и реактивной (с 49,6 до 36,4 балла) тревоги ($p<0,05$ во всех случаях). Различия в группе контроля были статистически недостоверны.

Депрессии при БП

В литературе представлены четыре исследования с открытым дизайном, посвященные эффективности агомелатина при БП [65–68]. В первом из них описан опыт лечения 3 пациентов [65], в последующих работах наблюдали 18, 20 и 40 пациентов [66–68]. Показано достоверное влияние агомелатина на выраженность депрессии. Так, А. Avila и соавт. [65] отметили уменьшение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона с 21,33 до 15,0 за 6 нед терапии и до 12,33 за 24 нед ($p<0,0005$). А.В. Густов и соавт. [67] за 2 мес терапии агомелатином выявили редукцию среднего балла по шкале депрессии Бека с $16,1\pm 5,2$ до $9,3\pm 3,6$ ($p=0,0002$). В.Л. Голубев и соавт. [68] указали на уменьшение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона за 4 нед лечения агомелатином с 12,27 до 8,91 ($p<0,001$). Отметим, что значительные различия среднего балла по шкале Гамильтона в исследованиях А. Avila и соавт. и В.Л. Голубева и соавт. связаны с тем, что в первом случае включали только пациентов с клинически верифицированным диагнозом депрессии, а во втором — осуществляли сплошной набор всех пациентов с БП, у большинства из которых была депрессия легкой степени.

Особенно интересным представляется благоприятное влияние агомелатина на цикл сон — бодрствование при БП. Так, А. Avila и соавт. [65] наблюдали у пациентов не только улучшение качества ночного сна, но и снижение сонливости в течение дня, а также уменьшение выраженности периферических движений конечностями во время сна и сопутствующего числа пробуждений, что было установлено при полисомнографии ($p<0,005$ для каждого параметра). Еще одним важным эффектом длительной терапии агомелатином в этом исследовании было существенное улучшение моторных симптомов БП: редукция среднего балла моторных симптомов по шкале UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, позволяет оценить тяжесть БП в динамике) с 19,92 до 9,52 ($p<0,0005$). Полученные результаты закономерно связывают с блокадой 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов, приводящей к повышению уровня дофамина и норадреналина в ЦНС.

Апатия при нейродегенеративных заболеваниях

Агомелатин является единственным антидепрессантом, обладающим доказанной активностью в отношении апатии⁶ при тяжелой органической патологии ЦНС [69]. Его противоапатическое действие было установлено в двух исследованиях высокого уровня доказательности — на модели лобно-височной деменции [70] и болезни Альцгеймера (БА) [71].

В работе D. Karaiskos и соавт. [71] было изучено действие агомелатина на апатию у пациентов с БА, которые ранее получали терапию препаратами из группы СИОЗС или СИОЗСиН. После лечения в течение 4 мес не выявлено достоверного изменения выраженности депрессии (по шкале Гамильтона), однако по субшкале апатии нейропсихиатрического опросника апатия значительно уменьшилась — с $25,3\pm 5,9$ балла на момент назначения агомелатина до $15,5\pm 4,3$ балла на 4-м месяце терапии ($p<0,05$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании I. Callegari и соавт. [70] сравнивалось противоапатическое действие агомелатина в дозе 50 мг и мелатонина в дозе 10 мг на модели фронтотемпоральной деменции. После 9 нед лечения агомелатином было достигнуто значительное уменьшение выраженности апатии по шкале AES-C (Apathy Evaluation Scale) — с $50,6\pm 2,4$ до $42,7\pm 2,4$ ($p=0,006$), в то время как терапия мелатонином не оказывала достоверного влияния на апатию. Использование мелатонина в качестве препарата сравнения позволяет сделать выводы о механизме противоапатического действия агомелатина. По мнению авторов, он связан с описанным выше повышением уровня норадреналина и дофамина в лобных долях за счет антагонизма к 5-HT_{2C}-рецепторам.

Астения/синдром хронической усталости

Противоастеническое действие на модели синдрома хронической усталости показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании M. Pardini и соавт. [72]. Авторы сравнивали действие агомелатина (25 мг) и мелатонина (10 мг) у 62 пациентов с синдромом хронической усталости, получавших лечение на протяжении 12 нед. Агомелатин в противоположность мелатонину продемонстрировал выраженный эффект в отношении как субъективного восприятия усталости, так и качества жизни. Полученные результаты позволяют предположить, что противоастеническое действие агомелатина также связано с антагонизмом к 5-HT_{2C}-рецепторам.

Нарушения цикла сон — бодрствование

Данные о значительном улучшении ночного сна под влиянием агомелатина представлены в большинстве работ, включенных в настоящий обзор. В частности, показано существенное улучшение сна в исследовательских программах КАМЕРТОН [58] и РЕЗОНАНС [59], при лобно-височной деменции [68], после инсульта [60] и при БП [65, 66]. Кроме того, агомелатин считается перспективным препаратом для терапии нарушений засыпания на фоне выраженного когнитивного снижения или развернутой деменции. Однако данные об эффективности агомелатина у таких па-

⁶В данном случае речь идет об апатии как о проявлении органического поражения ЦНС, не имеющего прямой связи с аффективной патологией.

циентов ограничены описаниями отдельных клинических случаев. В частности, V. Altinyazar и N. Kiylioglu [73] обсуждают существенное улучшение состояния пациентки с БА и стойкой инсомнией после курсового лечения агомелатином в дозе 25 мг на ночь.

В. О'Neil и соавт. [74] описали пациента, у которого после тяжелой ЧМТ, осложнившейся субарахноидальным кровоизлиянием, возникли выраженные нарушения цикла сон — бодрствование: периодическая бессонница сменялась выраженной дневной сонливостью. Описанные периоды длились несколько дней и чередовались с непродолжительными промежутками нормального суточного ритма. Конвенциональные гипнотики (бензодиазепины, зопиклон) и антидепрессант (тразодон) оказались неэффективны, в то время как назначение агомелатина в дозе 25 мг на ночь в течение нескольких недель привело к полной нормализации цикла сон — бодрствование.

Болевые синдромы

Эффективность агомелатина в терапии мигрени была показана в трех работах. Г.Р. Табеева и соавт. [75] у 20 пациентов, получавших агомелатин в дозе 25 мг на ночь, отметили существенное уменьшение частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени. R. Guglielmo и соавт. [47] сообщили о двух случаях успешного лечения пациентов с мигренью агомелатином в дозе 50 мг на ночь (один пациент с коморбидной депрессией и ремиссией на фоне терапии, второй без сопутствующей аффективной патологии). В последнем из опубликованных исследований установлена высокая профилактическая активность агомелатина у 6 пациенток с мигренью, у которых предшествующая терапия amitriptилином, топираматом, венлафаксином и сертралином была неэффективна [76].

Примечательно, что во всех трех работах основной акцент сделан на ритмологических аспектах мигрени и мелатонинергических эффектах агомелатина. При этом авторы не обсуждают роль в развитии антимигренозного эффекта антагонизма рецепторов серотонина. Так, по данным РКИ, единственным антидепрессантом, эффективным в отношении профилактики мигрени, является СИОЗС флуоксетин, который, как и агомелатин, является антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов [77].

Эффективность агомелатина при фибромиалгии изучалась в двух открытых натуралистических исследованиях. Е.Р. Calandre и соавт. [78] наблюдали 23 пациентов с коморбидной депрессией и фибромиалгией, у 11 (47,6%) из которых терапия агомелатином (25–50 мг на ночь) в течение 12 нед дала позитивные результаты. А. Bruno и соавт. [79] у 15 пациенток установили значительное уменьшение выраженности боли, тревоги и депрессии после 12 нед терапии агомелатином в дозе 25 мг на ночь. При этом в обоих исследовани-

ях, в отличие от большинства других работ, посвященных агомелатину, не выявлено влияния препарата на ночной сон.

Хотя в настоящее время не опубликовано ни одной клинической работы, посвященной эффективности агомелатина при полиневропатии, нельзя не отметить данные экспериментальных работ. Т.Н. Aydin и соавт. [44] изучали эффективность агомелатина при диабетической полиневропатии у мышей. Агомелатин оказывал отчетливое анальгезирующее действие, при этом не отмечалось влияния на сопутствующие показатели тяжести сахарного диабета (полидипсия, полиурия, гиперфагия). При этом эффект агомелатина нивелировался при сопутствующем назначении ингибиторов синтеза норадреналина, неселективных альфа- или бета-адреноблокаторов. В связи с этим автор предполагает, что антиноцицептивный эффект агомелатина реализуется за счет дезингибирования высвобождения норадреналина в лобных долях.

В последней работе на эту тему, выполненной на модели мышей, было показано, что добавление агомелатина к терапии габапентином способствует усилению терапевтического ответа. При этом, как и в работе Т.Н. Aydin, выявлено, что данный эффект агомелатина реализуется посредством описанных выше 5-HT_{2C}-рецепторов, а конечным звеном данной цепи является активация α_2 - и β_2 -адренорецепторов [80].

Таким образом, хотя представленные данные носят предварительный характер, они свидетельствуют о возможности использования агомелатина при полиневропатии.

Болезнь Гентингтона

Экспериментальные данные указывают на то, что агомелатин может использоваться при болезни Гентингтона [81]. На модели мышей с искусственно вызванной болезнью Гентингтона назначение агомелатина приводило к значительному улучшению ряда показателей: локомоции и моторной координации, увеличению массы тела, а также объема оперативной памяти.

Заключение

Представленные данные позволяют утверждать, что агомелатин обладает не только выраженным антидепрессивным, но и противоболевым, противоапатическим, противоастеническим, прокогнитивным, нормализующим сон и противотревожным эффектами, обладает уникальным рецепторным профилем, обеспечивающим высокую эффективность и безопасность терапии. При ряде неврологических состояний агомелатин благодаря мультимодальному действию и высокой безопасности является предпочтительным либо перспективным препаратом. Необходимы более масштабные и доказательные исследования, в первую очередь РКИ, которые позволят более точно определить место агомелатина в неврологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanner AM, editor. Depression in Neurologic Disorders: Diagnosis and Management. Wiley-Blackwell; 2012.
2. Вознесенская ТГ. Депрессии в неврологической практике. Трудный пациент. 2003;1(2):26–30. [Voznesenskaya TG. Depressions in neurologic practice. *Trudnyi patsient*. 2003;1(2): 26–30 (In Russ.)].
3. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(5):55–9. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Depressions in neurologic practice: prevalence, diagnosis, standards of treatment and new opportunities of
- pharmacotherapy. *Meditinskii sovet*. 2015;(5):55–9. (In Russ.)].
4. Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(10):55–6. [Damulin IV. Peculiarities of depressions in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*.

- 2005;(10):55-6. (In Russ.)).
5. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. Медицинский совет. 2018;(1):38-45. [Romanov DV, Petelin DS, Volel' BA. Depressions in neurological practice. *Meditsinskii sovet*. 2018;(1):38-45. (In Russ.)].
 6. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76 Suppl 1:i48-52. doi: 10.1136/jnnp.2004.060426
 7. Rickards H. Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 May; 19(3):294-8. doi: 10.1097/01.yco.0000218601.17722.5b
 8. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. Док-тор.ру. 2013;(5):50-4. [Yakhno NN, Nodel' MR. Peculiarities of depressions in Parkinson's disease. *Doktor.ru*. 2013;(5):50-4. (In Russ.)].
 9. Williams L. Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol*. 2005 Dec;25(4): 396-409.
 10. Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):903-8.
 11. Lara E, Haro JM, Tang MX, et al. Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:163-70. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.057. Epub 2016 May 27.
 12. Sheng J, Liu S, Wang Y. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*. 2017, Article ID 9724371, 10 pages. doi: 10.1155/2017/9724371
 13. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Дисфункциональный механизм хронической боли. Российский журнал боли. 2014;(1):23-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Dysfunctional mechanism of chronic pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(1):23-4. (In Russ.)].
 14. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0165316. doi: 10.1371/journal.pone.0165316. eCollection 2016.
 15. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*. 1992 Jul;50(1):5-13.
 16. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. Москва: МЕДпресс Информ; 2004. 416 с. [Golubev VL, Levin YaI, Vein AM. *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and Parkinson's syndrome]. Moscow: MEDpress Inform; 2004. 416 p.]
 17. Смулевич АБ, Романов ДВ, Дамулин ИВ. Дифференциальная диагностика психических расстройств в неврологической практике. Психические расстройства в общей медицине. 2018; 2: 4-10 [Smulevich AB, Romanov DV, Damulin IV. Differential diagnosis of mental disorders in neurologic practice. *Psihicheskie raastroistva v obshchey medicine*. 2018; 2: 4-10 (In Russ.)].
 18. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2):99-103.
 19. Захаров ВВ. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; (3):4-11. [Zakharov VV. Depressions in vascular diseases of brain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;(3):4-11. (In Russ.)].
 20. Савина МА. Постинсультная депрессия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(7):67-76. [Savina MA. Post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(7):67-76. (In Russ.)].
 21. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet*. 1993 Apr; 30(4):289-92.
 22. Carson AJ, Postma K, Stone J, et al. The outcome of depressive disorders in neurology patients: a prospective cohort study *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):893-6. doi: 10.1136/jnnp.74.7.893
 23. American Psychiatric Association. Major depressive disorder: practice guideline. APA guidelines; 2010.
 24. National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE guideline; 2016.
 25. Cleare A, Pariante C, Young A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):459-525. doi: 10.1177/0269881115581093. Epub 2015 May 12.
 26. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Aug; 82(8):914-23. doi: 10.1136/jnnp.2010.230862. Epub 2011 May 10.
 27. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017 Feb 8;17(1):58. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2.
 28. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Pub; 2010. 437 p.
 29. Kostev K, Rex J, Eith T, Heilmaier C. Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *Ger Med Sci*. 2014 Oct 16;12:Doc15. doi: 10.3205/000200. eCollection 2014.
 30. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1825-37.
 31. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002 Feb;3(1):13-37.
 32. Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT1A receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 2004 Sep;47(4):515-26.
 33. Fornaro M, Prestia D, Colicchio A, et al. A Systematic, Updated Review on the Antidepressant Agomelatine Focusing on its Melatonergic Modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Sep;8(3): 287-304. doi: 10.2174/157015910792246227.
 34. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2013 Jun 13;14(6):12458-83. doi: 10.3390/ijms140612458.
 35. Emet M, Ozcan H, Ozel L, et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2):135-41. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267.
 36. Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? *Biochem Pharmacol*. 2017 Oct 1;141:86-99. doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.005. Epub 2017 Aug 8.
 37. Larson J, Jessen RE, Uz T, et al. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 23;393(1):23-6. Epub 2005 Oct 3.
 38. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci*. 1997 Mar 1;17(5):1683-90.
 39. Wang XC, Zhang J, Yu X, et al. Prevention of isoproterenol-induced tau hyperphosphorylation by melatonin in the rat. *Sheng Li Xue Bao*. 2005 Feb 25;57(1):7-12.
 40. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Jan;39(1):6-21. doi: 10.1503/jpn.130009.
 41. Yu C, Wu G, Xu S, et al. Effect of melatonin on release of beta-endorphin, norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *Yao Xue Xue Bao*. 2001 Jan;36(1):5-9.
 42. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):954-64. Epub 2003 May 15.
 43. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, et al. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Dec;26(12):625-30. Epub 2005 Nov 2.
 44. Aydin TH, Can ÖD, Demir Özkay Ü, et al. Effect of subacute agomelatine treatment on painful diabetic neuropathy: involvement of catecholaminergic mechanisms. *Fundam Clin*

- Pharmacol.* 2016 Dec;30(6):549-567. doi: 10.1111/fcp.12224. Epub 2016 Oct 5.
45. De Berardis D, Acciavatti T, di Iorio G, et al. The melatonergic system: Effects on sleep and implications for the treatment of psychiatric disorders. *ChronoPhysiol Ther.* 2011;(1): 59-67. doi: 10.2147/CPT.S16972
46. Poissonnet G, Parmentier JG, Boutin JA, et al. The emergence of selective 5-HT 2B antagonists structures, activities and potential therapeutic applications. *Mini Rev Med Chem.* 2004 Mar;4(3):325-30.
47. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, et al. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol.* 2013 Mar-Apr;36(2):65-7. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182800271.
48. Kamal M, Gbahou F, Guillaume J, et al. Convergence of melatonin and 5-HT signaling at MT2/5-HT2C receptor heteromers. *J Biol Chem.* 2015 May 1;290(18):11537-46. doi: 10.1074/jbc.M114.559542. Epub 2015 Mar 13.
49. Tardito D, Molteni R, Popoli M, et al. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22 Suppl 3:S482-6. Epub 2012 Aug 4.
50. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressant agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
51. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
52. Howland R. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:563-76. Epub 2009 Nov 16.
53. Wong A, Lee C, Lee J. Agomelatine overdose and related toxicity. *Toxicology Communications.* 2018 Jan;2(1):62-5. doi: 10.1080/24734306.2018.1503850
54. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry.* 2015 Apr 21;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7. eCollection 2015.
55. Biliotti de Gage S, Colin C, Le Tri T, et al. Hepatotoxicity of agomelatine and other antidepressants versus selective serotonin reuptake inhibitors. Programme of the 30th ECNP Congress. Paris; 2017. P.2.e.007
56. Dubocovich ML. Drug evaluation: Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006 Jul;7(7):670-80.
57. Vimala P, Bhutada P, Patel F. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses.* 2014 Jan; 82(1):105-10. doi: 10.1016/j.mehy.2013.11.017. Epub 2013 Nov 21.
58. Яхно НН, Вознесенская ТГ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал.* 2012;17(1): 43-9. [Yakhno NN, Voznesenskaya TG. Effectiveness and tolerability of agomelatine in treatment of mild and moderate depressions in nerillogical practice (results of Russian multicenter study «Camertone»). *Nevrologicheskii zhurnal.* 2012;17(1):43-9. (In Russ.)].
59. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натурлистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):47-51. [Vorobieva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(9):47-51. (In Russ.)].
60. Боголепова АМ, Чуканова ЕИ, Смирнова КВ и др. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(4):42-6. [Bogolepova AM, Chukanova EI, Smirnova KV, et al. The experience of the use of valdoxan in the therapy of post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(4): 42-6. (In Russ.)].
61. Гердт АМ, Губарева ЕА, Крамарчук МВ и др. Эффективность и безопасность препарата Вальдоксан у пациентов с постинсультной депрессией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2011;(6):22-6. [Gerd AM, Gubareva EA, Kramarchuk MV, et al. Effectiveness and safety of the drug Valdoxane in patients with post-stroke depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2011;(6):22-6. (In Russ.)].
62. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Сафиуллина АА. Эффективность вальдоксана в профилактике и лечении постинсультной депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(3):48-53. [Khasanova DR, Zhitkova YuV, Safiullina AA. Efficacy of valdoxan in the prevention and treatment of post-stroke depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(3):48-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-403
63. Kusnetsov VV. Melatonergic Antidepressant in Post-Stroke Depression. *Therapy Advances in Aging Research.* 2018;(7):29-38. doi: 10.4236/aar.2018.72003
64. Артемов АН, Василенко ИВ, Триф ЮВ и др. Опыт применения Вальдоксана при лечении тревожно-депрессивных расстройств у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011;(1):42-5. [Artemov AN, Vasilenko IV, Trif YuV, et al. The experience of the use of Valdoxan in the treatment of anxiety-depressive disorders in post-stroke patients in the early recovery period. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine.* 2011;(1):42-5. (In Russ.)].
65. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Dec;35(6):719-23. doi: 10.1097/JCP.0000000000000404.
66. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine treatment of major depressive disorder in parkinson's disease: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013 Fall;25(4): 343-5. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12110286.
67. Густов АВ, Александрова ЕА, Паршина ЕВ и др. Оптимизация подхода к терапии психоэмоциональных нарушений и диссомнии при болезни Паркинсона. *Психические расстройства в общей медицине.* 2015;(2-3):54-8. [Gustov AV, Aleksandrova EA, Parshina EV, et al. Optimization approach to therapy and psycho-emotional disorders and dyssomnia in Parkinson's disease. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine.* 2015;(2-3): 54-8. (In Russ.)].
68. Голубев ВЛ, Пилипович АА, Гойтемирова ПУ. Депрессия и нарушения сна при болезни Паркинсона: роль Вальдоксана в их коррекции. *Психические расстройства в общей медицине.* 2014;(1):51-5. [Golubev VL, Pilipovich AA, Goitemirova PU. Depression and sleep disorders in Parkinson's Disease: role of valdoxan in treatment. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine.* 2014;(1):51-5. (In Russ.)].
69. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in Dementia: Systematic Review of Recent Evidence on Pharmacological Treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Nov;18(11):103.
70. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis.* 2016;16 (5-6):352-6. doi: 10.1159/000445873. Epub 2016 May 27.
71. Karaiskos D, Pappa E, Katirtzoglu E. Agomelatine for treating apathy in alzheimer's disease. *European Psychiatry.* 2014;29(1):1. doi: 10.1016/S0924-9338(14)78444-5
72. Pardini M, Cordano C, Benassi F, et al. Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Jun; 24(6):939-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.010. Epub 2014 Feb 25.
73. Altinyazar V, Kiylioglu N. Insomnia and dementia: is agomelatine treatment helpful? Case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016 Aug;6(4):263-8. doi: 10.1177/2045125316646064. Epub 2016 May 16.
74. O'Neill B, Gardani M, Findlay G, et al. Challenging behaviour and sleep cycle disorder following brain injury: a preliminary response to agomelatine treatment. *Brain Inj.* 2014;28(3): 378-81. doi: 10.3109/02699052.2013.865264. Epub 2013 Dec 30.

75. Табеева ГР, Сергеев АВ, Громова СА. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом 5-HT2c-рецепторов — агомелатином (вальдоксан). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(9):32-6. [Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c-receptor antagonist agomelatine (valdoxan). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):32-6. (In Russ.)].
76. Plasencia-Garcia BO, Romero-Guillena SL, Quiros-Lopez A, et al. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Aug;5(4):243-5. doi: 10.1177/2045125315584869.
77. D'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999 Nov-Dec;39(10):716-9.
78. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, et al. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: An uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Mar;47(2):67-72. doi: 10.1055/s-0033-1363659. Epub 2014 Feb 18.
79. Bruno A, Mico U, Lorusso S, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: A 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):507-11. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829057ae.
80. M'Dahoma S, Poitevin M, Dabala E. α_2 - and β_2 -Adrenoreceptor-Mediated Efficacy of the Atypical Antidepressant Agomelatine Combined With Gabapentin to Suppress Allodynia in Neuropathic Rats With Ligated Infraorbital or Sciatic Nerve. *Front Pharmacol*. 2018 Jun 7;9:587. doi: 10.3389/fphar.2018.00587. eCollection 2018.
81. Gupta S, Sharma B. Pharmacological benefits of agomelatine and vanillin in experimental model of Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Jul;122:122-35. doi: 10.1016/j.pbb.2014.03.022. Epub 2014 Apr 3.

Поступила 25.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». 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., Машкович К.А.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Лицевая агнозия в клинике поражений головного мозга

Нарушения лицевого гнозиса (прозопагнозии) служат одной из причин ограничений жизнедеятельности у больных с очаговыми сосудистыми, воспалительными, травматическими и опухолевыми повреждениями головного мозга, однако клиническое значение этих нарушений в неврологической практике часто недооценивается.

В обзоре кратко излагаются современные представления о нейрофизиологических основах лицевого гнозиса и его нейроанатомических коррелятах. Обсуждаются клинические варианты прозопагнозии, особенности neuropsychological диагностики и принятые подходы к реабилитации больных. Отмечается важность создания стандартизированных методик диагностики расстройств лицевого гнозиса для улучшения выявления прозопагнозии при очаговых поражениях головного мозга.

Ключевые слова: зрительная агнозия; прозопагнозия; поражение головного мозга; реабилитация.

Контакты: Ксения Александровна Машкович; griks@yandex.ru

Для ссылки: Григорьева ВН, Машкович КА. Лицевая агнозия в клинике поражений головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):111–115.

Facial agnosia in the clinical presentations of brain lesions

Grigoryeva V.N., Mashkovich K.A.

*Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603005*

Facial agnosia (prosopagnosia) is one of the causes of limitations in the life of patients with focal vascular, inflammatory, traumatic, and tumor lesions of the brain; however, the clinical significance of these lesions in neurological practice is often underestimated.

The review briefly presents the current understanding of the neurophysiological basis of facial gnosis and its neuroanatomic correlates. It discusses the clinical variants of prosopagnosia, the features of neuropsychological diagnosis, and adopted approaches to patient rehabilitation. It also highlights the importance of developing standardized methods for facial agnosia to improve the detection of prosopagnosia in focal brain lesions.

Keywords: visual agnosia; prosopagnosia; brain lesion; rehabilitation.

Contact: Ksenia Aleksandrovna Mashkovich; griks@yandex.ru

For reference: Grigoryeva VN, Mashkovich KA. Facial agnosia in the clinical presentations of brain lesions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):111–115.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-111-115

Определение и проявления прозопагнозии

Лицевая агнозия (прозопагнозия) — нарушение способности узнавать знакомые лица при сохранности элементарных зрительных функций (острота и поля зрения, чувствительность к пространственному контрасту, цветовое зрение), возможности узнавать человека по голосу, фигуре или походке и при отсутствии общего нарушения памяти или речи [1–5]. Если же способность узнавать лица была утрачена в результате снижения зрения или памяти, то заболевание обозначают как нарушение узнавания лиц, а не как прозопагнозию [3].

Лицевая агнозия приводит к затруднению межличностных взаимодействий, существенно ограничивает жизнедеятельность больных, но на практике часто недооценивается врачами, что и определяет актуальность обсуждения этой проблемы [6].

Пациент с прозопагнозией понимает, что перед ним именно лицо человека, а не иной предмет, но не может сказать, видел ли он его раньше и чье именно это лицо.

Он может пройти мимо близких родственников, как если бы это были чужие люди [6]. Чтобы узнать человека, больной с прозопагнозией ориентируется на такие подсказки, как прическа, походка или голос, а в случае изменения этих признаков (например, при смене прически) допускает ошибки [3]. Возможность распознавать эмоции по лицу человека у больного с прозопагнозией может сохраняться [7].

Варианты прозопагнозии

Различают врожденную и приобретенную прозопагнозию. *Врожденная прозопагнозия* предположительно имеет генетические основы [4]. Она выражается в утрате способности распознавать лица при отсутствии структурных изменений головного мозга [3]. *Приобретенная прозопагнозия* развивается вследствие повреждения головного мозга — диффузного (дегенеративное заболевание) или очагового (травма, инсульт, опухоль, энцефалит, резекция височной доли) [3].

В зависимости от гипотетического уровня нарушения процесса узнавания выделяют апперцептивный и ассоциативный варианты прозопагнозии [3]. *Апперцептивный вариант* клинически проявляется утратой способности различать лица. Его происхождение связывают с дефектом кодирования зрительной информации об отличительных признаках лица при восприятии [3]. *Ассоциативный (амнестический) вариант* характеризуется нарушением узнавания ранее знакомых лиц при сохранении способности кодировать информацию о чертах лица и дифференцировать разные лица. Природу этого расстройства объясняют нарушением соотношения воспринятой зрительной информации о лице со следами памяти. Названные варианты имеют разные нейрональные основы [3]. Тем не менее такое разделение прозопагнозии относительно: больные с ассоциативным вариантом могут иметь легкие нарушения процесса восприятия черт лица, а больные с апперцептивным вариантом — допускать некоторые ошибки в тестах на узнавание лиц.

Механизм развития

Механизм прозопагнозии обсуждается с позиций когнитивных и нейрофизиологических моделей узнавания лиц.

Когнитивные модели акцентируют внимание на том, что процесс восприятия и узнавания лиц отличается от узнавания объектов иного рода тем, что он требует более тонкой дискриминации зрительных стимулов [3]. Кроме того, с возрастом человек начинает запоминать лицо каждого из новых знакомых как единое целое, постепенно расширяя «окно внимания» на все большее количество деталей. Способность людей распознавать лица других людей «с первого взгляда» объясняется специфическим механизмом восприятия, обозначаемым как «целостная (холистическая) обработка», или «конфигурирование», и включающим два аспекта: 1) восприятие и анализ индивидуальных черт лица (*featural processing*); 2) восприятие и оценку расстояния между отдельными частями лица (*spacing processing*) [8]. Глаза, рот и нос считаются наиболее важными признаками (признаки «первого порядка») для идентификации конкретного лица. Например, человека можно узнать лишь по форме глаз [4, 9]. Однако поскольку общая структура лиц у всех людей одинакова (глаза находятся над носом, а нос — над ртом), то для узнавания имеет значение также расстояние между частями лица (признаки «второго порядка») [10]. Интеграция информации о признаках «первого» и «второго» порядка и лежит, как полагают, в основе необходимой для узнавания лиц «целостной обработки» [4].

Восприятие и узнавание индивидуальных признаков лица (например, глаз знакомого человека) облегчается, если этот признак включен в общую конфигурацию лица данного человека, а не обособлен от него [9]. Как отметил R.K. Yin еще в 1969 г., поворот изображения лица на 180°, т. е. «вверх ногами» (инверсия), нарушает привычный механизм «целостной обработки» лица и приводит к значительным трудностям в его узнавании. Это называется «эффектом инвертированного лица» (*face inversion effect*) [8]. Лица труднее, чем другие объекты, распознаются при инверсии. Это наблюдение считается доказательством существования особого механизма восприятия лиц [11].

К развитию прозопагнозии могут привести нарушения всех перечисленных выше процессов: различения тон-

ких деталей лица, кодирования пространственных взаимоотношений между частями лица и восприятия лица как единого целого [8].

Узнавание знакомого лица определяется не только процессами восприятия черт и анализа расстояния между ними, но и сохранением полученных данных в памяти. Согласно модели V. Bruce и A. Young, после восприятия (перцепции) и кодирования информации о структурных особенностях увиденного лица эта информация сопоставляется с той, которая хранится в памяти человека, чему соответствует плохо осознаваемое внеконтекстуальное ощущение «знакомости»/«незнакомости» лица [12]. Затем происходит «вспоминание контекста», и из памяти воспроизводятся биографические сведения и имя человека, которому принадлежит увиденное лицо. В отличие от узнавания на основе «чувства знакомости», узнавание путем «вспоминания контекста» частично контролируется сознанием, что сближает этот процесс с активным, регулируемым лобными долями произвольным воспроизведением информации (*recalled memory*) [13].

С позиций когнитивных моделей лицевой гнозис является многокомпонентным процессом, сопряженным со зрительным восприятием формы и черт лица, анализом пространственных взаимоотношений между ними, произвольным вниманием, работой памяти, категоризацией лиц, называнием имени увиденного человека.

Нейрофизиологические модели узнавания лиц основаны на роли различных отделов головного мозга в обеспечении гнозиса. Нейрональной основой узнавания лиц признана активность многих областей головного мозга, хотя степень их участия различна. Наибольшее значение придается активности височно-теменно-затылочных отделов правого полушария [2]. При виде лица основной поток зрительной информации поступает от клеток сетчатки по зрительным проводящим путям через латеральное коленчатое тело в первичную зрительную кору затылочной доли, называемую также стриарной (из-за полосатого вида на срезах мозга), или областью VI [14]. Из стриарной коры импульсы после обработки передаются в экстрастриарные корковые области [3]. Согласно результатам исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, основные (ядерные) нейрональные сети, имеющие отношение к узнаванию лиц, охватывают «зону лица» в веретенообразной извилине (т. е. латеральной затылочно-височной извилине — *fusiform face area*, FFA) на вентральной поверхности головного мозга, а также «зону лица» в затылочной доле (*occipital face area*, OFA) и задние отделы верхней височной извилины [6, 14]. Наряду с этим к узнаванию лиц имеет отношение и нейрональная сеть, охватывающая передневисочную «лицевую зону», нижнюю лобную извилину и предклинье [3]. При повреждении затылочно-височной области с разрушением веретенообразной извилины и повреждением активации ядерных нейрональных сетей (FFA и OFA) в большинстве случаев наблюдается апперцептивный вариант прозопагнозии [3]. Поражение передневисочной области, при котором сохраняется функциональная активность FFA и OFA, приводит к развитию ассоциативного варианта прозопагнозии [3].

Активность височных долей необходима также для обеспечения процесса семантического опосредования и называния объектов, облегчающего узнавание лиц. В частно-

сти, доказано, что способность узнавать лица коррелирует с уровнем вербально-семантического лексикона человека [12].

Затылочная «зона лица», как полагают, наиболее важна для распознавания пространственных отношений между чертами лица [8].

Роль теменной доли в процессе лицевого гнозиса определяется его связью с пространственным вниманием, которое, в свою очередь, требует активации области внутриременной борозды (*intraparietal sulcus*), разделяющей верхнюю и нижнюю теменные доли [6].

Лобные доли также задействованы в идентификации черт лица и определении расстояния между ними. По данным исследований с применением транскраниальной магнитной стимуляции, идентификация черт знакомого лица (*featural-face processing*) сопровождается активацией латеральных отделов не только правой затылочной доли (правая затылочная «зона лица»), но и левой средней лобной извилины [10, 15], а оценка расстояния между чертами лица повышает нейрональную активность правой нижней лобной извилины [15].

Установлено, что при рассмотрении человеком лица правое полушарие головного мозга активизируется в большей степени, чем левое [9]. Этот факт соответствует клиническим наблюдениям, согласно которым приобретенная прозопагнозия возникает либо при двусторонних поражениях головного мозга, либо при односторонних правополушарных очагах [16]. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих и о существенной роли левополушарных структур, и о том, что для полноценного обеспечения конфигурирования и распознавания лиц необходима интеграция работы обоих полушарий головного мозга [10].

До сих пор отсутствует единое мнение по поводу того, имеется ли у человека отдельный механизм восприятия и узнавания лиц или нет, и связано ли узнавание лиц с активацией тех же нейрональных кругов, что и узнавание других объектов [6]. Поэтому остается нерешенным вопрос, является нарушение узнавания лиц самостоятельным расстройством или лишь вариантом общего нарушения узнавания объектов и слов [4, 17].

Представление о том, что восприятие черт лица основывается на работе особых, предназначенных только для этого механизмов, отражено в гипотезе «специфичности восприятия лица» (*face-specific hypothesis*). Специфичность восприятия лица подтверждается клиническими наблюдениями за отдельными больными с приобретенной прозопагнозией, у которых нарушено распознавание именно лиц, но не других объектов [7, 18]. В пользу специфичности механизмов восприятия лица свидетельствуют также нейровизуализационные исследования здоровых людей. В ходе этих исследований установлено, что узнавание лиц и узнавание иных объектов сопряжено с активацией разных, хотя и частично перекрывающихся, нейрональных сетей головного мозга [3].

Противоположное утверждение постулирует гипотеза «экспертного опыта», или «перцептивной экспертизы» (*expertise hypothesis*), согласно которой для узнавания как лиц, так и любых других объектов одной категории (пород собак, видов птиц, моделей автомобилей и др.) основное значение имеет опыт взаимодействия с этими объектами [18, 19]. По мере накопления такого опыта человек обучает-

ся быстро и точно распознавать и различать между собой их индивидуальные внешние особенности, и в этом плане механизмы узнавания лиц не являются уникальными [19].

В пользу неспецифичности восприятия лица свидетельствует также и то, что многие больные с прозопагнозией испытывают трудности в узнавании не только лиц, но и еще какой-либо определенной категории объектов (но не любых объектов в целом, так как последнее исключает диагноз прозопагнозии) [3]. Это, однако, касается прежде всего врожденной прозопагнозии. Так, по данным проведенного J. Geskin и M. Behrmann [17] метаанализа 238 исследований, опубликованных с 1976 по 2016 г., в 80,3% из них было отмечено сочетанное развитие расстройств гнозиса лиц и объектов при врожденной прозопагнозии.

Диагностика

Диагностика прозопагнозии требует применения заданий как на узнавание знакомых лиц, так и на различение лиц на основе распознавания их отличительных черт.

В клинической практике, как правило, используют тесты на узнавание знакомых лиц, т. е. проверяют способность человека осознавать тот факт, что он ранее уже видел демонстрируемое ему лицо. С этой целью широко применяются задания на узнавание лиц знаменитостей, для чего испытуемого просят назвать имя известного человека, лицо которого изображено на фотографии. Другой вариант: называют известное имя, после чего испытуемому показывают фотографии разных людей и просят указать того человека, чье имя ему сказали [10]. Преимуществом такого рода тестов является простота применения, а недостатком — зависимость результатов от возраста, уровня образования испытуемого и от того, насколько часто он видел соответствующее знаменитое лицо в прошлом. В связи с этим в настоящее время стали применяться также тесты на запоминание новых лиц с их последующим узнаванием [20]. Примером теста на узнавание недавно увиденных лиц является Кембриджский тест памяти на лица (*Cambridge Face Memory Test*) [21]. Тестированию предшествует тренировка, в ходе которой нужно запомнить лица шести незнакомых мужчин, демонстрируемые с трех разных ракурсов, с последующим узнаванием их в ряду других изображений. Для запоминания всем испытуемым дается одинаковое время. Сам тест начинается с задания на узнавание тех же изображений, которые использовались во время тренировки. Второй этап является более сложным и включает предъявление таких ракурсов и таких вариантов освещения лиц, которых во время тренировки не было. На третьем, самом трудном, этапе предъявляемые изображения лиц «зашумляются». Всего проводится 72 испытания. Наряду с основной версией этого теста в настоящее время предложен его адаптированный вариант [22]. Кроме того, разработаны версии для детей, для этнических групп Китая и для населения Австралии [3].

Тесты на распознавание черт лица и различение лиц разных людей (*tests of face perception*) применяются большей частью в научных исследованиях для оценки перцепции, служащей первой фазой процесса лицевого гнозиса. Соответствующие задания включают предъявление испытуемому фотографий неизвестных лиц и поэтому не используются для клинической диагностики собственно прозопагнозии (представляющей собой нарушения гнозиса знакомых лиц). С одной стороны, эти тесты не выявляют нарушений

в случаях интактности у больных с прозопагнозией перцептивной фазы гнозиса. С другой — они имеют клиническое значение, так как позволяют выяснить, связана ли прозопагнозия с нарушением кодирования черт лица (апперцептивный вариант) или нет (ассоциативный вариант).

Основной тип заданий в тестах на распознавание черт/различение лиц — это задания на определение идентичности лиц: испытуемого просят найти среди нескольких фотографий то лицо, которое идентично предъявляемому образцу. Сравнимые с образцом лица, как правило, сфотографированы с другой степенью затемнения или под иным углом зрения [10, 23]. Одним из первых тестов такого типа стал «Тест узнавания лица Бентона» (*Facial Recognition Test*), опубликованный A.L. Benton и M.W. Van Allen в 1968 г. При его использовании испытуемому предъявляют одну «целевую» фотографию лица анфас и шесть расположенных под ней фотографий лиц, сделанных при другом освещении и с другого ракурса (с поворотом в три четверти), после чего предлагают найти среди этих шести изображений лицо человека с «целевой» фотографии [24].

В других тестах подобного рода испытуемому показывают фотографии незнакомых лиц последовательно, друг за другом, а не одновременно. Чаще всего по очереди демонстрируют две фотографии и просят определить, один и тот же человек представлен на них или нет. Обе фотографии могут изображать вид анфас, или же первая изображает лицо анфас, а вторая сделана при повороте головы в три четверти. При изменении ракурса изображения больной с нарушением восприятия лиц не может понять, что это одно и то же лицо [7]. Еще один вариант такого типа тестов включает последовательное предъявление испытуемому в случайном порядке фотографий одинаковых лиц и лиц, различающихся чертами (например, формой глаз) или расстоянием между отдельными частями лица. Примером может служить «Задание Джейн» (*Jane Task*), которое предложили в 2002 г. С. Mondloch и группа исследователей, взявшие за основу фотографию лица женщины «Джейн» [8].

Из числа стандартизированных тестов на восприятие особенностей лица наибольшую известность получили Кембриджский тест восприятия лица (*Cambridge Face Perception Test*) [25] и тест сопоставления лиц Глазго (*Glasgow Face Matching Test*) [26]. Первый из них основан на различении лиц в зависимости от их особенностей, а второй — на сопоставлении лиц разных людей. Выполнение двух тестов требует анализа структуры черт лица при минимальной активизации памяти.

Отдельным направлением является диагностика «скрытого узнавания» лица (*covert facial recognition*), т. е. неосознаваемого «чувства знакомости» при виде лица [27]. «Скрытое узнавание», как полагают, возникает при воспроизведении зрительной информации о знакомых лицах, сохранившейся в памяти, если этот процесс разобщен с процессом осознания [27, 28]. Сам больной отрицает, что демонстрируемые лица ему знакомы, однако регистрация определенных вегетативных, электрофизиологических или поведенческих реакций на предъявляемое изображение свидетельствует об узнавании [27]. Вегетативная реакция оценивается по степени выраженности рефлекторного изменения электрического сопротивления кожи (кожно-гальванического рефлекса) в ответ на предъявление изображения лица: электрическая проводимость кожи повышается в

большей степени при скрытом узнавании лица, чем при виде незнакомого лица.

Электрофизиологическая методика представлена исследованием связанных с событием потенциалов головного мозга при распознавании изображений. Так, регистрируемый в теменно-височной области негативный компонент N250 (отражающий активацию следов зрительной памяти на известные лица) имеет более высокую амплитуду при распознавании знакомых лиц, чем незнакомых, как у здоровых, так и у больных со скрытым узнаванием при врожденной прозопагнозии [28].

Поведенческие признаки скрытого узнавания измеряются по времени реакции при выполнении заданий на узнавание лица и его категоризацию. Примером такой «поведенческой» методики диагностики скрытого узнавания может служить «Тест на сопоставление» (*Matching task*): испытуемому последовательно показывают изображения двух лиц и просят ответить, лицо одного и того же человека было представлено на этих изображениях или нет. Затем последовательно предъявляется новая пара лиц и т. д. При скрытом узнавании, как и в норме, испытуемый дает более быстрые и правильные ответы в тех случаях, когда составляющие каждую пару лица ему знакомы, независимо от того, лица ли это разных людей или одного того же человека [27].

В дополнение к объективным тестам в диагностике прозопагнозии находят применение и вопросники, направленные на выяснение собственного мнения человека о его способности узнавать лица, однако результаты самооценки считаются недостаточно точными [29].

Диагностика прозопагнозии требует также исключения общего расстройства памяти (например, такого, как при болезни Альцгеймера), патологии зрения (возможность распознавания лиц в наибольшей степени ухудшается при дегенерации макулы) или агнозии любых объектов, а не только лиц. Для разграничения прозопагнозии и объектной агнозии следует учитывать, что пациент с объектной агнозией не осознает, что видит именно лицо человека.

Вопросы реабилитации

Восстановление лицевого гнозиса у больных с приобретенной прозопагнозией при поражении головного мозга определяется множеством факторов, включая возраст, время, прошедшее с момента возникновения дефекта, локализацию и размеры очага поражения мозга [30].

Описания тренировок, направленных на восстановление лицевого гнозиса у больных с приобретенной прозопагнозией, единичны. Так, J.M. DeGutis и соавт. [30] опубликовали цикл занятий с 46-летним больным с прозопагнозией, приобретенной в результате поражения затылочно-височной области правого полушария, которого обучали категоризации лиц путем уточнения расстояния между их чертами. Однако существенного эффекта эти тренировки не дали.

Больше надежд возлагается на тренировки распознавания лиц у больных с врожденной прозопагнозией, поскольку грубые структурные поражения головного мозга у них отсутствуют [3].

Наилучший эффект в реабилитации больных с прозопагнозией дают занятия, направленные на компенсацию дефицита узнавания лиц путем обучения специальным стратегиям поведения [30, 31]. В целом, однако, вопросы

медицинской реабилитации больных с прозопагнозией раз-
работаны слабо.

Заключение

Таким образом, нарушения лицевого гнозиса могут
являться одной из причин функциональных ограничений у

больных с поражением головного мозга, однако в невроло-
гической практике данная патология распознается не все-
гда, а ее негативное влияние на жизнедеятельность больных
часто недооценивается. Необходимы разработка стандарти-
зированных методик диагностики прозопагнозии и совер-
шенствование методик реабилитации этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лурия АР. Основы нейропсихологии. Учебное пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования. Москва: Академия; 2013. 384 с. [Luriya AR. *Osnovy neiropsikhologii. Uchebnoe posobie dlya studentov uchrezhdenii vysshego professional'nogo obrazovaniya* [Fundamentals of neuropsychology. Text book for students of higher professional education institutions]. Moscow: Akademiya; 2013. 384 p.]
2. Визель ТГ. Основы нейропсихологии. Учебник для студентов ВУЗов. Москва: ИП Секачев В.Ю.; 2017. 276 с. [Vizel' TG. *Osnovy neiropsikhologii. Uchebnik dlya studentov VUZov* [Fundamentals of neuropsychology. Textbook for University students.]. Moscow: IP Sekachev V.Yu.; 2017. 276 p.]
3. Corrow SL, Dalrymple KA, Barton JJ. Prosopagnosia: current perspectives. *Eye Brain*. 2016 Sep 26;8:165-75. doi: 10.2147/EB.S92838.
4. Gerlach C, Klargaard SK, Petersen A, et al. Delayed processing of global shape information in developmental prosopagnosia. *PLoS One*. 2017 Dec 20;12(12):e0189253. doi: 10.1371/journal.pone.0189253.
5. Strappini F, Pelli DG, Di Pace E, et al. Agnostic vision is like peripheral vision, which is limited by crowding. *Cortex*. 2017 Apr;89:135-55. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.012.
6. Chandra SR, Patwardhan K, Pai AR. Problems of Face Recognition in Patients with Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Indian J Psychol Med*. 2017 Sep-Oct;39(5):653-8. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_90_17.
7. Riddoch MJ, Johnston RA, Bracewell RM, et al. Are faces special? A case of pure prosopagnosia. *Cogn Neuropsychol*. 2008 Feb;25(1):3-26. doi: 10.1080/02643290801920113.
8. Negrini M, Brkic D, Pizzamiglio S, et al. Neurophysiological Correlates of Featural and Spacing Processing for Face and Non-face Stimuli. *Front Psychol*. 2017 Mar 13;8:333. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00333.
9. Bukach CM, Bub DN, Gauthier I, et al. Perceptual Expertise Effects Are Not All or None: Spatially Limited Perceptual Expertise for Faces in a Case of Prosopagnosia. *J Cogn Neurosci*. 2006 Jan;18(1):48-63. doi: 10.1162/089929006775250094.
10. Roberts DJ, Lambon Ralph MA, Kim E, et al. Processing deficits for familiar and novel faces in patients with left posterior fusiform lesions. *Cortex*. 2015;72:79-96. doi: 10.1016/j.cortex.2015.02.003.
11. Барабанщиков ВА. Коммуникативный подход в исследованиях восприятия. Психологический журнал. 2012;(3):17-32. [Barabanshchikov VA. The communicative approach in perception studies. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2012;(3):17-32. (In Russ.)].
12. Barton JJ, Corrow SL. Recognizing and identifying people: a neuropsychological review. *Cortex*. 2016 Feb;75:132-150. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.023. Epub 2015 Dec 25.
13. Aggleton JP, Dumont JR, Warburton EC. Unraveling the contributions of the diencephalon to recognition memory: A review. *Learn Mem*. 2011 May 19;18(6):384-400. doi:10.1101/lm.1884611.
14. Баарс Б, Гейдж Н. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки. Часть 1. Москва: БИНОМ; 2014. 541с. [Baars B, Geidzh N. *Mozg, poznanie, razum: vvedenie v kognitivnye neironauki. Chast' 1* [Brain, cognition, mind: an introduction to cognitive neuroscience. Part 1]. Moscow: BINOM; 2014. 541 p.]
15. Renzi C, Schiavi S, Carbon CC, et al. Processing of featural and configural aspects of faces is lateralized in dorsolateral prefrontal cortex: a TMS study. *Neuroimage*. 2013 Jul 1;74:45-51. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.015. Epub 2013 Feb 20.
16. Robotham RJ, Starrfelt R. Face and word recognition can be selectively affected by brain injury or developmental disorders. *Front Psychol*. 2017 Sep 6;8:1547. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01547.
17. Geskin J, Behrmann M. Congenital prosopagnosia without object agnosia? A literature review. *Cogn Neuropsychol*. 2018 Feb - Mar;35(1-2):4-54. doi: 10.1080/02643294.2017.1392295.
18. Susilo T, Yovel G, Barton JJ, et al. Face perception is category-specific: evidence from normal body perception in acquired prosopagnosia. *Cognition*. 2013 Oct;129(1):88-94. doi: 10.1016/j.cognition.2013.06.004.
19. Wong YK, Folstein JR, Gauthier I. The nature of experience determines object representations in the visual system. *J Exp Psychol Gen*. 2012 Nov;141(4):682-98. doi: http://dx.doi.org/10.1037/a0027822.
20. Chinello A, Cattani V, Bonfiglioli C, et al. Objects, numbers, fingers, space: clustering of ventral and dorsal functions in young children and adults. *Dev Sci*. 2013 May;16(3):377-93. doi: 10.1111/desc.12028.
21. Duchaine B, Nakayama K. The Cambridge Face Memory Test: results from neurologically intact individuals and an investigation of its validity using inverted stimuli and prosopagnosic participants. *Neuropsychologia*. 2006;44(4):576-85. Epub 2005 Sep 19. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.001
22. Russell R, Duchaine B, Nakayama K. Super-recognizers: people with extraordinary face recognition ability. *Psychon Bull Rev*. 2009 Apr;16(2):252-7. doi: 10.3758/PBR.16.2.252.
23. Турсунов ВВ. Понимание процесса познания лиц в современной науке. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2017;5(3):287-301. [Tursunov VV. Comprehension of face cognition in modern science. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitiye*. 2017;5(3):287-301. (In Russ.)].
24. Rossion B, Michel C. Normative accuracy and response time data for the computerized Benton Facial Recognition Test (BFRT-c). *Behav Res Methods*. 2018 Mar 16;50:1-19. doi:10.3758/s13428-018-1023-x.
25. Duchaine B, Yovel G, Nakayama K. No global processing deficit in the Navon task in 14 developmental prosopagnosics. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007 Jun;2(2):104-13. doi: 10.1093/scan/nsm003.
26. Burton A, White D, McNeill A. The Glasgow Face Matching Test. *Behav Res Methods*. 2010 Feb;42(1):286-91. doi: 10.3758/BRM.42.1.286.
27. Rivolta D, Palermo R, Schmalzl L. What is overt and what is covert in congenital prosopagnosia? *Neuropsychol Rev*. 2013 Jun;23(2):111-6. doi: 10.1007/s11065-012-9223-0.
28. Eimer M, Gosling A, Duchaine B. Electrophysiological markers of covert face recognition in developmental prosopagnosia. *Brain*. 2012 Feb;135(Pt 2):542-54. doi: 10.1093/brain/awr347.
29. Barton JJ, Hanif H, Ashraf S. Relating visual to verbal semantic knowledge: the evaluation of object recognition in prosopagnosia. *Brain*. 2009;132(Pt 12):3456-66. doi: 10.1093/brain/awp252.
30. DeGutis JM, Chiu C, Grosso ME, et al. Face processing improvements in prosopagnosia: successes and failures over the last 50 years. *Front Hum Neurosci*. 2014 Aug 5;8:561. doi: 10.3389/fnhum.2014.00561. eCollection 2014.
31. Bate S, Bennetts RJ. The rehabilitation of face recognition impairments: a critical review and future directions. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jul 23;8:491. doi: 10.3389/fnhum.2014.00491. eCollection 2014.

Поступила 27.08.2018

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.

Абдураимова С.К., Захаров В.В., Кабаева А.Р.

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, стр. 1

Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией

Головной мозг — закономерный орган-мишень при артериальной гипертензии, причем, по некоторым клиническим наблюдениям, он страдает раньше других органов и систем. В силу особенностей анатомии церебрального кровообращения гипертензивная микроангиопатия ведет в первую очередь к поражению подкорковых базальных ганглиев и глубоких отделов белого вещества головного мозга. Клинически это проявляется сочетанием когнитивных нарушений преимущественно подкоркового характера с эмоционально-поведенческими расстройствами в виде депрессии, эмоциональной лабильности и апатии. Некоторые особенности депрессии, такие как преобладание ангедонии и утомляемости, значительная выраженность когнитивных и соматических симптомов у пожилого человека с сосудистым заболеванием позволяют предположить ее органический характер («сосудистая депрессия»).

Ключевые слова: артериальная гипертензия; когнитивные нарушения; эмоционально-поведенческие расстройства; депрессия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Абдураимова СК, Захаров ВВ, Кабаева АР. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):116–122.

Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients

Abduraimova S.K., Zakharov V.V., Kabaeva A.R.

*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., Build. 1, Moscow 119021*

The brain is a natural target organ in hypertension and, as shown by some clinical observations, it is affected earlier than other organs and systems. Due to the specific features of the anatomy of cerebral circulation, hypertensive microangiopathy leads primarily to damage to the subcortical basal ganglia and deep white matter. Clinically, this is manifested by a concurrence of predominantly subcortical cognitive impairment and emotional and behavioral disorders as depression, emotional lability, and apathy. Some features of depression, such as the prevalence of anhedonia and fatigue and the significant severity of cognitive and somatic symptoms in an elderly person with vascular disease, suggest its organic nature (vascular depression).

Keywords: hypertension; cognitive impairment; emotional and behavioral disorders; depression.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Abduraimova SK, Zakharov VV, Kabaeva AR. Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):116–122.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122

Около 30% населения земного шара страдает повышенным артериальным давлением (АД), при этом две трети имеют стойкую артериальную гипертензию (АГ), а треть — транзиторную АГ. В старших возрастных группах распространенность АГ достоверно увеличивается. Так, у 20–29-летних АГ встречается в 7,1% случаев, у 30–39-летних — в 16,3%, у 40–49-летних — в 26,9%, у 50–59-летних — в 34,4% [1]. У пациентов старше 60 лет частота АГ достигает 50–70% [2, 3]. АГ способствует развитию таких тяжелых осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сосудистые когнитивные нарушения (КН), инфаркт миокарда, расстройства зрения, сердечная и почечная недостаточность. По данным Д.И. Лавровой [4], в 2009–2013 гг. инвалидами вследствие АГ признано почти 117 тыс. человек, что составляет в среднем 23 381 человек в год.

Головной мозг как орган-мишень АГ

Головной мозг является одной из главных мишеней АГ, причем, по многочисленным наблюдениям, поражение головного мозга опережает страдание других органов и систем [5, 6]. АГ является сильным фактором риска как ОНМК, так и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга.

Стойкое повышение АД ведет к гемодинамической перегрузке и повреждению эндотелия сосудов. Развивающаяся вследствие этого эндотелиальная дисфункция лежит в основе поражения как крупных, так мелких сосудов. В норме неповрежденный эндотелий препятствует проникновению липопротеинов в интиму артерий. При АГ эндотелиальная дисфункция способствует липидной инфильтрации интимы и повышению адгезии тромбоцитов и других форменных элементов крови к поврежденной сосудистой

стенке. Наблюдаются пролиферация клеточных элементов и формирование липидного ядра фиброатеромы. В дальнейшем формировании атеросклеротической бляшки участвуют тканевые механизмы воспаления в сосудистой стенке, что еще больше потенцирует проникновение липопротеинов в интиму сосудов [7, 8].

Атеросклеротическое поражение крупных сосудов в основном увеличивает риск повторных инсультов и меньше влияет на риск возникновения или прогрессирования хронических форм нарушений мозгового кровообращения. В то же время ведущим механизмом развития хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга (синдром дисциркуляторной энцефалопатии) является церебральная ишемия вследствие микроангиопатии. При АГ мелкие сосуды страдают раньше и в большей степени, чем крупные. В них происходят структурные и функциональные изменения по типу липогиалиноза и фибриноидного некроза. Активизация секреции фибриллярных и нефибриллярных компонентов сосудистой стенки, перемещение коллагена и белков сопровождаются перестройкой экстрацеллюлярного матрикса, уплотнением и утолщением медиального слоя и реорганизацией компонентов сосудистой стенки вокруг просвета сосуда, что приводит к гипертрофии стенок мелких сосудов [9, 10]. Постепенно суживается просвет и увеличивается соотношение между толщиной стенки и диаметром сосуда, что способствует развитию хронической вазоконстрикции. Эти структурные изменения на фоне АГ лежат в основе повышения общего периферического сопротивления сосудов. Вследствие этого D. Rizzoni и соавт. [11] предложили использовать увеличение соотношения «толщина стенки/диаметр сосуда в мелких артериях» как негативный прогностический признак АГ.

Из церебральных сосудов наиболее уязвимыми при АГ являются пенетрирующие сосуды головного мозга, которые кровоснабжают подкорковые серые узлы и глубинные отделы белого вещества. Указанные церебральные отделы являются «излюбленной» локализацией связанных с АГ лакунарных инфарктов; в них также раньше всего наблюдаются изменения плотности и микроструктуры белого вещества (лейкоэнцефалопатия) [12–14].

Преимущественное поражение глубинных церебральных отделов формирует специфические клинические особенности синдрома дисциркуляторной энцефалопатии. По данным разных авторов, наиболее распространенными и ранними признаками хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга являются нервно-психические (когнитивные и/или эмоционально-поведенческие) расстройства подкорково-лобного характера. Они развиваются как результат так называемого феномена разобщения. Под этим термином понимают нарушение связи между различными корковыми отделами (корково-корковое разобщение) и между корковыми и подкорковыми (корково-подкорковое разобщение) вследствие сосудистой лейкоэнцефалопатии. Не меньшее влияние на клиническую симптоматику оказывает дисфункция стратегических для познавательной деятельности и поведения фронтостриарных кругов вследствие сосудистого поражения базальных ганглиев [7, 8, 15–21].

По мнению некоторых авторов, дополнительным механизмом повреждения головного мозга при хронической ишемии может быть угнетение синтеза нейротрофических

факторов (церебральный, глиальный, нейротрофический), что приводит к снижению нейрональной пластичности и запускает процессы генетически детерминированной гибели нейронов (апоптоз) [15, 16].

АГ и КН

К наиболее ранним работам, посвященным взаимосвязи АГ и когнитивных функций (КФ), можно отнести проведенное в 1947 г. клиническое нейропсихологическое исследование пациентов с высоким неконтролируемым АД (систолическое АД 157–202/диастолическое АД 99–130 мм рт. ст.). Было выявлено, что у пациентов с АГ снижена способность анализировать информацию, решать задачи, обобщать и выстраивать программу действий. В ранних работах также было показано негативное влияние АГ на скорость психомоторных реакций у авиадиспетчеров и пилотов [22–24]. В другом исследовании при наблюдении около 10 тыс. женщин в возрасте 65 лет и старше в течение 7 лет установлено, что АГ является достоверным и независимым фактором риска развития КН [25].

В ряде работ была продемонстрирована зависимость между выраженностью КН и величиной АД. Показана обратная корреляция уровня систолического АД с результатом мини-теста умственного состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) [7, 26]. В Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3700 пациентов, выявлена статистическая связь между уровнем систолического АД в среднем возрасте и риском развития КН в дальнейшем. Каждое повышение систолического АД на 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16% [27].

В 15-летнем исследовании в Гётеборге (Швеция) была проанализирована связь между уровнем АД и развитием деменции. Было показано, что при повышении АД в среднем возрасте достоверно увеличивается риск развития выраженных КН в пожилом и старческом возрасте [28].

По данным В.А. Парфенова и Ю.А. Старчиной [7], КН встречаются у 73,7% пациентов с АГ. В отсутствие инсульта в анамнезе КН в большинстве случаев были легкими (46,7%) или умеренными (26,7%). В то же время перенесенный инсульт ассоциировался с большей распространенностью тяжелых КН. Другим предиктором степени КН была выраженность АГ: у пациентов с мягкой АГ в целом КН были достоверно легче.

Связь между АГ и КН отмечена также в работе О.В. Ереминой [2]. У 147 пациентов с различной выраженностью и длительностью АГ распространенность легких КН составила 68%, умеренных — 16,3%, тяжелых — 4,8%. Тяжелые КН отмечались достоверно чаще у пожилых пациентов с низким уровнем образования, а также при II и III стадиях АГ.

Большое значение для профилактики КН имеет своевременная и адекватная терапия АГ. Так, в 4-летнем исследовании более 1000 больных АГ в возрасте 59 лет — 71 года (АД >160/95 мм рт. ст.) риск развития КН был значительно выше у лиц, не получавших антигипертензивной терапии [23].

Вследствие преимущественно глубинного поражения головного мозга у пациентов с АГ без инсульта в анамнезе КН соответствуют так называемому *подкорково-лобному типу*. Для данного типа наиболее характерны нарушения внимания, которые приводят к уменьшению темпа познавательной деятельности (брадифрения) и колебаниям уровня концентрации (флюктуации). Любая умственная работа

требует от пациента существенно большего, чем в норме, времени. В зависимости от колебаний уровня концентрации пациент может демонстрировать различные интеллектуальные способности: в «хорошие» периоды он собран и сосредоточен, в другое время может быть вял, заторможен, растерян и даже дезориентирован. Флюктуации внимания проявляются также различным результатом при выполнении проб одинаковой сложности (например, при последовательном вычитании из 100 по 7) и повышенной утомляемостью [5, 17, 20].

При подкорковом типе КН наблюдается и вторичная дисфункция лобных долей головного мозга. В первую очередь страдают дорзолатеральные отделы лобной коры, которые отвечают за интеллектуальную гибкость, т. е. способность менять цель поведения, вносить коррективы в первоначальный план действий, переходить с одного этапа деятельности на следующий. Снижение интеллектуальной гибкости будет приводить к остановкам познавательного процесса в тех ситуациях, когда требуется перемена поведенческого стереотипа. В более тяжелых случаях возможны персеверации [7, 17].

По мере прогрессирования КН присоединяется дисфункция орбитофронтальных отделов головного мозга, которые отвечают за когнитивный контроль. Снижение когнитивного контроля влечет за собой так называемую импульсивность: поспешное принятие решения на основании первого впечатления, без надлежащего учета всех деталей и условий ситуации. К примеру, на вопрос: «Что общего между яблоком и грушей?» пациент отвечает: «Разная форма», т. е. говорит первое, что приходит в голову. В поведении повышенная импульсивность будет проявляться эмоциональной лабильностью, иногда раздражительностью, снижением чувства дистанции, снижением критики, иногда бестактностью, плоским юмором, грубыми и асоциальными поступками [5, 17, 20].

Для подкорково-лобного типа КН характерно также развитие зрительно-пространственных расстройств: зрительно-пространственной дисгнозии и конструктивной апраксии. Обычно диспрактические расстройства развиваются раньше и выражены в большей степени, чем нарушения восприятия. В первую очередь они проявляются при рисовании: пациент испытывает затруднения, иногда непреодолимые, при попытке нарисовать объемную фигуру, например кубик или циферблат часов. Предполагается, что в основе зрительно-пространственных нарушений при хронической ишемии головного мозга лежит поражение подкорковых серых узлов, прежде всего полосатых тел, которые играют важную роль в обработке и интеграции афферентных сенсорных потоков [7, 17].

Нарушения памяти, безусловно, являются неотъемлемой составной частью сосудистых КН, но обычно выражены в легкой или умеренной степени и медленно нарастают; в основном страдают кратковременная память и зрительная модальность памяти. В отличие от болезни Альцгеймера (БА), при сосудистых КН память на недавние и отдаленные события жизни снижена примерно в одинаковой степени, т. е. нет так называемого закона Рибо. Выполнение специальных тестов на память с контролируемым запоминанием и подсказками при воспроизведении у пациентов с хронической ишемией головного мозга не страдает, что используется для дифференциальной диагностики с БА [7, 17, 27].

В повседневной практике в России у пациентов с АГ КН обычно расцениваются как *сосудистые*. Однако следует помнить, что сердечно-сосудистые заболевания являются факторами риска не только сосудистой деменции, но и БА. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, АГ увеличивает риск БА и ускоряет ее клиническую манифестацию [28–30]. Так, в Nun Study было показано, что наличие 1–2 лакунарных инфарктов в области подкорковых базальных ганглиев повышает риск декомпенсации бессимптомных стадий БА почти в 2 раза [31]. В то же время результаты последних метаанализов свидетельствуют о том, что связь между АГ и заболеваемостью БА не достигает статистической достоверности [32, 33]. Вероятно, это объясняется тем, что возрастание риска БА происходит под влиянием различных факторов, часто взаимосвязанных, интерпретировать значение каждого из которых в отдельности не всегда просто. В более раннем метаанализе 18 эпидемиологических исследований показано, что повышенное АД в среднем возрасте увеличивает риск БА, а в пожилом возрасте, наоборот, снижает его [34]. Также установлено, что прием антигипертензивных препаратов уменьшает риск БА [35].

Для дифференциальной диагностики между БА и сосудистыми КН особенно важен нейропсихологический анализ особенностей мнестических нарушений. При БА выявляются расстройства памяти по гиппокампальному типу: наблюдается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением, не помогают подсказки при воспроизведении, характерны вpletения постороннего материала. В отличие от сосудистых КН, при БА в большинстве случаев также отмечается дисфазия в виде недостаточности номинативной функции речи. В то же время для БА нехарактерны выраженные нарушения внимания и управляющих функций, которые наблюдаются у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [36, 37].

АГ и эмоционально-поведенческие расстройства

Основная роль префронтальных отделов лобных долей головного мозга состоит в управлении поведением и познавательной деятельностью индивида. Этот процесс во многом осуществляется эмоциональными механизмами, поэтому закономерным является то, что при лобной дисфункции сосудистой этиологии возможно развитие как КН, так и эмоциональных нарушений. Среди эмоциональных расстройств на первый план выходит депрессия [17].

Чаще всего возникновение депрессии обусловлено перенесенным инсультом [38, 39]. Установлено, что после инсульта депрессивные симптомы развиваются в 30–50% случаев и что депрессия при инсульте зависит преимущественно от локализации очага, а не от тяжести неврологического дефицита. Формирование депрессии чаще всего связано с локализацией инсульта в области фронтальной дорзолатеральной коры и базальных ганглиев левого полушария. При поражении правого полушария постинсультная депрессия развивается реже и значительно позже [38, 39].

Впервые на связь между поражением сосудов и депрессией обратили внимание еще в начале XX в. Затем коморбидность цереброваскулярных заболеваний и депрессии активно изучали G.S. Alexopoulos и соавт. [40–45]. Ими был предложен термин «*сосудистая депрессия*», т. е.

депрессия органической природы, связанная с сосудистым заболеванием головного мозга. Предполагается, что основополагающую роль в развитии депрессии играет снижение объема подкорковых и лимбических структур (подколленная область передней цингулярной борозды, головка хвостатого ядра, скорлупа, гиппокамп, миндалевидные тела) [41–45].

Распространенности депрессии было посвящено исследование Т.А. Янакаевой [46]: у 30 пациентов с синдромом дисциркуляторной энцефалопатии депрессия развилась в 63% случаев, причем в 60% она была легкой и умеренной, а в 40% — выраженной. В работе Т.Г. Вознесенской [39] проводилась оценка эмоционального статуса у 29 пациентов с I и II стадией дисциркуляторной энцефалопатии. Согласно полученным данным, примерно у 80% пациентов отмечалась депрессия.

В исследовании LADIS, в котором в течение 3 лет наблюдали 639 пациентов, более высокий риск развития депрессии ассоциировался с выраженными изменениями белого вещества головного мозга [46]. Это связано с тем, что в белом веществе проходят ассоциативные волокна, связывающие корковые и подкорковые отделы головного мозга. При хроническом сосудистом поражении головного мозга, по-видимому, возникает нарушение функционального взаимодействия отделов коры. Значительные повреждения белого вещества при поздних депрессиях обнаруживаются в подкорковых структурах и их фронтальных проекциях. По мнению G.S. Alexopoulos и соавт. [41–45], фронтостриарная дисфункция играет ведущую патогенетическую роль в происхождении депрессии, что объясняет параллельное снижение КФ.

Основные критерии сосудистой депрессии:

- дебют после 50 лет (т. е. нет эпизодов депрессии в молодости);
- доказанное клиническими и нейровизуализационными методами исследования сосудистое заболевание головного мозга;
- значительно выраженные КН (замедленность мышления, ухудшение памяти, повышенная утомляемость при умственной работе);
- преобладание апатии, ангедонии, снижение мотивации и инициативы при отсутствии или небольшой выраженности подавленности, тоски и чувства вины.

Для сосудистой депрессии характерны затяжное течение и относительная фармакорезистентность [39, 46].

Зачастую пациенты с сосудистой депрессией предъявляют жалобы соматического характера: сдавливающая или трудно описываемая головная боль, чувство тяжести в голове, несистемное головокружение, нарушения сна в виде трудностей засыпания, частых пробуждений, шум и другие неприятные ощущения в голове [17, 46].

Наиболее частым клиническим симптомом сосудистой депрессии является ангедония (отсутствие чувства удовольствия от того, что ранее приносило это ощущение). Пациенты постепенно утрачивают интерес к прежним увлечениям, семье, работе. Многие предъявляют жалобы на повышенную утомляемость и общую слабость [46].

Считается, что сосудистая депрессия со временем сменяется «чистой» апатией: снижением мотивации и инициативы, отсутствием или уменьшением какой-либо продуктивной деятельности без внутреннего эмоционального страдания. Возможно, значимым фактором, который пере-

водит «сосудистую депрессию» в «чистую апатию», является снижение критики на поздних стадиях хронической ишемии головного мозга [39, 46–48].

По данным Intel-Heart Study, депрессия занимает 3-е место среди 9 факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Также считается, что длительно не леченная депрессия является прямым и опосредованным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний. При этом негативное воздействие депрессии проявляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и реализуется тремя взаимосвязанными механизмами: 1) повышением уровня кортизола, который способствует развитию атеросклероза и оказывает аритмогенное действие; 2) симпатико-адреналовой активацией, что способствует вазоконстрикции и активации тромбоцитов, а также повышает частоту сердечных сокращений; 3) увеличением уровня маркеров воспаления в сыворотке крови (СРБ и провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 и 6) [49, 50]. Поэтому необходимо как можно раньше выявить депрессивные симптомы и назначить соответствующую терапию.

Следует учитывать, что тревожно-депрессивные расстройства широко распространены в популяции, в том числе у пожилых лиц без сосудистого заболевания головного мозга. С возрастом риск развития депрессии и других психических расстройств повышается, что связано со снижением устойчивости к стрессу, неблагоприятными социально-средовыми условиями, соматическими заболеваниями [51]. В частности, реактивная депрессия развивается у 15% лиц, переживающих смерть близкого человека [52].

Для дифференциальной диагностики «сосудистой» и первичной депрессии можно использовать *критерии реактивных расстройств К. Ясперса*:

- заболевание манифестирует непосредственно после воздействия психотравмы;
- проявления болезни вытекают из содержания эмоциональной травмы, существуют психологически понятные связи;
- течение заболевания тесно связано с выраженностью и актуальностью психологической травмы, разрешение психотравмы приводит к прекращению или ослаблению проявлений болезни.

Выраженность психических и поведенческих расстройств при первичной депрессии может быть различной, однако обычно соматические симптомы и двигательная заторможенность выражены слабо, нехарактерны суточные колебания настроения. Выздоровление связано с постепенной дезактуализацией психологической травмы [53, 54].

Лечение КН и эмоционально-поведенческих нарушений у пациентов с АГ

КН и эмоционально-поведенческие нарушения при АГ представляют собой междисциплинарную проблему, в решении которой должны участвовать не только неврологи, но и терапевты, врачи семейной медицины, кардиологи и психиатры.

Терапевтические мероприятия направлены в первую очередь на базисное сосудистое заболевание, чтобы добиться максимального возможного контроля АГ. По некоторым данным, антигипертензивная терапия не только снижает риск инсульта, инфаркта миокарда и других сосудистых событий, но и способствует профилактике деменции [7, 55, 56].

Так, в исследовании Syst-Eur было показано, что антигипертензивная терапия (нитрендипин в виде монотерапии или в комбинации с эналаприлом и/или гидрохлотиазидом) статистически достоверно уменьшает риск развития деменции почти на 50% по сравнению с таковым при использовании плацебо [57].

В исследовании PROGRESS, в котором использовали комбинацию периндоприла и индапамида, было выявлено замедление темпа прогрессирования КН у пациентов после инсульта [58]. Указанная тенденция была достоверной как у пациентов с АГ, так и у лиц с так называемым повышенным нормальным АД.

В исследовании MOSES заболеваемость деменцией на фоне применения эпросартана оказалась такой же, как и при применении нитрендипина. Учитывая, что ранее показан профилактический эффект нитрендипина в отношении деменции, авторы делают вывод, что эпросартан, вероятно, также способствует уменьшению риска развития выраженных КН [59].

N. Levi Marpillat и соавт. [60] в систематическом обзоре проанализировали данные большого количества рандомизированных исследований, направленных на выявление влияния антигипертензивной терапии на КФ и частоту развития деменции у пациентов с АГ без предшествующих ОНМК. Результаты этих исследований подтверждают мнение о том, что антигипертензивная терапия способствует и профилактике прогрессирования КН, однако положительный эффект может варьироваться в зависимости от класса антигипертензивных препаратов [60, 61].

Поскольку инсульт является одним из наиболее сильных факторов риска деменции, можно предположить профилактический эффект статинов, но на сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Влияние статинов на КФ оценивалось в исследовании PROSPER. Однако при этом применялась лишь MMSE, которая не отражает выраженность когнитивных симптомов лобной дисфункции. В результате различия между группами были статистически незначимыми [62].

Также отсутствовали достоверные различия при исследовании влияния антитромбоцитарных препаратов на КФ. В таких исследованиях, как «Аспирин в лечении бессимптомного атеросклероза» (3350 пациентов в возрасте 50–75 лет) и PROFESS, отсутствовали различия когнитив-

ных показателей между группами ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут) и плацебо, а также комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой с дипиридамолом медленного высвобождения [63, 64].

Для улучшения КФ применяют широкий спектр лекарственных средств: мемантин, ацетилхолинергические средства, а также препараты с нейрометаболическим, нейротрофическим и вазотропным действием.

Общепринятое правило при сочетании когнитивных и эмоциональных нарушений — начинать лечение с терапии депрессии [38]. В связи с тем, что сосудистая депрессия имеет свои клинические особенности (пожилой возраст и значительная выраженность когнитивных симптомов), то к выбору антидепрессанта следует подходить осторожно. Неселективные антидепрессанты обладают выраженным холинолитическим эффектом и, следовательно, могут негативно влиять на КФ. Поэтому эти препараты нецелесообразно назначать при сосудистой депрессии, которая, как указывалось выше, сопровождается значительными когнитивными симптомами. Также неселективные антидепрессанты могут вызвать ортостатическую гипотензию, тахикардию, расстройства аккомодации, кардио- и гепатотоксические нарушения. В то же время не оказывают негативного влияния на КФ препараты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, мелатонинергические препараты, тетрациклические антидепрессанты [17].

Заключение

Таким образом, АГ часто сопровождается КН и эмоционально-поведенческими нарушениями вследствие органического поражения головного мозга. В их основе лежит дисфункция системы «подкорковые базальные ганглии — лобная кора». Изучение эмоционально-поведенческих расстройств при АГ в основном было сосредоточено на депрессии. Между тем дисфункция передних отделов мозга может сопровождаться другими поведенческими расстройствами (эмоциональная лабильность, апатия, не критичность и др.), распространенность и особенности которых еще предстоит оценить. Необходимы дальнейшие исследования качественных и количественных характеристик эмоционально-поведенческих расстройств при АГ, их связи с КН и другими проявлениями основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чирин АС. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России. 2016. [Chirin AS. Arterial hypertension as a socially significant problem of modern Russia. 2016.] <http://medconfer.com/node/5903>
2. Еремина ОВ. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией (частота, диагностика, лечение). Дис. канд. мед. наук. 2007. 150 с. [Eremina OV. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noi gipertoniei (chastota, diagnostika, lechenie). Dis. cand. med. sci. 2007. 150 p.]
3. Hering D, Narkiewicz K. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. *Kardiol Pol.* 2013;71(5):441–6. doi: 10.5603/KP.2013.0089.
4. Лаврова ДИ. Артериальная гипертензия как причина инвалидизации населения в России. *Medicus.* 2015; 5(5). [Lavrova DI. Hypertension as a cause of disability of the population in Russia. *Medicus.* 2015;5(5). (In Russ.)].
5. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. Неврология. 2017;(1S):6–12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive impairment and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet. Nevrologiya.* 2017;(1S):6–12. (In Russ.)].
6. Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет. Неврология. 2015;(5):34–9. [Vakhnina NV. Cognitive impairment in hypertension. *Meditsinskii sovet. Nevrologiya.* 2015;(5):34–9. (In Russ.)].
7. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(1):27–33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130

8. 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.)].
9. Трещинская МА. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология. Новини медицини та фармації. Неврологія. 2009;(299). [Treshchinskaya MA. Arterial hypertension and cerebrovascular pathology. *Novini meditsini ta farmatsii. Nevrologiya*. 2009;(299). (In Russ.)].
10. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension. Large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1007-21. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
11. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, et al. Prognostic significance of small artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003 Nov 4;108(18):2230-5. Epub 2003 Oct 13.
12. Левин ОС, Дамулин ИВ. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Яхно НН, Дамулин ИВ, редакторы. Достижения в нейрогериатрии. Москва: ММА; 1995. С. 189-228. [Levin OS, Damulin IV. Diffuse changes of the white matter (leukoareosis) and the problem of vascular dementia. In: Yakhno NN, Damulin IV, editors. *Dostizheniya v neurogeriatrii* [Advances in neurogeriatric]. Moscow: MMA; 1995. P. 189-228.]
13. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению. Трудный пациент. 2010;(4):8-15. [Levin OS. Encephalopathy: from the pathogenesis to treatment. *Trudnyi patsient*. 2010;(4):8-15. (In Russ.)].
14. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):94-100. [Damulin IV, Ekusheva EV. Dementia due to cerebral small vessel damage: Current ideas on its pathogenesis and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2014;6(4):94-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-94-100
15. Абраменко ЮВ, Яковлев НА. Когнитивные и эмоциональные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):70-4. [Abramenko YuV, Yakovlev NA. Cognitive and emotional disorders in men and women with dyscirculatory encephalopathy. *Saratovskii nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012;8(2):70-4. (In Russ.)].
16. Шмидт ЕВ, Лунев ДК, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. Москва: Медицина; 1976. 284 с. [Shmidt EV, Lunev DK, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolevaniya golovno i spinno mozga* [Vascular diseases of the brain and spinal cord]. Moscow: Meditsina; 1976. 284 p.]
17. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Consilium medicum*. 2013;15(2):10-5. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive and emotional-behavioral disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Consilium medicum*. 2013;15(2):10-5. (In Russ.)].
18. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2013;(3):16-21. [Zakharov VV, Vakhnina NV. *Cognitive impairment in hypertension*. *Nervnye bolezni*. 2013;(3):16-21. (In Russ.)].
19. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):11-8. [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2014;6(4):11-8. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18
20. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(2):8-16. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011;3(2):8-16. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2011-141
21. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(4):39-43. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):39-43. (In Russ.)].
22. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning. A perspective in Historical Context. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):260-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429. Epub 2012 Jul 2.
23. Морозова ОГ, Ярошевский АА, Липинская ЯВ. Пути оптимизации терапии когнитивных нарушений у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Новини медицини та фармації. 2016;(3):8-10. [Morozova OG, Yaroshevskii AA, Lipinskaya YaV. Ways to optimize the treatment of cognitive impairment in patients with hypertension. *Novini meditsini ta farmatsii*. 2016;(3):8-10. (In Russ.)].
24. Iadecola C. Hypertension and dementia. *Hypertension*. 2014 Jul;64(1):3-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03040. Epub 2014 Apr 28.
25. Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, et al. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005 Jul;58(1):68-74.
26. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Jul;41(7):753-6.
27. Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):57-64. [Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Neurological disorders in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015;7(4):57-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-57-64
28. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996 Apr 27;347(9009):1141-5.
29. Qiao J, Lu WH, Wang J, et al. Vascular risk factors aggravate the progression of Alzheimer's disease: a 3-year follow-up study of Chinese population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014 Sep;29(6):521-5. doi: 10.1177/1533317514522853. Epub 2014 Feb 21.
30. Kivipelto M, Helkala EL, HKnninen T, et al. A Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9.
31. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
32. Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):476-84. doi: 10.1136/jnnp-2014-310095. Epub 2015 May 22.
33. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec;86(12):1299-306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548. Epub 2015 Aug 20.
34. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011 Sep;22(5):646-59. doi: 10.1097/EDE.0b013e31822708b5.
35. Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, et al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015 Jun 16;12(6):e1001841; discussion e1001841. doi: 10.1371/journal.pmed.1001841. eCollection 2015 Jun.
36. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 320 p.]
37. Morris R, Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University press; 1996. 421 p.
38. Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Голубев ВЛ, Дюкова ГМ. Депрессия в неврологической

- практике. Москва: МИА; 2007. 197 с. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. *Depressiya v nevrologicheskoi praktike* [Depression in neurological practice]. Moscow: MIA; 2007. 197 p.]
39. Вознесенская ТГ. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(2):9-12. [Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):9-12. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2009-31
40. Sönmez YE, Erden Aki SO. Vascular Depression. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013;50:1-8.
41. Alexopoulos GS, Bruce ML, Silbersweig D, et al. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 1999 Sep;1(2):68-80.
42. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20. Epub 2013 Feb 26.
43. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915-22.
44. Alexopoulos GS, Kiess DN, Klimstra S, et al. Clinical presentation of the 'depression-executive dysfunction syndrome' of late life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jan-Feb;10(1):98-106.
45. Alexopoulos G. The depression - executive dysfunction syndrome of late life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 Winter;9(1):22-9.
46. Янакаева Т.А. Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга. Российский медицинский журнал. 1998;(6):57-60. [Yanakaeva T.A. Depressive disorders in vascular diseases of the brain. *Russian Medical Journal*. 1998;(6):57-60. (In Russ.)].
47. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5-10. [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):5-10. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2010-77
48. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementias]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
49. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbeck Inst*; 2005. 161 p.
50. Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. In: *Dialogues in clinical neuroscience. Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Jun;6(2):199-216.
51. Chow SM, Hamagami F, Nesselroade JR. Age differences in dynamical emotion-cognition linkages. *Psychol Aging*. 2007 Dec;22(4):765-80. doi: 10.1037/0882-7974.22.4.765.
52. Shear K, Frank E, Houck PR, Reynolds CF. 3rd. Treatment of complicated grief: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(21):2601-8.
53. Newson RS, Boelen PA, Hek K, et al. The prevalence and characteristics of complicated grief in older adults. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):231-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.02.021. Epub 2011 Mar 12.
54. Bryant RA. Grief as a psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*. 2012 Jul;201(1):9-10. doi: 10.1192/bjp.bp.111.102889.
55. 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.
56. Perila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006 May;37(5):1165-70. Epub 2006 Apr 6.
57. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24;352(9137):1347-51.
58. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75.
59. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1218-26. Epub 2005 May 5.
60. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
61. Мищенко Т, Шестопалова Л, Кожевникова В и др. Гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія і судинна деменція. Досвід використання Фезаму. Ліки України. 2005;(9):57-60. [Mishchenko T, Shestopalova L, Kozhevnikova V i dr. Hypertensive discirculatory encephalopathy and vascular dementia. Experience of using Fasam. *Liki Ukraini*. 2005;(9):57-60. (In Ukr.)].
62. Trompet S, Van Vliet P, De Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010 Jan;257(1):85-90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7. Epub 2009 Aug 4.
63. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):875-84. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4. Epub 2008 Aug 29.
64. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 1;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198.

Поступила 29.09.2018

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, стр. 1

Терапия острой неспецифической боли в спине: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Информирование пациента о благоприятном прогнозе, рекомендация сохранять активность и оптимальная фармакотерапия — основа эффективного лечения острой поясничной неспецифической боли (ПНБ). К стандартной фармакотерапии острой ПНБ относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако чем длительнее их прием и больше дозы, тем выше риск развития побочных эффектов. В ряде случаев есть противопоказания к назначению НПВП. В связи с этим возникла необходимость поиска новых возможностей фармакотерапии острой ПНБ. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали противоболевой и противовоспалительный эффект витаминов группы В в высоких дозах. В клинических исследованиях получены данные, подтверждающие эффективность комплекса витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) в лечении острой ПНБ. Рассматривается практическая значимость комбинированного применения витаминов группы В и НПВП при ПНБ. Отмечается эффективность Мильгаммы® в лечении острой ПНБ как в сочетании с НПВП, так и в качестве монотерапии.

Ключевые слова: острая боль в спине; неспецифическая боль; поясничная боль; лечение; фармакотерапия; витамины группы В; тиамин; пиридоксин; цианкобаламин; Мильгамма®.

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

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123–128.

Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities

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., Build. 1, Moscow 119021

Information about a favorable prognosis for a patient, recommendations for activities, and optimal pharmacotherapy are a mainstay in the effective treatment of acute nonspecific low back pain (NLBP). Standard pharmacotherapy for acute NLBP includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, the longer their administration and larger doses, the higher the risk of side effects are. NSAIDs are contraindicated in some cases. In this connection, it has become necessary to search for new opportunities for the pharmacotherapy of acute NLBP. The results of experimental studies have demonstrated the analgesic and anti-inflammatory effects of high-dose B vitamins. Clinical trials have confirmed the efficacy of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) in the treatment of acute NLBP. The paper considers the practical significance of concomitant administration of B vitamins and NSAIDs in NLBP and notes the efficacy of milgamma used both alone and in combination with NSAIDs in the treatment of acute NLBP.

Keywords: acute back pain; nonspecific pain; low back pain; treatment; pharmacotherapy; B vitamins; thiamine; pyridoxine; cyanocobalamin; milgamma.

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):123–128.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128

Острая поясничная (пояснично-крестцовая) неспецифическая боль (ПНБ) — одна из самых частых причин обращения к неврологу, большинство (84%) людей в течение жизни испытывали боль в спине [1]. К острой ПНБ относят случаи, когда боль локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками, ее длительность не превышает 4 нед, исключены специфические причины боли [2]. Эффективное лечение острой ПНБ позволяет пациентам

быстрее вернуться к повседневной физической активности и работе, сократить продолжительность пребывания на больничном листе, предупредить госпитализацию по поводу боли в спине и хронизацию боли [3–5]. Новые варианты помощи пациентам с острой ПНБ активно обсуждаются, так как существующие консервативные методы лечения нередко недостаточно эффективны или их применение ограничено по медицинским показаниям.

Лечение острой ПНБ: современные положения

В международных и национальных руководствах указано, что лечение острой ПНБ должно быть комплексным и включать в себя информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания, рекомендацию сохранять активный образ жизни и использовать фармакотерапию [6–10]. Для эффективной фармакотерапии острой ПНБ применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), селективные ингибиторы ЦОГ2, коксибы [11]. Выбор НПВП зависит от сопутствующих заболеваний и риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Для лечения острой ПНБ также рекомендуются миорелаксанты [6–10], среди которых наиболее часто используют тизанидин и баклофен [12]. Нет убедительных данных о преимуществе одного миорелаксанта перед другим при лечении острой ПНБ [6–10]. Результаты клинических исследований, касающиеся терапевтического преимущества комбинации НПВП и миорелаксанта перед монотерапией НПВП, противоречивы [13–15]. Миорелаксанты показаны при недостаточной эффективности монотерапии НПВП [6].

Информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания, рекомендация сохранять активный образ жизни, терапия НПВП в сочетании миорелаксантом или без него — современный международный стандарт оказания помощи пациентам с острой ПНБ [6–10]. На практике часто назначаются и другие методы лечения: вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения; ношение специальных поясов и корсетов, ортопедических стелек и обуви; мануальная терапия, массаж, введение глюкокортикоидов (ГК) и анестетиков в область спины, прием парацетамола [16]. Однако в современных международных руководствах отмечено, что эти методы не обладают достоверной эффективностью, а в ряде случаев небезопасны для пациента [6–10]. Вытяжение может быть сопряжено с осложнениями и ухудшением течения острой ПНБ. Иглорефлексотерапия, различные физиотерапевтические процедуры, ношение специальных поясов и корсетов ортопедических стелек и обуви не признаются эффективными методами лечения острой ПНБ [12]. Мануальная терапия может назначаться пациентам с острой ПНБ, особенно если стандартная терапия не дает желаемых результатов [17, 18], однако данный вопрос остается предметом дискуссий [6]. 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 наличие определенного источника острой ПНБ [9, 12]. Парацетамол признан малоэффективным у пациентов с острой ПНБ [19, 20], при этом риск гепатоксического действия у парацетамола выше, чем у любых других НПВП [21].

В практике врача часто возникают трудности при ведении пациентов с острой ПНБ, связанные с недостаточной эффективностью НПВП в средних терапевтических дозах; развитием побочных эффектов при назначении НПВП, особенно в высоких терапевтических дозах или при приеме более 7 дней; наличием противопоказаний для добавления миорелаксанта к НПВП или возникновением побочных эффектов миорелаксанта [22].

Перечисленные клинические ситуации требуют поиска новых вариантов фармакотерапии острой ПНБ. Особый интерес представляют препараты, которые можно комбинировать с НПВП. Подобная комбинированная терапия должна решать следующие задачи: усиление обезболивающего эффекта НПВП; уменьшение доз и продолжительности приема НПВП для снижения риска развития побочных эффектов; поиск альтернативных вариантов лечения при невозможности добавления миорелаксантов (из-за противопоказаний или побочных эффектов). Сегодня накоплен определенный клинический опыт применения комбинированной терапии НПВП с витаминами группы В у пациентов с острой ПНБ. Данный подход обсуждается как новый дополнительный вариант лечения острой ПНБ в случаях недостаточной эффективности монотерапии НПВП, наличия противопоказаний к назначению НПВП и миорелаксантов или побочного действия такой терапии.

Витамины группы В в неврологической практике: терапевтические позиции

Известна важная роль витаминов группы В в лечении неврологических заболеваний, связанных с их дефицитом в организме. Так, витамин В₁ рекомендуется для терапии алкогольной полиневропатии, ассоциированной с его недостатком [23, 24], витамин В₁₂ — для лечения фуникулярного миелоза, сенсомоторной полиневропатии, когнитивных нарушений, также связанных с его дефицитом [25]. В России препараты витаминов группы В широко назначаются при диабетической полиневропатии [26, 27]. Проводятся мета-анализы исследований, посвященных оценке эффективности витаминов группы В при диабетической полиневропатии, продолжает обсуждаться возможность включения этих препаратов в официальные рекомендации по лечению таких пациентов [28, 29].

В неврологической практике чаще всего применяются комбинированные препараты витаминов группы В, содержащие тиамин (витамин В₁), пиридоксин (В₆), цианкобаламин (В₁₂). Эти витамины участвуют в ряде нейропластических процессов (формирование новых отростков нейронов, ремиелинизация, синаптогенез) [30, 31]. Тиамин оказывает существенное влияние на регенерацию поврежденных нервных волокон, энергетические процессы в нервных клетках, поддерживает нормальную функцию аксоплазматического тока. Пиридоксин способствует синтезу транспортных белков в аксонах, биосинтезу многих медиаторов и оказывает антиоксидантное действие [32]. Также установлено, что пиридоксин улучшает эндоневральный кровоток, угнетая агрегацию тромбоцитов [33]. Кобаламин (производное цианкобаламина) участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина, что имеет большое значение при демиелинизации нервных волокон.

Одновременное применение нескольких препаратов, содержащих отдельные витамины группы В, усложняет процесс лечения. Использование препарата, в состав которого входит комплекс витаминов (В₁, В₆ и В₁₂), значительно удобнее и позволяет повысить приверженность пациента терапии [22].

Мильгамма® — один из наиболее изученных комбинированных препаратов витаминов группы В [34]. Он широко применяется для лечения алкогольной и диабетической по-

линевропатии, в частности у пациентов с болевыми формами диабетической полиневропатии [35].

Препарат представлен в таблетированной форме (Мильгамма® композитум, 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина) и в форме раствора для внутримышечного введения (Мильгамма®, ампулы по 2 мл, 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианкобаламина, 20 мг лидокаина). Обычно лидокаин, оказывающий обезболивающее действие, входит в состав растворов для внутримышечных инъекций, если введение самого лекарственного вещества болезненно. Так, для безболезненного введения пенициллина в состав раствора включен лидокаин [36]. Внутримышечное введение витаминов группы В — также болезненный процесс, и наличие лидокаина в составе комбинированного препарата витаминов группы В позволяет проводить инъекции безболезненно, что положительно влияет на приверженность пациентов терапии.

Витамины группы В: новые возможности в неврологической практике

Новое направление в изучении возможностей применения витаминов группы В и их комбинаций в неврологии — лечение боли в спине. Распространено мнение, что цель назначения витаминов группы В при болевом синдроме — активация метаболических процессов в нервных волокнах, синтез миелина [37]. Действие витаминов группы В в высоких дозах отличается от их действия в физиологических дозах, которые ежедневно поступают с пищей [38]. В экспериментальных исследованиях показано, что витамины группы В в высоких дозах уменьшают интенсивность боли, влияя на ее патогенетические механизмы [39, 40].

В 1980-х гг. в исследованиях на лабораторных животных была установлена противоболевая и противовоспалительная активность витаминов группы В [39]. В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ и при введении только витаминов группы В. Авторы отметили антиноцицептивный эффект комбинации В₁, В₆, В₁₂ и предположили, что она ингибирует синтез воспалительных медиаторов (аллогенов) [41]. В другом эксперименте получены данные, что тиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождавшуюся тактильной аллодинией [42]. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что тиамин снижает интенсивность ноцицептивной воспалительной боли как острого, так и хронического течения. При этом отмечен его дозозависимый обезболивающий эффект: чем выше доза тиамина, тем сильнее обезболивающее действие [43]. Результаты сравнительных экспериментальных исследований позволили сделать вывод, что противоболевой и противовоспалительный эффект комбинированного введения витаминов В₁, В₆ и В₁₂ выше, чем при введении каждого из этих витаминов по отдельности [44]. Показано, что комплексное применение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливает действие противоболевых нейромедиаторов — норадреналина и серотонина. Также в экспериментальном исследовании обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [45].

В дальнейшем противоболевой эффект витаминов группы В и повышение эффективности терапии при комби-

нированном применении НПВП и витаминов группы В нашли подтверждение в клинических исследованиях, включавших пациентов с болью в спине [46, 47].

Клинический опыт применения витаминов группы В при острой ПНБ

Первые клинические исследования эффективности витаминов группы В при боли в спине были проведены в конце 1980-х — начале 1990-х гг. [46–50]. Это были рандомизированные двойные слепые исследования с участием небольшого количества пациентов с болью в нижней части спины. Всех пациентов разделили на две группы: 1) группа монотерапии диклофенаком; 2) группа комбинированной терапии диклофенаком + фиксированная комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂. Во всех исследованиях сделан вывод, что комбинированное лечение по эффективности превосходит монотерапию диклофенаком. Преимущество комбинированной терапии заключается в возможности сократить продолжительность приема НПВП и тем самым снизить частоту развития побочных эффектов.

Положительные результаты представленных выше небольших клинических исследований и их практическое значение способствовали проведению более крупных рандомизированных исследований. Так, в бразильское рандомизированное двойное слепое исследование DOLOR было включено 372 амбулаторных пациента с острой ПНБ в возрасте от 18 до 65 лет, у которых продолжительность болевого синдрома не превышала 3 дней [51]. Методом рандомизации 185 пациентов получали монотерапию диклофенаком, 187 — комбинированную терапию диклофенаком + витамины группы В. Пациентам из группы монотерапии назначали по 50 мг диклофенака в таблетках 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Пациенты из группы комбинированной терапии получали таблетки, содержащие 50 мг диклофенака, 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина, 1 мг цианкобаламина дважды в день (во время завтрака и ужина). Через 3 дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов из группы комбинированного лечения и только 29,7% пациентов из группы монотерапии. Данное количественное различие между группами (16,8%) было достоверно значимо ($p=0,0005$) и демонстрировало преимущество комбинированной терапии в скорости облегчения боли. Через 5 дней лечения из 123 пациентов, продолжавших прием препаратов, значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 82% из группы комбинированного лечения и только 43% из группы монотерапии, что вновь подтвердило достоверно значимое клиническое превосходство комбинированной терапии над монотерапией ($p<0,000$). Через 7 дней лечения 14 (87,5%) из 16 пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию, указали на значимое облегчение боли и завершили лечение. Только у 2 (12,5%) больных из группы комбинированного лечения терапевтический эффект не был достигнут.

Через 7 дней лечения у 59 (86,76%) из 68 пациентов, продолжавших монотерапию диклофенаком, наблюдалось значимое облегчение боли, и они завершили терапию. У 9 (13,23%) пациентов, получавших монотерапию диклофенаком, не отмечено терапевтического эффекта. Авторы заключили, что достижение значимого облегчения боли в группе монотерапии диклофенаком заняло больше време-

ни. Комбинированное лечение позволяет существенно сократить продолжительность фармакотерапии. Почти половина (46,5%) пациентов, получавших комбинированную терапию, указали на значимое облегчение боли уже через 3 дня лечения.

В России также были проведены клинические исследования эффективности комбинированной терапии НПВП и витаминами группы В при острой боли в спине [22]. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов с острой ПНБ, оценивали эффективность Мильгаммы® в виде раствора для внутримышечных инъекций [37]. Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы: 1) монотерапия диклофенаком (75 мг, внутримышечные инъекции 1 раз в день); 2) монотерапия Мильгаммой® (2 мл, внутримышечные инъекции 1 раз в день); 3) комбинированная терапия диклофенаком (75 мг) + Мильгамма® (2 мл) внутримышечно 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, до 10 дней. Достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечалось со 2-го дня лечения в группах монотерапии и уже с 1-го дня лечения в группе комбинированного лечения (см. рисунок). Через 10 дней лечения уменьшение боли в спине наблюдалось у 45% пациентов в группе Мильгаммы®, 35% в группе диклофенака и 70% в группе комбинированного лечения. Частота побочных эффектов (боль в эпигастрии, диарея) была выше в группах пациентов, получавших диклофенак в качестве монотерапии и в комбинации с Мильгаммой®. В группе монотерапии диклофенаком побочные эффекты возникли в 35% случаев, в группе комбинированной терапии — в 25%, а в группе Мильгаммы® — только в 5%. Авторы заключили, что комбинированная терапия Мильгаммой® + диклофенак дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия. При этом монотерапия Мильгаммой® может применяться при острой боли в спине также в качестве обезболивающего лечения. Преимущество монотерапии Мильгаммой® перед монотерапией диклофенаком — низкая частота развития побочных эффектов. Авторы предположили целесообразность применения такой комбинации при интенсивной (8–10 баллов по ВАШ) острой ПНБ, когда необходимо в максимально короткие сроки получить обезболивающий эффект. Также авторы сформулировали гипотезу о том, что при комбинированном назначении НПВП + мильгамма возможно использование меньших доз НПВП. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения соответствующих клинических исследований. Кроме того, в этом исследовании установлено пентасинергическое действие комбинированного препарата, содержащего В₁, В₆, В₁₂ и лидокаин (Мильгамма®), и выделены его основные свойства: 1) снижение интенсивности боли как результат собственно-

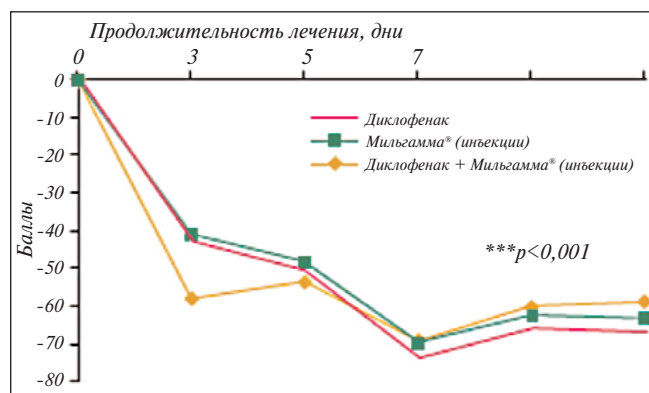


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в спине на фоне лечения. *** — достоверные различия на 3-й день лечения

го противоболевого действия витаминов группы В; 2) потенцирование эффекта НПВП; 3) участие в процессах регенерации миелиновой оболочки (при наличии радикулопатии); 4) улучшение функции проведения по нервным волокнам; 5) безболезненность проведения внутримышечных инъекций [37].

Заключение

Таким образом, для успешного лечения острой ПНБ необходим комплексный подход. Информирование пациента о благоприятном прогнозе боли в спине, рекомендация поддерживать повседневную активность и оптимальная фармакотерапия — основа эффективного лечения острой ПНБ. В качестве фармакотерапии широко применяются НПВП. При недостаточной эффективности НПВП к терапии добавляют препарат из группы миорелаксантов. Однако терапия как НПВП, так и миорелаксантами может быть противопоказана ряду пациентов или приводить к развитию побочных эффектов. У части пациентов не удается достигнуть клинически значимого облегчения боли через 7 дней терапии НПВП. Их более длительный прием и более высокие дозы повышают риск развития побочных эффектов. В связи с этим возникла необходимость поиска новых вариантов фармакотерапии острой ПНБ. В экспериментальных исследованиях показан противоболевой эффект витаминов группы В — тиамина, пиридоксина, цианкобаламина. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что комбинированная терапия НПВП и витаминами группы В при острой ПНБ быстро (уже со 2-го дня) приводит к значимому облегчению боли и позволяет сократить продолжительность приема НПВП. Мильгамма® — комбинированный препарат витаминов группы В, который может применяться в лечении острой ПНБ в сочетании с НПВП, а в ряде случаев — и в качестве монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Mar; 17(2):134-40.
2. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. *Med Clin North Am*. 2014 Jul;98(4):777-89, xii. doi: 10.1016/j.mcna.2014.03.005.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
4. Froud R, Patterson S, Eldridge S, et al. A Systematic Review and Meta-Synthesis of the

- Impact of Low Back Pain on People's Lives. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Feb 21;15:50. doi: 10.1186/1471-2474-15-50.
5. Blyth FM, Briggs AM, Schneider CH, Hoy DG, March LM. The Global Burden of Musculoskeletal Pain—Where to From Here? *Am J Public Health*. 2018 Nov 29:e1-e6.

- doi: 10.2105/AJPH.2018.304747. [Epub ahead of print]
6. 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.
 7. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. *Clinical Guidelines*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
 8. Stochkendahl MJ, 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.
 9. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. 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.
 10. 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. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute non-specific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
 11. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине. *Consilium Medicum*. 2013;(1):5-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Clinical experience of outpatient management of patients with back pain. *Consilium Medicum*. 2013;(1):5-7. (In Russ.)].
 12. 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.
 13. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2): CD004252.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Причины, диагноз и лечение неспецифической люмбагии: мифы и реальность. Медицинский совет. 2017;(10):54-8. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Causes, diagnosis and treatment of nonspecific lumbalgia: myths and reality. *Meditinskii sovet*. 2017;(10):54-8. (In Russ.)].
 17. Хабиров ФА. Руководство по клинической неврологии позвоночника. Казань: Медицина; 2006. 520 с. [Khabirov FA. *Rukovodstvo po klinicheskoi neurologii pozvonochnika* [Manual of clinical neurology of the spine]. Kazan': Meditsina; 2006. 520 p.]
 18. 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.]
 19. 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.
 20. 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
 21. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium Medicum*. 2011;13(9): 89-95. [Karateev AE. The Russian experience of use of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium Medicum*. 2011;13(9):89-95. (In Russ.)].
 22. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10):28-33. [Kamchatnov PR. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33. (In Russ.)].
 23. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998 Nov-Dec;33(6):631-8.
 24. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ. Патогенез и лечение полиневропатий: роль витаминов группы В. Эффективная фармакотерапия. 2015;(40):42-8. [Emel'yanova AYU, Zinov'eva OE. Pathogenesis and Treatment of Polyneuropathy: the Role of Vitamins B. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(40):42-8. (In Russ.)].
 25. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 Nov 15;5(11):4521-39. doi: 10.3390/nu5114521.
 26. Головачева ВА, Парфенов ВА. Современная тактика ведения пациентов с диабетической полиневропатией. Фарматека. 2016;(5):30-7. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Modern tactics of management of patients with diabetic polyneuropathy. *Farmateka*. 2016;(5):30-7. (In Russ.)].
 27. Парфенов ВА, Головачева ВА, Фадеев ВВ и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. Медицинский совет. 2017;(1):71-9. [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization of management of patients with diabetic polyneuropathy using an interdisciplinary approach. *Meditinskii sovet*. 2017;(1):71-9. (In Russ.)].
 28. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3): CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
 29. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016 Feb;57(2):55-9. doi: 10.11622/smedj.2016027.
 30. Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Scientific World Journal*. 2013 Oct 21;2013:309143. doi: 10.1155/2013/309143. eCollection 2013.
 31. Scott J, Molloy A. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):239-45. doi: 10.1159/000343114. Epub 2012 Nov 26.
 32. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009 Jan 12; 14(1):329-51. doi: 10.3390/molecules14010329.
 33. Kobzar G, Mardia V, Rätsep I, et al. Effect of vitamin B(6) vitamers on platelet aggregation. *Platelets*. 2009 Mar;20(2):120-4. doi: 10.1080/09537100802687674.
 34. Журавлева МВ, Ших ЕВ, Махова ЛА. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере милгаммы. Терапевтический архив. 2012;84(12):131-4. [Zhuravleva MV, Shikh EV, Makhova LA. Connection of analgesic and neurotropic effects on the example of milgamma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):131-4. (In Russ.)].
 35. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of «Milgamma» in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 1997;39(4):5-10.
 36. Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-893.
 37. Данилов АВ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? Русский медицинский журнал. 2010;(0):35-40. [Danilov AV. Treatment of acute back pain: B-vitamins or NSAIDs? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(0):35-40. (In Russ.)].
 38. Lemoine A, Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:129-47.

39. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989 Jun 5; 101(1):95-100.
40. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2): 73-7.
41. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15;421(3):157-64.
42. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzales HI, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jan 13;530(1-2): 48-53. Epub 2005 Dec 15.
43. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008 Jul;12(3):173-8.
44. Bartoszyk GD. The interactions of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):121-4.
45. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):129-35.
46. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Verkürzung der Diclofenac-therapie durch B-vitamine. Ergebnisse einer randomisierten doppelblindstudie, Diclofenac 50 mg gegen Diclofenac 50 mg plus B-vitamine, bei schmerzhaften wirbelsäulenerkrankungen mit degenerativen Veränderungen. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct;47(5):351-62.
47. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy: Results of a double-blind clinical study with reduced diclofenac-dosage (75 mg diclofenac vs. 75 mg diclofenac plus B-vitamins daily) in patients with acute lumbago. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15.
48. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20.
49. Koch EM, Ehrhardt A. Der Beitrag von B-Vitaminen in der Therapie von Wirbelsäulensyndromen. In: Rietbrock N, editor. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1991.
50. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung*. 1986;(8):22-30.
51. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac Plus B Vitamins Versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.

Поступила 10.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Вёрваг 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.

Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу)

Приведены сравнительные данные об эффективности и переносимости вальпроевой кислоты (ВК, вальпроат) и карбамазепина (КБЗ) при разных формах эпилепсии и типах припадков в разных возрастных и клинических группах. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пролонгированные формы ВК и КБЗ, несмотря на более чем 50-летнюю историю эффективного применения, остаются препаратами первого выбора при многих формах эпилепсии.

КБЗ эффективен при фокальной эпилепсии и изолированных генерализованных тонико-клонических припадках. Однако его использование существенно ограничивают такие свойства, как индукция цитохрома P450, аутоиндукция, высокий уровень лекарственных взаимодействий, аггравация абсансов, негативного миоклонуса, миоклонических и атонических приступов, влияние на профиль стероидных половых гормонов, повышение концентрации атерогенных липидов и холестерина, нарушение проводимости миокарда и гипонатриемия.

Благодаря множественному механизму действия ВК назначают практически при любых формах эпилепсии и типах припадков у пациентов разного возраста. ВК не следует использовать (если позволяет клиническая ситуация) у женщин детородного возраста, при некоторых эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста, наследственных болезнях обмена и хромосомных аномалиях. Эффективность в отношении разных типов припадков и форм эпилепсии, хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль по-прежнему делают ВК незаменимой во многих клинических ситуациях.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты; вальпроат; карбамазепин; эффективность; переносимость; коморбидность; эпилепсия у детей, взрослых, идиопатическая, генетическая, фокальная, структурная; эпилептические энцефалопатии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):129–138.

Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner)

Vlasov P.N.

Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The paper gives comparative data on the efficacy and tolerability of valproic acid (VA, valproate) and carbamazepine (CBZ) for different types of epilepsy and seizures in different age and clinical groups. The results of studies suggest that despite a more than 50-year history of their effective use, the extended-release formulations of VA and CBZ remain the drugs of first choice for many types of epilepsy.

CBZ is effective for focal epilepsy and isolated generalized tonic-clonic seizures. However, its use is substantially limited by properties, such as cytochrome P450 induction and autoinduction, high drug-drug interactions, the aggravation of absences, negative myoclonus, myoclonic and atonic seizures, an effect on the profile of steroid sex hormones, elevated concentrations of atherogenic lipids and cholesterol, myocardial conduction disorders, and hyponatremia.

Due to the multiple mechanism of action, VA is prescribed for almost all types of epilepsy and seizures in patients of different ages. VA should not be used (if the clinical situation allows) in women of childbearing age, in some infantile epileptic encephalopathy, inherited metabolic diseases, and chromosomal abnormalities. Effectiveness against different types of seizures and epilepsy, good tolerability, minimal aggravation risk, high retention rate of monotherapy, the presence of a variety of dosage forms, and favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles still make VA essential in many clinical situations.

Keywords: antiepileptic drugs; valproate; carbamazepine; efficacy; tolerability; comorbidity; childhood, adult, idiopathic, genetic, focal, structural epilepsy; epileptic encephalopathy.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PV. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):129–138.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138

Обеспечение пациентов с эпилепсией новыми противоэпилептическими препаратами (ПЭП) существенно расширяет возможности эффективной терапии этого распространенного и социально значимого заболевания. Согласно резолюции ВОЗ (2015), эпилепсия является высоко курable заболеванием, а значит, большинство пациентов могут быть избавлены от приступов при надлежащей терапии доступными ПЭП [1]. Вместе с тем уровень ремиссии у больных эпилепсией в России в целом составляет менее 20%, в то время как в ведущих эпилептологических центрах крупных городов страны он сопоставим с международными показателями [2]. Доступность всего спектра ПЭП на территории России неравномерная, поэтому базисными препаратами в большинстве регионов остаются карбамазепин (КБЗ) и вальпроевая кислота (ВК, вальпроат), преимущественно пролонгированные формы [3]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности базисных и так называемых новых ПЭП, однако постоянное обновление и накопление информации позволяет пересмотреть некоторые аспекты применения КБЗ и ВК в терапии эпилепсии.

В практической работе эпилептолог опирается на данные об эффективности ПЭП при определенных формах эпилепсии и типах приступов, их переносимости и безопасности с учетом механизма действия, фармакокинетики, фармакодинамики, сопутствующей соматической патологии и др. Основным критерием применения того или иного ПЭП является соотношение «эффективность/переноси-

мость», при этом важнейшим параметром считается качество жизни пациента [4]. В табл. 1 приведены основные характеристики пролонгированных форм ВК и КБЗ.

КБЗ начал широко применяться в эпилептологии с середины 60-х гг. прошлого столетия и до настоящего времени является «золотым стандартом», с которым сравнивают эффективность и переносимость всех новых ПЭП при фокальной эпилепсии [6–8].

Широкое использование ВК объясняется прежде всего ее высокой эффективностью при разных типах приступов и формах эпилепсии [9, 10], хорошей переносимостью [11], возможностью быстрого подбора эффективной дозы [12], благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП, множеством форм выпуска (сироп, обычные формы, пролонгированные, для внутривенного введения). Также важным свойством ВК является минимальный риск фармакодинамической аггравации (парадоксальное утяжеление заболевания, несмотря на то, что ПЭП назначен адекватно в соответствии с типом приступа и формой эпилепсии) [11, 13]. Ярким примером того, что препарат чрезвычайно востребован, несмотря на появление ряда новых ПЭП, является включение его в последние рекомендации по лекарственной терапии эпилепсии [10, 14, 15]. В руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) Великобритании указано, что ВК — препарат первого выбора при следующих синдромах: детская абсансная эпилепсия

Таблица 1. Основные характеристики ВК и КБЗ

ВК	КБЗ
Механизм действия: множественный, посредством влияния на ГАМКергические тормозные нейроны, Ca^{++} -, K^{+} -, Na^{+} -каналы	Механизм действия: связан преимущественно с блокадой быстрых потенциал-зависимых Na^{+} -каналов на пресинаптическом уровне, что опосредованно снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата. В меньшей степени модулирует потенциал-зависимые Ca^{++} - и K^{+} -каналы
Показания: практически все виды эпилептических приступов. Наименьший показатель фармакодинамической аггравации среди всех ПЭП [5, 13]	Показания: фокальные с/без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы и изолированные генерализованные тонико-клонические приступы
Противопоказания: гиперчувствительность, нарушения функции печени и/или поджелудочной железы, гепатит (острый, хронический, лекарственный и др., в том числе в семейном анамнезе), геморрагический диатез	Противопоказания: гиперчувствительность, в том числе к трициклическим антидепрессантам, атриовентрикулярная блокада, миелосупрессия или острая порфирия в анамнезе; абсансы и миоклонические приступы; детская возраст-зависимая эпилепсия в связи с возможностью аггравации и трансформации в эпилептическую энцефалопатию
Наиболее частые НЯ: ЦНС — тремор; ЖКТ — тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз; аллергические реакции — реакции гиперчувствительности; выпадение волос; система кроветворения — лейкопения, тромбоцитопения; эндокринная система и обмен веществ — гиперандрогения, повышение массы тела	Наиболее частые НЯ: ЦНС — головокружение, атаксия, сонливость; ЖКТ — тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз; сердечно-сосудистая система — нарушение внутрисердечной проводимости; аллергические реакции — кожные высыпания; система кроветворения — лейкопения, тромбоцитопения; эндокринная система и обмен веществ — гипонатриемия, остеопения, повышение уровня холестерина и липопротеинов
Основные фармакокинетические показатели: абсорбция — биодоступность достигает 100%, C_{max} — 7 ч, эффективная плазменная концентрация — 40–100 мкг/мл, $\text{T}_{1/2}$ — от 12 до 17 ч; распределение — 90–95% связь с транспортными протеинами крови, 5–10% — свободное состояние; метаболизм — путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега-1-окисления, ингибитор цитохрома P450; выведение — почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления	Основные фармакокинетические показатели: абсорбция — биодоступность достигает 100%, C_{max} — 24 ч, эффективная плазменная концентрация — 4–12 мкг/мл, $\text{T}_{1/2}$ после однократного применения — 36 ч, при длительном использовании — от 16 до 24 ч; распределение — 70–80% связь с транспортными протеинами крови, 20–30% — свободное состояние; метаболизм — основной путь — эпоксицирование P450 3A4 и глюкуронизация; выведение — 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% — с калом

Примечание. Показатели приведены для референтных форм с контролируемым высвобождением активного вещества Депакин® Хроносфера и Тегретол ЦР. НЯ — нежелательные реакции, наблюдаются преимущественно на этапе титрации и начального применения препаратов, существует определенная дозозависимость; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептического припадка (по NICE, 2012; ПЭП указаны в алфавитном порядке)

Тип припадка	ПЭП первого выбора	Дополнительный ПЭП	Другие ПЭП	ПЭП противопоказан
Генерализованный тонико-клонический	ВК, КБЗ, ЛТД, ОКС	ВК, КЛБ, ЛЕВ, ЛТД, ТПМ		Если наблюдаются также абсансы или миоклонические припадки: ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Тонический или атонический	ВК	ЛТД	РУФ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ
Абсанс	ВК, ЛТД, ЭСМ	ВК, ЛТД, ЭСМ	ЗНС, КЗП, КЛБ, ЛЕВ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Миоклонический	ВК, ЛЕВ, ТПМ	ВК, ЛЕВ, ТПМ	КЗП, КЛБ, ЗНС, ПЦТ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Фокальный	ВК, ЛЕВ, ЛТД, КБЗ, ОКС	ВК, ГБП, КБЗ, КЛБ, ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ТПМ	ВГБ, ЗНС, ЛКМ, ПГБ, ТГБ, ЭСЛ, ФБ, ФТ	

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ВГБ — вигабатрин; ГБП — габапентин; ЗНС — зонисамид; КЗП — клоназепам; КЛБ — клобазам; ЛЕВ — леветирacetам; ЛКМ — лакосамид; ЛТД — ламотриджин; ОКС — окскарбазепин; ПГБ — прегабалин; ПЦТ — пирacetам; РУФ — руфинамид; ТГБ — тиагабин; ТПМ — топирамат; ФБ — фенобарбитал; ФТ — фенитоин; ЭСЛ — эсикарбазепин; ЭСМ — этосуксимид.

или другие абсансные синдромы; ювенильная абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, идиопатическая генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия с центротемпоральными спайками, синдром Панайотопулоса, детская затылочная эпилепсия с поздним началом (тип Гасто), синдром Драве, синдром Леннокса–Гасто.

В табл. 2 и 3 отражены применение ПЭП при разных типах припадков [10] и рекомендации Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) при выборе первой монотерапии на основании данных метаанализа [16].

При выборе терапии врач ориентируется на эпилептический синдром: идиопатическая (генетическая)/симптоматическая (структурная), фокальная/генерализованная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, поскольку в настоящее время прогноз для большинства форм эпилепсии и эпилептических синдромов всесторонне исследован. Также учитывается специфика назначения препарата в особых группах пациентов (дети, беременные, пожилые лица).

Эффективность ВК и КБЗ

Применению ВК и КБЗ при эпилепсии посвящено несколько тысяч статей (PubMed). Известно, что стартовая эффективность монотерапии самая высокая и экспоненциально снижается с каждой последующей неудачной монотерапией [4]. Открытые исследования, включавшие большие выборки пациентов, доказывают максимальную эффективность ВК при недифференцированных формах эпилепсии [17], а ЛТД и КБЗ — при фокальных [18]. В одном из последних исследований проанализированы эффективность и переносимость КБЗ (n=91), ВК (n=61), ЛТД (n=105) и ЛЕВ (n=72) у пациентов с эпилепсией в сравнении со здоровыми испытуемыми аналогичного возраста (n=51). Выборка включала данные из регистра ПЭП Великобритании (UKAED, www.ukaed.info). Под эффективностью в данном исследовании понимали отсутствие приступов за последний месяц. Суммарная эффективность КБЗ/ВК/ЛТД/ЛЕВ

составила 60/79/67/67%, при фокальной эпилепсии — 59/71/67/57% и генерализованной — 67/89/65/94%, при этом эффективность ВК оказалась максимальной. Профиль НЯ оценивался по Ливерпульской шкале. НЯ со стороны ЦНС были наиболее выраженными при применении ЛЕВ с последовательным уменьшением в ряду КБЗ, ЛТД, ВК: 43,01/42,21/39,86/39,66% соответственно. Раздражительность была максимально выраженной при применении ЛЕВ, а депрессия — при использовании КБЗ [19].

Переносимость ВК и КБЗ

В реальной клинической практике переносимость ВК и КБЗ существенно лучше, так как от врача не требуется жесткого соблюдения протокола назначения ПЭП, который обычно прописывается при двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [10]. НЯ приводят к ухудшению качества жизни, нарушают приверженность терапии вплоть до полного отказа от приема ПЭП. Отношение врача и пациента к ПЭП кардинально различается: врач стремится достичь медикаментозной ремиссии и прогнозирует проблемы, которые могут возникнуть при длительном применении ПЭП, а большинство пациентов обращают внимание на НЯ.

Исследование, проведенное в университетской клинике Шарите (Берлин), было посвящено переносимости терапии у 438 пациентов, получавших ЛЕВ (n=151), ЛТД (n=167), ВК (n=73), пролонгированный КБЗ (n=47) и другие ПЭП (n=69). Все пациенты были старше 16 лет и страдали эпилепсией более 12 мес, использовали ПЭП в монотерапии и заполняли опросник «Ливерпульская шкала нежелательных явлений». Согласно полученным данным, высокий уровень НЯ (>45) был обусловлен длительным заболванием, отсутствием медикаментозной ремиссии, фокальной эпилепсией и не зависел от принимаемого ПЭП. НЯ, возникавшие при приеме ВК: расстройство желудка минимальной выраженности при использовании дозы 979±272 мг/сут, которое усиливалось при дозе 1030±485 мг/сут, а также тремор пальцев рук, который был дозозависимым и регистрировался при дозе 977±461 мг/сут и усиливался

при дозе 1118 ± 418 мг/сут. При приеме ЛЕВ достоверно чаще наблюдались раздражительность, агрессивность, депрессия и нарушения сна, недостоверно — ЖКТ-расстройства. При приеме ЛТД достоверно чаще регистрировались трудности концентрации внимания, недостоверно — раздражительность и ЖКТ-расстройства [20].

В ретроспективном нерандомизированном 5-летнем исследовании проведен анализ когнитивных НЯ у 1694 пациентов, находившихся на обследовании в эпилептологическом центре клиники Колумбийского университета (New York, USA), по сравнению с 1189 пациентами с впервые выявленной эпилепсией. Показано, что максимально часто когнитивные НЯ имелись у пациентов, принимавших ТПМ — 21,5%, далее по убывающей следовали ОКС — 11,6%, ЛЕВ — 10,4%, КБЗ — 9,9%, ЛТД — 8,9%, ВК — 8,3% и ГБП — 7,3% [21].

ВК и КБЗ при недифференцированной эпилепсии

Диагностировать форму эпилепсии/эпилептического синдрома не всегда удается из-за ограниченных возможностей обследования либо противоречивости результатов клинического осмотра, данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализационных методов. Поэтому при всех формах так называемой недифференцированной/неклассифицированной эпилепсии, т. е. при формах, которые сложно идентифицировать, следует признать препаратом выбора ВК, характеризующуюся высокой эффективностью, хорошей переносимостью и наибольшей длительностью удержания на монотерапии по сравнению с ТПМ и ЛТД [17]. Применение же КБЗ чревато развитием ятрогений и фармакорезистентности [12]. Это особенно важно, если у пациента наблюдается несколько типов эпилептических припадков.

ВК и КБЗ при идиопатической (генетической) эпилепсии

С 80-х гг. прошлого века ВК рассматривалась как препарат выбора при идиопатической генерализованной эпилепсии. На высокую эффективность ВК при всех формах идиопатической генерализованной эпилепсии с варибельным фенотипом (детская и юношеская абсансная, ювенильная миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами пробуждения) указывают авторитетные российские [12, 22] и зарубежные [5, 10, 16] авторы. К сожалению, в

Таблица 3. *Рекомендации международной противозепилептической лиги (ILAE, 2013) по назначению первой монотерапии в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом (ПЭТ указаны в алфавитном порядке)*

Тип припадков или эпилептический синдром	Уровень эффективности и доказательности
Фокальная эпилепсия у взрослых	A: ЗНС, КБЗ, ЛЕВ, ФТ B: ВК C: ВГБ, ГБП, ЛТД, ОКС, ТПМ, ФБ D: КЗП, ПРМ
Фокальная эпилепсия у детей	A: ОКС B: нет C: ВГБ, ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ D: ЗНС, КЗП, КЛБ, ЛТД
Фокальная эпилепсия у пожилых	A: ГБП, ЛТД B: нет C: КБЗ D: ВК, ТПМ
Первично-генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ, ЛТД, ОКС, ТПМ, ФТ, ФБ D: ВГБ, ГБП, ЛЕВ
Первично-генерализованные тонико-клонические приступы у детей	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ D: ОКС
Абсансы у детей	A: ВК, ЭСМ B: нет C: ЛТД D: нет
Эпилепсия с центротемпоральными спайками	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ* D: ГБП, ЛЕВ, ОКС, СТМ
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	A: нет B: нет C: нет D: ВК, ТПМ

Примечание. * — возможна аггравация с утяжелением течения заболевания, ПРМ — примидон, СТМ — сультам.

практической работе постоянно приходится сталкиваться с неправильной диагностикой такой распространенной формы, как ювенильная миоклоническая эпилепсия. Если данная форма правильно не диагностирована, то невролог, как правило, назначает КБЗ, который противопоказан таким пациентам и утяжеляет течение заболевания [12, 22].

ВК считается препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций и при фокальной возраст-зависимой эпилепсии, так как применение КБЗ у таких пациентов может приводить к усугублению имеющихся и возникновению других типов приступов, вплоть до выраженного прогрессирования заболевания с развитием серии приступов, эпилептического статуса, а также задержки общего и речевого развития — трансформации идиопатической фокальной эпилепсии в эпилептическую энцефалопатию [22]. Так, назначение КБЗ при роландической эпилепсии может привести к аггравации [23, 24]. Исключением является аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными приступами, при

которой доказана высокая эффективность КБЗ в качестве препарата выбора [12, 22].

ВК и КБЗ при структурной фокальной эпилепсии

При структурной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых при различной долеой локализации ведущего эпилептического очага обоснованным традиционно считается применение КБЗ, в раннем же детском возрасте в связи с угрозой аггравации и трансформации препаратом выбора является ВК [12, 22]. Согласно рекомендациям ILAE (2013), КБЗ — один из препаратов первого выбора при фокальных припадках [16], который сопоставим по эффективности с ЛТД, однако удержание на монотерапии КБЗ оказалось менее продолжительным из-за его худшей переносимости [18].

Первые попытки применения ВК в России у пациентов с фокальной эпилепсией были предприняты при синдроме кататонической эпилепсии в начале 90-х гг. XX в., когда спектр доступных ПЭП был крайне ограничен. Такое свойство ВК, как отсутствие ферментиндукции цитохрома Р450, предопределило ее эффективное применение при фокальной эпилепсии [25, 26]. Последующие исследования, включавшие большие выборки пациентов, свидетельствовали о высокой эффективности и хорошей переносимости ВК в качестве первой монотерапии при фокальной эпилепсии [9, 27]. В крупных российском (n=1580) и европейском (n=1988) исследованиях получены сопоставимые результаты: ремиссия на протяжении 6 мес была достигнута у 72,7–83,7% пациентов; удержание на терапии составило 93,5%; отмена ВК в связи с непереносимыми НЯ — 0,6%. Наиболее частыми НЯ были увеличение массы тела (1,8%), алоpecia (1,8%) и тремор (1,5%). При фокальной эпилепсии дозы ВК ниже, чем при генерализованной [5]. Вальпроаты характеризовались максимальной эффективностью и минимальным количеством НЯ при сопоставлении с ТПМ и КБЗ у детей при фокальной эпилепсии независимо от локализации эпилептического очага [15, 28, 29].

ВК при эпилепсии, имеющей черты генерализованной и фокальной

В практической работе нередко наблюдаются ситуации, когда врач после проведения всего комплекса обследований подтверждает наличие у пациента и генерализованной, и фокальной эпилепсии. Хотя дихотомическое разделение на фокальные и генерализованные формы является общепринятым, с развитием более точных методов диагностики процент фокальных эпилепсий будет постоянно возрастать, в этом случае препаратом выбора также остается ВК с учетом широкого спектра действия [12]. КБЗ эффективен только при фокальных и изолированных генерализованных тонико-клонических припадках, поэтому может отягощать состояние пациента, вызывая ряд эпилептических припадков [12, 22]. Традиционно считается, что в случае регистрации при ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронии препаратом выбора является ВК [30].

ВК при эпилептических энцефалопатиях

В России вальпроаты используются в качестве стартовой терапии при большинстве эпилептических энцефалопатий у детей. При эпилептических спазмах, энцефалопатиях младенческого возраста (синдромы Веста, Отахара и др.),

эпилепсии при наследственных болезнях обмена и хромосомных аномалиях, митохондриальных энцефалопатиях показаны гормональная терапия и ВК [22, 31]. При эпилептических энцефалопатиях у детей старше 1 года (синдром Леннокса—Гастро, эпилептические энцефалопатии с постоянной продолженной активностью в медленном сне) и эпилептических приступах в рамках прогрессирующих заболеваний неясной этиологии препаратом выбора также является ВК [32]. КБЗ у таких пациентов не применяется [12, 22].

Терапия ВК и КБЗ у детей

Проблемы терапии эпилепсии в детском возрасте связаны с многообразием форм патологии и клинических проявлений. Нередко по многим объективным и субъективным причинам (возрастные трудности клинической интерпретации симптомов, полиморфизм клинических проявлений, недостаточность инструментального и аппаратного обеспечения, низкая квалификация специалистов) диагноз не может быть точно установлен на ранних этапах заболевания, что влечет за собой возможные ошибки в назначении ПЭП, неэффективность и даже ятрогенное отягощение. В этих случаях используются преимущественно ПЭП с широким спектром противосудорожного действия. К таким препаратам, подавляющим практически все основные типы припадков, относится ВК, назначение которой позволяет добиться высокого процента ремиссий при хорошей переносимости и практическом отсутствии явлений аггравации [11, 12, 22]. Известно, что КБЗ аггравировает приступы при роландической эпилепсии, учащает абсансы и миоклонические припадки, в том числе при прогрессирующей миоклонической эпилепсии, у пациентов с эпилептическим статусом в медленноволновом сне возможна клиническая и ЭЭГ-аггравация [33]. В эксперименте показано, что вероятный механизм негативного влияния КБЗ связан с воздействием на вентробазальный комплекс таламуса при высокой активации GABA_A-рецепторов [34]. ВК оказалась значительно эффективнее по сравнению с ЛЕВ и ОКС при стартовой терапии эпилепсии у детей и взрослых [35].

Следует помнить о возможной аггравации КБЗ ряда эпилептических припадков у детей первых лет жизни, однако у молодых взрослых и подростков препарат применяется более широко [12, 22].

Терапия ВК и КБЗ у мужчин и женщин

Выбор препарата с учетом половой принадлежности пациента важен, так как эффективная терапия позволяет вести активный образ жизни без существенных ограничений. Принципиальных возражений против назначения ВК и длительного ее применения у лиц мужского пола нет [12], в то время как КБЗ, по данным независимых исследований, снижает уровень биологически активного тестостерона и оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез [36, 37].

Более жесткие требования предъявляются к назначению ВК лицам женского пола: Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, ЕМЕА) в ноябре 2014 г. опубликовало отчет и рекомендации, согласно которым ВК не должна применяться во время беременности и может быть использован у девушек и женщин детородного возраста исключительно при отсутствии альтернативной терапии эпилепсии и при строгом соблюдении контрацепции. В ап-

реле 2018 г. NICE официально закрепил это положение в своем руководстве в связи с высоким риском врожденных мальформаций [10] и задержки интеллектуального развития [10, 38]. На практике очень часто пациентки сообщают эпилептологам о состоявшейся незапланированной беременности уже при сроке 8–12 нед, когда произошел основной гистоорганогенез, и задачами команды неврологов, генетиков и акушеров являются ранняя диагностика и исключение врожденных пороков развития. Большим подспорьем при выборе суточной дозы ВК и прогнозировании НЯ и тератогенного влияния могут стать фармакогенетические исследования, внедряющиеся во врачебную практику [39]. Для предотвращения НЯ при терапии ВК рекомендуется заранее готовить пациентку к беременности, с этой целью проводят коррекцию минимальной эффективной дозы ВК (подтвержденной безопасной дозы в этом случае нет), до зачатия и на протяжении первого триместра назначают препараты фолиевой кислоты (3–5 мг/сут)¹. Однако эта проблема очень многогранна, и исследования, проведенные в России, показывают, что в психофизическом развитии ребенка решающую роль играет не принимаемый во время беременности ПЭП, а социокультурные условия [40]. Несмотря на информированность врачей и пациентов о нежелательности применения препаратов ВК при беременности, как в международных регистрах (EURAP), так и в исследованиях за длительный период времени ВК прочно занимает 2–3-е место в структуре ПЭП при беременности [41].

Данные о прямом влиянии ВК на развитие синдрома поликистозных яичников противоречивы: подтвердить либо опровергнуть это положение пока не представляется возможным. Так, исследования, проведенные на нашей кафедре, а также другими коллективами авторов, например двойное слепое плацебоконтролируемое исследование израильских ученых, но не подтвердили прямой роли ВК в развитии синдрома поликистозных яичников [42, 43].

ВК не влияет на эффективность гормональной контрацепции. Следует учитывать, что эстрогенные препараты, включая контрацептивы, могут увеличивать клиренс ВК и уменьшать ее сывороточную концентрацию. Поэтому необходимо контролировать уровень ВК в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих препаратов. Дополнительными факторами, ограничивающими ее применение у женщин, является повышенный индекс массы тела и сопутствующая нейроэндокринная патология половой сферы.

Наглядными оказались результаты изучения частоты стартовой терапии ВК у пациентов, страдающих эпилепсией, и пациентов психиатрического профиля, проведенного в Стокгольме с 01.2011 по 06.2017 г. [44]. После публикации рекомендаций ЕМЕА (2014) число инициальной терапии ВК у женщин с эпилепсией стабилизировалось, а при психиатрической патологии стало заметно снижаться. Авторы объясняют это тем, что к 2014 г., вероятно, уже был достигнут минимум использования вальпроата, без которого в этой популяции не обойтись [44].

КБЗ также оказывает неблагоприятное влияние на женскую половую сферу. Являясь ферментоиндуктором, он

повышает скорость метаболизма стероидных половых гормонов и стимулирует выработку глобулина, связывающего половые гормоны, соответственно, снижается уровень биологически активных (свободного и связанного с альбуминами) стероидных половых гормонов и возрастает частота патологии женской половой сферы, которая может достигать 50% [12]. КБЗ при совместном применении уменьшает эффективность комбинированных эстроген-гестагенных гормональных контрацептивов [12]. Оба ПЭП – и КБЗ, и ВК – отнесены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США к категории D [45], хотя еще в 2011 г. КБЗ входил в категорию C [46].

Терапия ВК и КБЗ у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией эффективны средние терапевтические и даже низкие дозы ПЭП: ВК 500 мг/сут однократно или 800–1000 мг/сут при одно-/двукратном приеме, пролонгированный КБЗ 400–800 мг/сут при двукратном приеме. Врач должен учитывать сопутствующую соматическую и психиатрическую патологию, ее влияние на течение эпилепсии и проводимую противосудорожную терапию, а также взаимодействие ПЭП с другими лекарственными средствами, принимаемыми пациентом. Поэтому весьма перспективным у пациентов данной группы является Депакин® Хроносфера. Его преимущество состоит в возможности начала терапии сразу с эффективной дозы, так как обычно не требуется титрования либо повышение дозы занимает 1–2 нед. Пациент не испытывает затруднений при приеме препарата (его можно растворить в воде, соке или йогурте), что существенно повышает комплаентность и общую эффективность терапии. Чрезвычайно важными являются нормотимическое свойство ВК, а также отсутствие негативного влияния на психическую сферу [47].

При использовании КБЗ у пациентов старшего возраста необходимо учитывать множество дополнительных факторов: КБЗ блокирует Na⁺-каналы и может ухудшать проводимость миокарда, вызывать гипонатриемию [12]; будучи индуктором цитохрома P450, повышает метаболизм ряда лекарственных средств, применяющихся для длительной терапии хронических заболеваний [48]; приводит к развитию гиперхолестеринемии и дислипотеинемии [49, 50], а также к достоверному повышению уровня гомоцистеина даже при длительности приема 2 года и изменению индекса интима-медиа [51]. Учитывая эти обстоятельства, у пожилых пациентов при выборе между КБЗ и ВК в большинстве случаев следует отдать предпочтение ВК.

ВК и КБЗ при сопутствующей соматической патологии

Количество хронических соматических заболеваний увеличивается пропорционально возрасту пациента. В одном из последних исследований были проанализированы структура сопутствующей соматической патологии и потенциальные лекарственные взаимодействия у пациентов старше 65 лет с впервые развившейся эпилепсией. Для этого в регистре университета Куопио (Финляндия) была изучена

¹В настоящее время нет данных, подтверждающих профилактическое действие фолиевой кислоты в отношении врожденных пороков развития, которые могут возникнуть под влиянием терапии ВК.

Таблица 4. Рекомендации по применению ПЭП при сопутствующих соматических заболеваниях [53]

Сопутствующие соматические заболевания	Наиболее рекомендуемые ПЭП	Менее рекомендуемые ПЭП	ПЭП, назначения которых следует избегать
Сердечные заболевания	ЛЕВ, ЛТД, ТПМ, ВК , ЗНС, ГБП	КБЗ , ОКС, ПГБ, ФТ	
Легочные заболевания	ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ПГБ, ТПМ, ВК , ЗНС, ГБП	КБЗ , ФТ	БЗД, ФБ, ПМД
Печеночная недостаточность	ЛЕВ, ОКС, ПГБ, ТПМ, ГБП	БЗД, КБЗ , ЭСМ, ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ЗНС	ЛТД, ВК
Почечная недостаточность	БЗД, КБЗ , ЭСМ, ФТ, ТГБ, ВК	ГБП, ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ФБ, ПГБ, ПМД, ТПМ, ЗНС	
Порфирия	ЛЕВ, ОКС, ПГБ, ГБП	БЗД	КБЗ , ЛТД, ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ТПМ, ВК , ЗНС
Трансплантация печени	ЛЕВ, ПГБ, ТПМ, ГБП	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД	ВК
Трансплантация почек	БЗД, ЛТД, ВК	ПЭП с почечным выведением	
Трансплантация костного мозга	ЛЕВ, ЛТД, ТПМ, ГБП		КБЗ , ОКС, ФБ, ПМД, ВК
Гипотиреоз	БЗД, ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ЗНС, ГБП	ОКС, ТПМ, ВК	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Остеопороз	БЗД, ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ЗНС, ГБП	ВК	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Ожирение	ТПМ, ЗНС	КБЗ , КЛБ	ГБП, ПГБ, ВК
ВИЧ	ЛЕВ, ПГБ, ТПМ, ГБП	БЗД, ЛТД, ОКС, ВК , ЗНС	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Умственная отсталость	ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ВК , ГБП	ПГБ, ЗНС	БЗД, КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД, ТПМ
Когнитивные расстройства	ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ГБП	КБЗ , ОКС, ВК , ЗНС	БЗД, ФБ, ФТ, ПМД, ТПМ
Инсульт	ЛЕВ, ЛТД, ГБП	КБЗ , ОКС, ФТ, ТПМ, ВК	БЗД, ФБ, ПМД

Примечание. Здесь и в табл. 5: БЗД – бензодиазепин.

стартовая терапия у 529 пациентов за 2000–2013 гг. Артериальная гипертензия (67%), гиперлипидемия (45%) и ишемический инсульт (32%) оказались самыми частыми коморбидными заболеваниями, при этом полипрагмазия (одновременный прием >10 препаратов!) наблюдалась в 27% случаев. Препаратами, наиболее часто потенциально взаимодействующими с КБЗ, были: блокаторы кальциевых каналов, статины, варфарин и психотропные средства. Стартовая терапия КБЗ у 32% пациентов приводила к однократному взаимодействию С или D уровня и у 31% к двукратному взаимодействию С или D уровня. При применении ВК потенциально выявлены всего 2% лекарственных взаимодействий [48]. При анализе причин внезапной сердечной смерти в почти полумиллионной (n=478 661) выборке основными явились: плохой контроль приступов и применение ПЭП блокаторов Na⁺-каналов [52]. Рекомендации по назначению ПЭП при сопутствующих соматических и психических заболеваниях представлены в табл. 4 и 5 [53].

Перевод пациентов с КБЗ на ВК

На практике нередко возникает необходимость перевода пациента с КБЗ на ВК. Мы рекомендуем на фоне неизменной исходной дозы КБЗ назначить ВК и довести ее до средней терапевтической (дети 30 мг/кг, взрослые

20 мг/кг), дальнейшее уменьшение дозы КБЗ осуществлять со скоростью 25% раз в 1–2 нед в зависимости от синдрома и исходной тяжести течения эпилепсии. Следует быть готовым к тому, что после полной отмены КБЗ (ферментиндуктор) может повыситься концентрация ВК в крови с появлением НЯ. Обратное переключение следует производить по такой же схеме.

Заключение

Таким образом, хотя в последнее время в клиническую практику внедрено сразу несколько новых и новейших ПЭП, ВК и КБЗ остаются базовыми препаратами при ряде форм эпилепсии и эпилептических синдромов. У невролога всегда возникает вопрос, какой ПЭП следует назначить, чтобы он удовлетворял основным принципам терапии эпилепсии: был эффективен не только при определенном типе припадков, форме эпилепсии/эпилептического синдрома, но и при недифференцированной форме заболевания; обладал высокой эффективностью и хорошей переносимостью, противоэпилептическим действием уже на ранних сроках лечения; имел лекарственную форму, способствующую сохранению приверженности терапии; мог применяться при сопутствующей соматической патологии, в разных возрастных группах и имел невысокую стоимость. В большинстве ситу-

Таблица 5. Оптимизация лечения пациентов с эпилепсией и сопутствующими психиатрическими заболеваниями [53]

Сопутствующие состояния	Противоэпилептическая терапия		Психиатрическая терапия	
	рекомендуемые ПЭП	следует избегать	рекомендуемые ПЭП	следует избегать
Депрессия	ВК, КБЗ, ГБП, ЛТД, ОКС, ПГБ	ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ТПМ	Циталопрам, эсциталопрам, сертралин, тразодон, венлафаксин	Амоксапин, мапротилин, бупропион
Тревога	ВК, ГБП, ПГБ, БЗД	ЛЕВ	БЗД, СИОЗС	
Психоз	ВК, ОКС, ЛТД	ЭСМ, ЛЕВ, ТПМ	Оланзапин, кветиапин, рисперидон	Хлорпромазин, клозапин

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

аций, рассмотренных в настоящей статье, сравнительные характеристики ВК и КБЗ существенно склоняют чашу весов в пользу применения ВК. КБЗ обладает значительно меньшей шириной действия (фокальные и билатеральные тонико-клонические припадки), поэтому его ошибочное назначение при миоклонических, абсансных и атонических припадках может привести к утяжелению течения заболевания.

Алгоритм выбора ПЭП у пациентов детского возраста, предложенный Институтом детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, также предполагает на первом этапе терапии применение ВК практически при всех эпилептических синдромах у детей, за исключением эпилептических энцефалопатий младенческого возраста и наследственных болезней обмена и хромосомных аномалий, при которых на первом этапе лечения используются гормональная терапия и ВК [32].

В последнее время в эпилептологии широко применяются пролонгированные формы ПЭП с контролируемым высвобождением активного вещества, обеспечивающие стабильную терапевтическую концентрацию в крови. Использование данных форм ВК приводит к отсутствию пиков концентрации, что минимизирует риск развития НЯ, а постоянная терапевтическая концентрация препарата обеспечивает его устойчивую эффективность. В гранулированной форме ВК с пролонгированными свойствами (Депакин® Хроносфера) обладает рядом дополнительных положительных эффектов: удобство проглатывания препарата, а также меньшее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

Гранулированная форма позволяет принимать препарат с пищей, что особенно важно для детей и пожилых пациентов, у которых затруднен контроль приема ПЭП. Многообразные эффекты ВК, в частности нейропротективные и нейрорегуляторные, а также обеспечивающие рост и развитие нейронов, позволяют обоснованно говорить о собственно противоэпилептическом действии препарата [30]. Эти же свойства объясняют эффективность ВК при эпилепсии у детей, в том числе при эпилептических энцефалопатиях. Кроме того, ВК эффективна при мигрени, биполярных аффективных расстройствах независимо от типа аффективного нарушения при последнем эпизоде (маниакальный, депрессивный или смешанный), обладает выраженными нормотимическими [47] и противоопухолевыми [30] свойствами. Противопоказания для применения ВК обусловлены ее тератогенным действием, препарат не используют в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий, с осторожностью его назначают детям первых месяцев жизни.

Более широкое применение при эпилепсии такого базисного препарата, как ВК, существенно меняет эффективность терапии в целом, повышая показатели ремиссии в структуре терапии в разных странах [30, 54]. ВК, по образному выражению авторитетного российского эпилептолога В.А. Карлова, обладает уникальными свойствами «широта действия – мишень» [12]. «Широта действия» означает эффективность ВК практически при всех типах эпилептических припадков, а «мишенью» является идиопатическая генерализованная эпилепсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Resolution, 26 May 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf
2. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Хаузер ВА и др. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Современная эпилептология. Москва; 2011. С. 77–84. [Gusev EI, Gekht AB, Khauzer VA, et al. Epidemiology of epilepsy in Russia. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Sovremennaya epileptologiya* [Modern epileptology]. Moscow; 2011. P. 77–84.]
3. Авакян ГН. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. В кн.: Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 4–5. [Avakyan GN. Domestic epileptology: problems and possible ways of development. In: *Epileptologiya v sisteme neyronauk. Sbornik materialov* [Epileptology in the system of neuroscience. Collection of materials]. Saint-Petersburg; 2015. P. 4–5.]
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1548–54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9.
5. Panayiotopolos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer; 2010. 654 p.
6. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1534–43. doi: 10.1111/epi.12749. Epub 2014 Aug 8.
7. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):43–54. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30292-7. Epub 2016 Nov 24.
8. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, et al. Efficacy and safety of eslicarbamazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*. 2018 Feb;

- 59(2):479-491. doi: 10.1111/epi.13993. Epub 2018 Jan 25.
9. Белоусова ЕД. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):47-52. [Belousova ED. Russian observational study of the efficacy and tolerability of depakine chrono as first-line monotherapy for focal epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):47-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-100
10. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. Last updated: April 2018. NICE clinical guideline 99.
11. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ, Филатова НВ. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009;(1):3-7. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. Valproate side effects. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2009;(1):3-7. (In Russ.)].
12. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
13. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. Does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 2003;17(9):633-40.
14. Агранович ОВ, Белопасов ВВ, Белоусова ЕД и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(2):91-2. [Agranovich OV, Belopasov VV, Belousova ED, et al. Treatment of focal epilepsy: the role of valproic acid (depakin). Conclusion of the expert Council. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(2):91-2. (In Russ.)].
15. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных затылочных эпилепсиях у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(5):39-44. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic occipital epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(5):39-44. (In Russ.)].
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
17. Marson AG, Al-Kharusi Asya M, Alwaidh M, et al. SANAD Study Group The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
18. Marson AG, Al-Kharusi Asya M, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
19. Wiesmann UC, Baker G. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs-an internet study. *Acta Neurol Scand*. 2017 May;135(5):533-539. doi: 10.1111/ane.12698. Epub 2016 Oct 18.
20. Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, et al. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:150-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.009. Epub 2015 Dec 18.
21. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
22. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Бобылова МЮ и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. (Руководство для врачей). 4-е изд. Москва: БИНОМ; 2018. 608 с. [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Bobylova MYu, et al. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya*. (Rukovodstvo dlya vrachei). 4-e izd. [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. (Manual for doctors). 4th edition]. Moscow: BINOM; 2018. 608 p.]
23. Ермоленко НА, Бучнева ИА, Захарова ЕИ. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):9-12. [Ermolenko NA, Buchneva IA, Zakharova EI. The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):9-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12
24. Зенков ЛР. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). Москва: МЕДпресс-информ; 2007. [Zenkov LR. *Neparokszimal'nye epilepticheskie rasstroistva (rukovodstvo dlya vrachei)* [Non-paroxysmal epileptic disorders (a guide for physicians)]. Moscow: MEDpress-inform; 2007.]
25. Власов ПН. Катамениальная эпилепсия: клинические, нейрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. канд. мед. наук. 1993. 22 с. [Vlasov PN. Catamenial epilepsy: clinical, neurophysiological, hormonal and therapeutic aspects. Autoref. dis. cand. med. sci. 1993. 22 p.]
26. Карлов ВА, Власов ПН, Кушлинский НЕ. Клинические, электроэнцефалографические, гормональные особенности и терапия катамениальных эпилептических припадков. Неврологический журнал. 1997;(4):19-23. [Karlov VA, Vlasov PN, Kushlinskii NE. Clinical, electroencephalographic, hormonal characteristics and therapy of catamenial epileptic seizures. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(4):19-23. (In Russ.)].
27. Jedrzejczak J, Kuncikova M, Magureanu S, et al. VİPe Study Group An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
28. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(4):41-7. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in temporal medial epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(4):41-7. (In Russ.)].
29. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(6):58-65. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic frontal epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(6):58-65. (In Russ.)].
30. Зенков ЛР. Вальпроевая кислота в ретро- и перспективе. Неврологический журнал. 2005;(6):37-42. [Zenkov LR. Valproic acid in retro – and perspective. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(6):37-42. (In Russ.)].
31. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. 680 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. *Epilepticheskie entsefalopatii i skhoznie sindromy u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. 680 p.]
32. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Глухова ЛЮ и др. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014;(4):2-11. [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Glukhova LYu, et al. The basic principles of treatment of epilepsy. Algorithm for selection of antiepileptic drugs. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2014;(4):2-11. (In Russ.)].
33. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000 Mar;22(2):75-80.
34. Liu L, Zheng T, Morris MJ, et al. The Mechanism of Carbamazepine Aggravation of Absence Seizures. *JPET* 2006; 319: 790-798.
35. Bertsche A, Neiningner MP, Dahse AJ, et al.

- Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. *Eur J Pediatr*. 2014 Jan;173(1):87-92. doi: 10.1007/s00431-013-2125-1. Epub 2013 Aug 11.
36. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):243-6.
37. Isojarvi J, Lofgren E, Juntunen K, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):247-53.
38. Meador KJ, MD, Baker GA, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1597-605. doi: 10.1056/NEJMoa0803531.
39. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S): 89–96. [Dmitrenko DV, Shneider NA, Strotskaya IG, et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89–96. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96
40. Карлов ВА, Жидкова ИА, Серкина АВ, Кожокару АБ. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Эпилепсия. 2010;(3):25-30. [Karlova VA, Zhidkova IA, Serkina AV, Kozhokaru AB. Intellectual, psychomotor and speech development of children born by epileptic mothers. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya*. 2010;(3):25-30. (In Russ.)].
41. Vlasov PN, Petrukhin VA, Karlov VA, et al. Antiepileptic Drug Therapy During Pregnancy In Moscow Region: Comparing of 1998 and 2013 years. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl. 2):130. doi: 10.1111/epi.12675
42. Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):32-8. [Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN, et al. Analysis of hormone-dependent pathology in female patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):32-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-32-38
43. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6): 759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004. Epub 2014 Jul 29.
44. Lind LK, Komen J, Wettermark B, et al. Valproic acid utilization among girls and women in Stockholm: Impact of regulatory restrictions. *Epilepsia Open*. 2018 Jun 13;3(3):357-363. doi: 10.1002/epi4.12228. eCollection 2018 Sep.
45. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9): 803-13. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5. Epub 2012 Jul 16.
46. Володин НН, Белоусов ЮБ, Зырянов СК, редакторы. *Фармакотерапия отдельных состояний при беременности*. Москва: Миклош; 2011. 177 с. [Volodin NN, Belousov YuB, Zyryanov SK, redaktory. *Farmakoterapiya otdel'nykh sostoyanii pri beremennosti* [Pharmacotherapy of individual states in pregnancy]. Moscow: Miklosh; 2011. 177 p.]
47. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x. Epub 2012 Sep 20.
48. Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug;73:71-76. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022. Epub 2017 Jun 14.
49. Triantafyllou N, Gatzonis S, Nikolaou C, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit*. 2004 Apr;10(4):MT50-2.
50. Makinen J, Rainesalo S, Raitanen J, et al. Discontinuation of carbamazepine due to concerns of longterm consequences of enzyme induction. *Epilepsia Open*. 2018 Jun 8;3(3): 340-347. doi: 10.1002/epi4.12227. eCollection 2018 Sep.
51. Bano S, Zuberi NA, Alam SM. Correlation between Hyperhomocysteinemia and Common Carotid Artery Intima media Thickness in Carbamazepine treated Epileptic patients using Ultrasonography. *Pak J Med Sci*. 2017 Sep-Oct;33(5):1205-1209. doi:10.12669/pjms.335.12982.
52. Bardai A, Blom MT, Van Noord C, et al. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 2015 Jan;101(1):17-22. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305664. Epub 2014 Jul 16.
53. Ruiz-Gimernez J, Sanchez-Alvarez JC, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep;19(7): 375-82. doi: 10.1016/j.seizure.2010.05.008. Epub 2010 Jun 15.
54. Hollingworth SA, Eadie MJ. Antiepileptic drugs in Australia: 2002-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jan;19(1): 82-9. doi: 10.1002/pds.1871.

Поступила 20.10.2018

Публикация статьи поддержана Представительством АО «Санофи-авентис групп». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Парфенов В.А.¹, Живолупов С.А.², Захаров В.В.¹, Белова Л.А.³, Лагода О.В.⁴, Есин Р.Г.^{5,6},
Вахнина Н.В.¹, Самарцев И.Н.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

¹119021 Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1; ²194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; ⁴125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁵420012, Казань, ул. Муштары, 11; ⁶420008, Казань, Кремлевская ул., 18

Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»)

Представлены материалы «Круглого стола» с участием ведущих неврологов, посвященного хроническим цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ). Отмечено, что хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), — один из наиболее распространенных неврологических диагнозов в нашей стране. Были рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения ХИГМ (ДЭП), ее соответствие сосудистым когнитивным нарушениям (КН), которые в зарубежной литературе расцениваются как основное проявление хронического ЦВЗ. Проанализированы клинические исследования, касающиеся оценки эффективности винпоцетина (Кавинтон) при хронических ЦВЗ, головокружении, КН, а также использования новых форм винпоцетина (Кавинтон комфорте) при различных неврологических заболеваниях, в частности при расстройствах глотания у больных, перенесших инсульт.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; сосудистые когнитивные нарушения; головокружение; дисфагия; винпоцетин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Живолупов СА, Захаров ВВ и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):139–145.

Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings)

Parfenov V.A.¹, Zhivolupov S.A.², Zakharov V.V.¹, Belova L.A.³, Lagoda O.V.⁴, Esin R.G.^{5,6}, Vakhnina N.V.¹, Samartsev I.N.²

¹Department 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; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; ⁴Neurology Research Center, Moscow, Russia;

⁵Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁶Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ³42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk

⁴32017; 480, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; ⁵11, Mushtari St., Kazan 420012; ⁶18, Kremlevskaya St., Kazan 420008

The paper presents the proceedings of the Round Table with the participation of leading neurologists, which is devoted to chronic cerebrovascular diseases. It is noted that chronic cerebral ischemia (CCI), or dyscirculatory encephalopathy (DEP), is one of the most common neurological diagnoses in our country. The pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of CCI (DEP) and its matching with vascular cognitive impairment (CI), which is regarded in foreign literature as the main manifestation of chronic cerebrovascular disease (CVD) were considered. The authors analyze clinical trials evaluating the efficacy of vinpocetine (Cavinton) in chronic CVD, dizziness, CI, as well as the use of new vinpocetine formulations, such as Cavinton Comforte, in various neurological diseases, dysphagia in particular, in poststroke patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia; dyscirculatory encephalopathy; vascular cognitive impairment; dizziness; dysphagia; vinpocetine.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Zhivolupov SA, Zakharov VV, et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):139–145.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145

В.А. Парфенов

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), — один из наиболее распространенных неврологических диагнозов в нашей стране. В МКБ-10 ДЭП не выделена, а ХИГМ представлена в рубрике «Другие цереброваскулярные заболевания». В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используются термины «хроническая ишемия головного мозга» и «дисциркуляторная энцефалопатия», но как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) расцениваются сосудистые когнитивные нарушения (КН).

В настоящее время многие отечественные неврологи рассматривают КН в качестве ведущего проявления ХИГМ (ДЭП). При таком подходе различия между сосудистыми КН и ХИГМ (ДЭП) носят чисто формальный характер (разные названия проявлений хронического ЦВЗ).

Основанием для установления диагноза сосудистых КН служат: 1) жалобы пациента и/или его близких на нарушение когнитивных функций; 2) наличие КН по данным нейропсихологического тестирования и/или клинического обследования; 3) снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличие клинических, анамнестических признаков, данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, указывающих на ЦВЗ; 5) отсутствие других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА). Для сосудистых КН характерен неамнестический тип расстройства когнитивных функций, при котором наблюдаются относительная сохранность памяти и преобладание в клинической картине нарушений функций программирования и контроля, или исполнительных функций.

При ведении пациентов с ХИГМ (ДЭП, сосудистые КН) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и других заболеваний.

Одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и прогрессирования КН — нормализация повышенного артериального давления (АД). В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств для нормализации АД, при этом необходимо избегать быстрого и значительного его снижения, особенно у пациентов пожилого возраста. Антигипертензивная терапия в отношении предупреждения развития и прогрессирования КН наиболее действенна у пациентов среднего возраста и в случаях стойкой нормализации АД.

Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), для профилактики образования тромбов рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией; если же он связан с кардиальной эмболией, то назначают антикоагулянты (варфарин), а при неклапанной фибрилляции предсердий — и новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, рекомендуется прием статинов, эффективность которых повышается при наличии существ-

венного атеросклеротического стеноза вне- и внутричеребрных артерий, ишемической болезни сердца, СД, высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

Если у пациента с ХИГМ обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии либо других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение — применение антитромбоцитарных средств, статинов, нормализация АД. В случаях, когда пациент с ХИГМ переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (70–99% диаметра) сонной артерии на стороне вовлеченного в патологический процесс полушария, используют каротидную эндартерэктомию или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 7 дней с момента заболевания).

Для восстановления когнитивных функций при их выраженном снижении (большой нейрокогнитивный дефект, сосудистая деменция) назначают ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепизил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов акатинола мемантин. Для улучшения когнитивных функций у пациентов с ХИГМ (ДЭП) отмечена эффективность еще ряда лекарственных средств, среди которых в нашей стране особое место занимает винпоцетин.

Винпоцетин (Кавинтон, Кавинтон форте, Кавинтон комфорте), по данным экспериментальных и клинических исследований, улучшает в головном мозге усвоение глюкозы и кислорода, повышает кровоснабжение, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии. В настоящее время в генезе нейропротективного эффекта винпоцетина при ХИГМ обсуждаются его антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ, сопровождающихся КН, отмечены в плацебо-контролируемом исследовании почти 30 лет назад. Кохрановский анализ эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо. По данным анализа, отмечено улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут) по сравнению с плацебо, при этом наблюдалась хорошая переносимость винпоцетина. В одном из наиболее крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО, проведенном в нашей стране, показана высокая эффективность Кавинтона при ДЭП.

Таким образом, при ведении пациентов с ХИГМ (ДЭП) ведущая роль отводится как нелекарственной (достаточная физическая и умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию АД и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций.

В.В. Захаров

Важной неврологической проблемой являются КН. Согласно результатам исследования ПРОМЕТЕЙ, в нашей стране КН выявляются приблизительно у 70% амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста. Они могут быть связаны с различными церебральны-

ми заболеваниями. По эпидемиологическим данным, выраженные КН чаще всего обусловлены нейродегенеративными заболеваниями, на втором месте находится цереброваскулярная патология. Дифференциальная диагностика КН сосудистой и нейродегенеративной природы базируется на нейропсихологических и неврологических особенностях пациента, а также данных нейровизуализации, определении биологических маркеров БА. Однако на стадии легких и умеренных КН, не достигающих степени деменции, тонкий качественный анализ всех клинических особенностей пациента крайне затруднителен из-за незначительности симптоматики. Поэтому уточнить причину легких и умеренных КН далеко не всегда возможно. Высказывается мнение, что самой частой причиной недементных КН в российской популяции является сосудистая патология головного мозга. Следует также иметь в виду широкую распространенность сочетанной сосудисто-дегенеративной патологии, особенно в старших возрастных группах. В повседневной практике большинству пациентов с КН на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы устанавливают формальный диагноз ХИГМ, или ДЭП.

Сосудистые и нейродегенеративные заболевания головного мозга имеют некоторые общие патогенетические механизмы, такие как повышенная эксайтотоксичность, системное воспаление, активация процессов перекисного окисления липидов, внутриклеточная аккумуляция ионов кальция в токсических концентрациях, а на поздних стадиях — множественная нейротрансмиссионная недостаточность. Нейропротективные препараты, которые действуют на общие патологические процессы, могут использоваться как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии. Общепринятым подходом в настоящее время является выбор терапевтической стратегии в зависимости от тяжести КН. При выраженных КН препаратами первого ряда являются акариномемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. При легких и умеренных КН лечение начинают с метаболических лекарственных средств с вероятным нейропротективным эффектом. Чтобы максимально снизить лекарственную нагрузку на пациента, предпочтительно использовать нейропротективные препараты полимодального действия, которые могут одновременно влиять на несколько ключевых патогенетических механизмов развития сосудистых и нейродегенеративных КН. Независимо от тяжести КН целесообразно сочетать медикаментозную терапию с систематической тренировкой памяти и внимания, рациональными физическими нагрузками, оптимизацией образа жизни и питания.

Последние экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о полимодальном нейропротективном и нейротрофическом эффекте винпоцетина (Кавинтон). Данный препарат, помимо вазотропного эффекта, ингибирует транспорт ионов кальция внутрь нейрона, уменьшает образование свободных радикалов, снижает синтез эндогенного пероксида, оказывает противовоспалительный эффект. На фоне применения винпоцетина наблюдается увеличение содержания специфического церебрального нейротрофического фактора (brain specific neurotrophic factor — BDNF), что отражает активацию репаративных процессов в головном мозге. Клинические наблю-

дения свидетельствуют о достоверном улучшении памяти, внимания и интеллектуальных функций на фоне лечения винпоцетином при хронических ЦВЗ, в восстановительном периоде ишемического инсульта.

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

Головокружение и неустойчивость — одни из наиболее частых жалоб у пациентов пожилого возраста с диагнозом ХИГМ. В рамках ХИГМ системное головокружение (вертиго) не встречается. Пациентов беспокоит неустойчивость при стоянии и ходьбе, особенно при нахождении в непривычных для них условиях или при резких поворотах, что можно отнести к расстройствам высшего уровня, интегративным нарушениям двигательного контроля, обусловленным поражением лобных долей и их связей. Это подтверждается присоединением к нарушениям ходьбы КН разной степени выраженности, преимущественно лобного типа. Кроме того, нарушения процессов контроля ходьбы у пациентов с ХИГМ можно обозначить как первичные, поскольку они вызваны расстройством процессов выбора и инициации (не реализации) локомоторных и постуральных программ и не связаны с какой-либо другой неврологической патологией (утрата чувствительности, парез или мозжечковая атаксия). Нарушения локомоции высшего уровня особенно ярко проявляются в «переходных» ситуациях: при начале ходьбы, поворотах, вставании и т. д. (когда одна двигательная программа должна смениться другой) — и, следовательно, отражают дефект планирования.

Для терапии имеющихся статодинамических нарушений у пациентов с ХИГМ предлагаются разные лекарственные средства и лечебные методики (вестибулярная реабилитация, ходьба с тростью или треккинговыми палками, создание дополнительных точек опоры при принятии ванны и пр.).

Нами оценивалась эффективность винпоцетина (Кавинтон комфорте) в лечении головокружения у пациентов с ХИГМ. В группе пациентов, применявших этот препарат в дозе 30 мг/сут в составе комплексной терапии, через 2 мес лечения установлены значимые позитивные изменения всех исследуемых параметров: снижение длительности и выраженности головокружения, увеличение двигательной активности в течение дня, повышение приверженности терапии по сравнению с исходными данными. А через 3 мес лечения наблюдалось достоверное улучшение этих показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе. Важно отметить, что уровень BDNF в плазме крови у пациентов, принимавших винпоцетин, повысился практически в 3 раза по сравнению с исходным, что отчетливо коррелировало с улучшением статодинамической функции. Этот факт свидетельствует о том, что в основе терапевтической эффективности препарата лежит не только коррекция мозгового кровотока, но и модуляция нейропластичности головного мозга, поскольку усиление экспрессии BDNF отражает процесс активного ремоделирования синаптических связей, повышения способности головного мозга противостоять неблагоприятным внешним и внутренним факторам (так называемый resilience-феномен).

Л.А. Белова

Хронические формы ЦВЗ часто возникают на фоне АГ. Кроме поражения мелких церебральных артерий в па-

тогенезе заболевания может иметь значение и замедление венозного оттока. Вторичные венозные расстройства развиваются при наличии сопутствующих заболеваний, способствующих нарушению венозного оттока от головного мозга: хронической сердечной недостаточности, хронических обструктивных болезней легких, когда ослабевает присасывающее действие грудной клетки, и нарушениях носового дыхания, при которых формируется венозный застой в пещеристых пазухах.

Винпоцетин (Кавинтон), производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинка малый, является препаратом выбора при лечении пациентов с хроническим ЦВЗ на фоне АГ. Это обусловлено его воздействием на ряд патофизиологических процессов, вызывающих поражение эндотелия сосудов и нарушение церебральной, в том числе венозной, гемодинамики. Винпоцетин обладает способностью модулировать активность митохондриальной поры, что предотвращает нарушение метаболизма в этих органеллах и чрезмерную продукцию активных форм кислорода (АФК). Увеличение АФК в сосудах усиливает вазоконстрикцию и ремоделирование с повышением системного сосудистого сопротивления, а увеличение АФК в головном мозге приводит к стимуляции нейронов с увеличением симпатической активации и продукции провоспалительных цитокинов, воздействующих на эндотелий сосудов. Кроме того, винпоцетин ингибирует фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с последующим его увеличением в сосудистой эндотелии, что способствует вазодилатации, а также уменьшению выделения воспалительных цитокинов и хемокинов из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и микроглии путем ингибирования сигнального пути ядерного фактора NF-κB. Таким образом, положительно воздействуя на мышечную стенку и эндотелий сосудов, винпоцетин улучшает состояние церебральной гемодинамики в целом. Однако, учитывая особенности анатомии артерий и вен, можно предположить различные точки приложения при воздействии препарата на различные сосуды.

Положительное влияние винпоцетина на артериальные сосуды реализуется посредством воздействия как на мышечную стенку, так и на эндотелий. При этом, предотвращая дальнейшее развитие сосудистого ремоделирования, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, нормализуя пульсацию артерий, винпоцетин улучшает и венозную гемодинамику, так как отток в венах осуществляется пассивно, в том числе за счет проталкивания крови. В венозных сосудах с их невыраженной мышечной стенкой вазоактивный эффект винпоцетина, вероятнее всего, связан с воздействием на эндотелий. Необходимо помнить, что венозный эндотелий, в отличие от артериального, обладает большей восприимчивостью к провоспалительным цитокинам, фактору некроза опухоли, липополисахаридам и запрограммирован на более высокий уровень адгезионных ответов. Поэтому противовоспалительное и антиоксидантное действие винпоцетина является крайне важным именно для венозного эндотелия.

Существенный эффект винпоцетина, способствующий улучшению микроциркуляции и перфузии ткани

мозга, — улучшение реологических свойств крови путем снижения ее вязкости. В свою очередь, вязкость крови во многом зависит от агрегации и деформируемости эритроцитов, составляющих 99% всех ее клеток. Винпоцетин, способствуя увеличению уровня цГМФ в мембранах эритроцитов, оказывает положительное влияние на их деформируемость при хронических ЦВЗ, а также при инсульте. Помимо защиты нейронов в условиях ишемии и гипоксии за счет улучшения перфузии, данный механизм позволяет уменьшить вероятность развития церебральных венозных тромбозов благодаря улучшению текучести крови и уменьшению выраженности застойных явлений, прежде всего в венозных структурах мозга. Формирование тромбозов патогномично для нарушений венозного кровообращения мозга, в том числе при хронической цереброваскулярной патологии. Вероятность развития венозных тромбозов на фоне терапии винпоцетином снижается также вследствие его противовоспалительного влияния на венозный эндотелий.

Винпоцетин предотвращает возникновение и артериальных тромбозов путем снижения агрегации тромбоцитов, роста величины простагландин-тромбоксанового соотношения, что приводит к увеличению защитного атеромогенного потенциала сосудистой стенки, в частности его антиагрегационного звена. Терапия винпоцетином при ХИГМ на фоне АГ оказывает системное действие и улучшает состояние всей сосудистой системы мозга, включая венозный компонент.

Винпоцетин может способствовать восстановлению неврологического дефицита, уже сформировавшегося в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения, активируя периферические бензодиазепиновые рецепторы и экспрессию BDNF. Эффективность винпоцетина отмечена у пациентов с ХИГМ (ДЭП) в двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях в виде уменьшения выраженности КН, эмоциональных и астенических расстройств, статических нарушений и частоты падений, регресса речевых и двигательных изменений, улучшения качества жизни. Доказаны хорошие переносимость и безопасность винпоцетина у больных разных возрастных групп, в том числе с наличием коморбидных состояний. Винпоцетин успешно сочетается с другими лекарственными средствами, включая венотонические препараты и антиоксиданты.

Появление на фармацевтическом рынке инновационной лекарственной формы винпоцетина (Кавинтон комфорте) в виде диспергируемых (растворимых в воде или слюне) таблеток способствовало повышению приверженности терапии и ее успеху у ряда пациентов. Важное преимущество новой формы — высокая биодоступность, обусловленная тем, что микросферы, на которые распадается таблетка во время растворения в полости рта, защищают находящееся в ней действующее вещество при прохождении по желудочно-кишечному тракту до всасывания в тонком кишечнике. Растворение Кавинтон комфорте в полости рта исключает травматизацию слизистой оболочки желудка и обеспечивает оптимальную скорость всасывания. Новая форма винпоцетина имеет преимущества перед другими лекарственными средствами у больных с нарушениями глотания, у которых прием обычных таблеток и желатиновых капсул сопряжен с определенными трудно-

стями. Кроме того, такие симптомы, как тошнота, КН и эмоциональные расстройства, часто возникающие при данных состояниях, также являются причиной для выбора именно Кавинтон комфорте. Благодаря отсутствию отрицательного действия на слизистую оболочку желудка он является препаратом выбора при назначении в составе комплексной терапии у больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Кроме того, таблетки можно не запивать водой, что делает терапию удобной и комфортной.

Р.Г. Есин

Одним из знаковых событий современной ангионеврологии последнего десятилетия стало введение в клиническую практику термина «болезнь церебральных мелких сосудов» (БЦМС). Она определяется как синдром клинических и визуализационных (МРТ) находок, которые, как предполагается, обусловлены патологией церебральных перфорантных артериол, капилляров и вен. Частые клинические симптомы БЦМС — это КН, депрессия, нарушения походки. В настоящее время к БЦМС относят лакунарный инсульт, гиперинтенсивность белого вещества, лакуны (предположительно сосудистой этиологии), церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и церебральную атрофию.

БЦМС диагностируют посредством МРТ головного мозга. Во многих случаях БЦМС развивается без явных клинических симптомов, но поздние стадии ассоциированы с КН, удвоением риска деменции и трехкратным увеличением риска инсульта. Предполагается, что БЦМС — самая частая причина сосудистой деменции — вносит значительный вклад в развитие сочетанной деменции, является причиной почти 50% инсультов. Лакунарные инсульты обычно сопровождаются легким или умеренным неврологическим дефицитом и низкой летальностью, но могут вызывать и инвалидизирующие симптомы, повышать риск повторного инсульта и КН, снижение социального функционирования. Есть обоснованное мнение, что БА и БЦМС имеют общие факторы риска и вместе приводят к ухудшению когнитивных функций и развитию деменции, а клинические отличия БА от сосудистых КН или сосудистой деменции расплывчаты.

Весьма вероятно, что профилактика патологии крупных артерий и кардиоэмболий (антитромбоцитарные, гипотензивные препараты и статины) может оказаться неэффективной при БЦМС, а интенсивная антитромбоцитарная терапия — опасной при микрокровоизлияниях из-за риска больших кровоизлияний.

Патогенетические механизмы БЦМС включают повреждение артерий, артериол (фибриноидный некроз и липогигалиноз), капилляров и мелких вен (коллагеноз) головного мозга, что, кроме нарушения перфузии головного мозга, обуславливает нарушение гематоэнцефалического барьера с миграцией протеинов плазмы, изменение циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах (заболачивание) и активации макрофагов с развитием местного воспаления. Эти данные указывают на опасность использования нейротропных пептидных препаратов ввиду возможного потенцирования тканевого иммунопосредованного воспаления.

Перспективными при БЦМС могут оказаться средства, активирующие эндогенную систему атипичного мессенджера оксида азота (NO) через ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ). В организме человека обнаружено 11 типов ФДЭ. Например, ФДЭ 1-го типа экспрессируется в миокарде, гладких мышцах артерий и нейронах.

Самым известным и изученным ингибитором ФДЭ 1-го типа является винпоцетин (Кавинтон). Кроме вазоактивного эффекта, который опосредуется через NO-систему, винпоцетин оказывает вазодилатирующее действие, подавляя кальций-зависимую антиагрегационную реакцию. В дополнение к этому винпоцетин способен восстанавливать структуру измененной сосудистой стенки (антиремоделлирующий эффект), что является патогенетически обоснованным показанием при БЦМС.

В настоящее время разными медицинскими школами поддерживается мнение и о других механизмах действия винпоцетина. Так, винпоцетин ингибирует киназный путь клеточной воспалительной реакции. Это позволяет рассматривать его как новый противовоспалительный агент, что, несомненно, важно, учитывая роль нейровоспаления при БЦМС и других острых и хронических энцефалопатиях. В эксперименте выявлен противовоспалительный эффект винпоцетина на культурах клеток эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, микроглии и дендритных клеток. В многоцентровом исследовании пациентов с инсультом в каротидном бассейне винпоцетин (Кавинтон 30 мг/сут, внутривенно, 14 дней) подавлял нейровоспаление и улучшал клинические показатели по сравнению с таковыми в контрольной группе через 3 мес после инсульта.

Важным свойством винпоцетина является способность блокировать пресинаптические Na-каналы, что приводит к подавлению секреции глутамата и снижению глутаматной эксайтотоксичности. Этот эффект винпоцетина превосходит подобную активность некоторых антиконвульсантов. Нейропротективные свойства препарата обуславливают его высокую клиническую эффективность не только при цереброваскулярных, но и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, а также при травматическом повреждении головного мозга (посттравматическая энцефалопатия, или травматическая болезнь головного мозга). Эффективность винпоцетина как антиконвульсанта в данных клинических ситуациях объясняется тем, что растормаживание в ЦНС с формированием сообщества эпилептизированных нейронов (генератор патологически усиленного возбуждения) является типичным патологическим процессом при различных по этиологии острых и хронических заболеваниях ЦНС.

В настоящее время есть убедительные доказательства мультимодального действия винпоцетина (антиоксидантное, противовоспалительное, антиагрегантное, антиремоделлирующее, вазодилатация), которое объясняет его эффективность при многих цереброваскулярных заболеваниях, в том числе при БЦМС. Винпоцетин может использоваться и при других патологических состояниях благодаря противовоспалительному действию, а также цитопротективному эффекту при ишемическом повреждении и способности активировать вазодилатацию с увеличением кровотока не только в нервной ткани.

О.В. Лагода

Пациенты с различными формами нарушения глотания, часто возникающими при инсульте, представляют трудности при ведении. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность дисфагии в раннем постинсультном периоде составляет от 19,7 до 63%. Дисфагия может развиваться при поражении не только каудальной группы черепных нервов (языкоглоточный и блуждающий), но и артикуляционного аппарата, вызванных афазией и дизартрией и приводящих к нарушениям формирования пищевого комка. Наличие щечно-язычной, оральной апраксии в сочетании с гиперсаливацией у пациентов с поражением левого полушария головного мозга также сопровождается нарушением глотания и затруднениями при движениях мышц губ и языка. Этот вариант дисфагии нередко недооценивается в клинической практике.

В исследование, проведенное в Научном центре неврологии, было включено 45 пациентов, которые перенесли ишемический полушарный инсульт 2–3 мес назад. Все больные имели дисфагию умеренной степени выраженности, которая сопровождалась речевыми нарушениями (по типу дизартрии или сенсомоторной афазии). Пациенты были разделены на две группы: у 30 больных основной группы терапия включала гипотензивные, антиагрегантные и вазоактивные препараты, занятия с логопедом, применение компенсаторных приемов восстановления функции глотания; у 15 больных группы сравнения проводили аналогичное лечение, но в качестве вазоактивной терапии использовали диспергируемую форму винпоцетина (Кавинтон комфорте). Эффективность восстановления глотания определяли на основании комплексного обследования, включавшего оценку возможности модификации диеты, повышения коммуникативности и качества жизни пациентов, мнения родственников и медицинского персонала.

Улучшение функции глотания после лечения наблюдалось у всех 45 пациентов, однако более выраженная положительная динамика отмечена в основной группе ($p < 0,05$). Субъективное улучшение состояния выражалось в повышении инициализации пищеводного глотания — у 25 (56%) больных, отсутствии «легких» (до 5 с) задержек при перемещении пищевого комка в полости рта — у 10 (22%), приеме пищи различной консистенции — также у 10 (22%). После курса лечения в основной группе число больных с дисфагией легкой степени выраженности увеличилось с 7 до 37%, у 63% пациентов выявлена умеренная степень нарушения глотания, требующая продолжения медикаментозной и речевой коррекции. В то же время в группе сравнения незначительная положительная динамика отмечалась лишь в 20% случаев. При этом выраженное улучшение функции глотания констатировано у больных основной группы со средними корковыми и корково-подкорковыми очагами поражения, умеренное — со средними и малыми очагами той же локализации.

Женщины были более восприимчивы к терапии, 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 сосредотачиваться на выполнении задания по приему и глотанию пищевого болюса, при этом увеличилась под-

вижность гортани и корня языка, а также сократились сроки восстановления. Это свидетельствует об эффективности модели логопедического воздействия в обеих группах пациентов с постинсультной дисфагией и значимости персонифицированной методики восстановления речи с использованием сенсорной стимуляции с помощью активации тактильно-кинестетической и проприоцептивной модальности.

В исследовании подтверждено также, что новая диспергируемая форма винпоцетина (Кавинтон комфорте) эффективна и удобна для пациентов с нарушениями глотания, повышает приверженность лечению. Кроме того, у лиц, регулярно принимающих этот препарат, отмечен более благоприятный клинический исход: уменьшение речевых нарушений и расстройств глотания. Подтвержденное поликомпонентное действие (сосудисто-вазоактивное, метаболическое и ноотропное, гемореологическое), направленное на основные патогенетические звенья развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии, позволяет рассматривать винпоцетин как незаменимое средство в ургентной, хронической и профилактической ангионеврологии.

Н.В. Вахнина

Головокружение — одно из наиболее распространенных неврологических расстройств, которое встречается у пациентов всех возрастных групп. Ранее головокружение в большинстве случаев связывали с недостаточностью мозгового кровообращения. В настоящее время доказано, что, помимо сосудистых причин, головокружение часто вызвано заболеваниями периферического вестибулярного аппарата (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — ДППГ, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера), мигренью и другими заболеваниями.

Вестибулярное головокружение может быть проявлением инсульта, при этом оно обычно сочетается с другими стволовыми симптомами. Однако при развитии инфаркта в клочке мозжечка возможно изолированное вестибулярное головокружение. Во всех неясных случаях для установления причины вестибулярного головокружения необходимо выполнить МРТ головного мозга в диффузионном режиме.

Несистемное головокружение часто вызвано тревожными и депрессивными расстройствами. В таких случаях пациенты описывают свои ощущения как чувство покачивания и неустойчивость при ходьбе, которые не сопровождаются иллюзией вращения предметов перед глазами и проходят в положении сидя или лежа. Ощущение пошатывания при хроническом ЦВЗ отражает реально существующую дисбазию, в основе которой лежит недостаточность системы постурального контроля из-за нарушения связи между лобной корой, подкорковыми базальными ганглиями и мозжечком. По данным отечественных исследований, выраженность постуральной неустойчивости при ХИГМ (ДЭП) отражает тяжесть сосудистого поражения головного мозга и соответствует выраженности сосудистых КН.

Лечение головокружения должно определяться вызвавшей его причиной. Например, при ДППГ эффективны специальные реабилитационные маневры и вес-

тибулярная гимнастика, при головокружении и неустойчивости, связанных с хроническим ЦВЗ, — препараты, улучшающие церебральную микроциркуляцию и нейрональный метаболизм. Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют о положительном эффекте винпоцетина (Кавинтон), который обладает вазотропными, нейрометаболическими и нейротрофическими свойствами. Результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической наблюдательной программы ГЛОБУС («Определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне») показали, что на фоне терапии винпоцетином (Кавинтон) регрессирует не только невестибулярное головокружение в виде ощущения неустойчивости при ходьбе, но и первичные вестибулярные расстройства, которые, вероятно, носят периферический характер. Механизм дейст-

вия винпоцетина в этих случаях нуждается в изучении. Можно предположить, что положительный эффект винпоцетина при заболеваниях лабиринта связан со снижением нейрональной возбудимости в центральной части вестибулярного анализатора. По данным экспериментальных исследований, винпоцетин, блокируя обратный захват аденозина, уменьшает поступление в клетку ионов кальция и вызывает гиперполяризацию нейрональных мембран. Вместе с тем на фоне терапии винпоцетином наблюдается повышение синтеза BDNF, что способствует формированию центральных компенсаторных механизмов, в том числе при заболеваниях периферического вестибулярного рецептора. Эффективность винпоцетина (Кавинтон комфорте) в лечении головокружения у пациентов с ХЦВЗ может быть связана с повышением BDNF в плазме крови.

Поступила 10.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ОАО «Гедеон Рихтер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.