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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ НЕЙРОПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал издается при научной поддержке ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» 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.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (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. Фонякин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ
Д-р Ежи Майковски, президент Противоэпилептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра, Варшава, Польша
Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен 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. Zuikova, 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. Y.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
Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research
Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2019, том 11, № 1

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):1–140.

Подписано в печать 18.03.2019

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**

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Стулов И.К.
Первичная прогрессирующая афазия 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Гафарова А.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Крымов Э.А., Гафаров В.В.
Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psychosocial) 12

Зиновьева О.Е., Самхаева Н.Д., Вихлянцев И.М., Уланова А.Д., Михайлова Г.З., Щеглова Н.С., Казаков Д.О., Емельянова А.Ю., Носовский А.М.
Изменение содержания и уровня фосфорилирования титина и небулина в четырехглавой мышце бедра при хронической алкогольной миопатии 21

Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Горст Н.Х., Быкова А.Ю., Дробаха В.Е., Собянин К.В., Шардаков И.Н., Шестаков В.В.
Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель 28

Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С., Морозова М.В., Барсуков И.Н.
Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) 36

Абрамов К.Б., Сарсембаева Д.А., Хачатрян В.А.
Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии 48

Адлейба Б.Г., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.
Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии 53

Бойко О.В., Петров С.В., Лащ Н.Ю., Гусева М.Р., Бойко А.Н.
Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза 59

Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю., Герасимова О.Н.
Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад 66

Тютюмова Е.А., Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Джутова Э.Д.
Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции 72

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кутлубаев М.А., Гехтман О.В., Закирова Э.Н.
Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение) 79

Котов А.С.
Синдром anti-MOG: описание двух случаев 84

ОБЗОРЫ

Сычев Д.А., Жучков А.В., Терещенко О.В., Иващенко Д.В.
Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов 89

Коберская Н.Н., Табеева Г.Р.
Современная концепция когнитивного резерва 96

Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Бибик Е.Е., Мельниченко Г.А.
Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе 103

Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю.
Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы 109

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В.
Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении 117

Иванова Е.О., Федотова Е.Ю.
Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики 125

Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В.
Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 131

CONTENTS

LECTURES

Mikhailov V.A., Kotsiubinskaya Yu.V., Safonova N.Yu., Ananieva N.I., Stulov I.K.
Primary progressive aphasia 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Gafarova A.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V., Krymov E.A., Gafarov V.V.
Social support and stroke risk: an epidemiological study of a population aged 25–64 years in Russia/Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program) 12

Zinovyeva O.E., Samkhaeva N.D., Vikhlyantsev I.M., Ulanova A.D., Mikhailova G.Z., Shcheglova N.S., Kazakov D.O., Emelyanova A.Yu., Nosovsky A.M.
Change in the content of titin and nebulin and their phosphorylation level in the quadriceps femoris muscle in chronic alcoholic myopathy 21

Kaileva N.A., Kulesh A.A., Gorst N.Kh., Bykova A.Yu., Drobakha V.E., Sobyanin K.V., Shardakov I.N., Shestakov V.V.
Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model 28

Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Butakova Yu.S., Morozova M.V., Barsukov I.N.
Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study) 36

Abramov K.B., Sarsembaeva D.A., Khachatryan V.A.
Changes in the quality of life of children after surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy 48

Adleyba B.G., Gavrilov G.V., Stanishevsky A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.
Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus 53

Boyko O.V., Petrov S.V., Lashch N.Yu., Guseva M.R., Boyko A.N.
Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis 59

Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu., Gerasimova O.N.
Management of patients with acute back pain now and 10 years ago 66

Tyutyumova E.A., Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Dzhutova E.D.
The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the ways of their correction 72

CLINICAL OBSERVATIONS

Kutlubaev M.A., Gekhtman O.V., Zakirova E.N.
Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case) 79

Kotov A.S.
Anti-MOG syndrome: two case reports 84

REVIEWS

Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Tereshchenko O.V., Ivashchenko D.V.
Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers 89

Koberskaya N.N., Tabeeva G.R.
The modern concept of cognitive reserve 96

Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Bibik E.E., Melnichenko G.A.
Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism 103

Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Yu.
Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review 109

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V.
Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia 117

Ivanova E.O., Fedotova E.Yu.
Functional movement disorders: positive diagnostic criteria 125

Medvedev V.E., Korovyakova E.A., Frolova V.I., Gushanskaya E.V.
Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases 131

Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И., Стулов И.К.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Первичная прогрессирующая афазия

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) – гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, относящихся к фокальным дегенерациям головного мозга и преимущественно проявляющихся постепенной утратой речевых функций. Для данного симптома характерны специфические речевые нарушения. Представлены этиопатогенические особенности ППА, систематизированы клинические критерии ее диагностики, описаны современные нейровизуализационные характеристики разных видов ППА. Предлагаемая балльная шкала тяжести симптомов ППА позволяет фиксировать уже начальные проявления афазии. Важное значение имеют также модифицированные шкалы для уточнения формы ППА, такие как Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) и Clinical Dementia Rating (CDR).

Ключевые слова: *синдром первичной прогрессирующей афазии; деменция; тау-протеин; бета-амилоид; магнитно-резонансная томография с морфометрией.*
Контакты: *Юлия Вадимовна Коцюбинская;* ***juliak66@rambler.ru***
Для ссылки: *Михайлов ВА, Коцюбинская ЮВ, Сафонова НЮ и др. Первичная прогрессирующая афазия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):4–11.*

Primary progressive aphasia

Mikhailov V.A., Kotsiubinskaya Yu.V., Safonova N.Yu., Ananieva N.I., Stulov I.K.
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 193019

Primary progressive aphasia (PPA) is a heterogeneous group of neurodegenerative diseases related to focal degenerations of the brain and mainly manifested by a gradual loss of speech functions. This symptom is characterized by specific speech disorders. The article presents the etiopathogenic features of PPA, systematizes the clinical criteria for its diagnosis, and describes the modern neuroimaging characteristics of different types of PPA. The proposed PPA severity point scale allows clinicians to record the very early manifestations of aphasia. Modified scales, such as the Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) and the Clinical Dementia Rating (CDR), are also important for specifying the type of PPA.

Keywords: *primary progressive aphasia; dementia; tau protein; beta amyloid; magnetic resonance imaging with morphometry.*
Contact: *Julia Vadimovna Kotsiubinskaya;* ***juliak66@rambler.ru***
For reference: *Mikhailov VA, Kotsiubinskaya YuV, Safonova NYu, et al. Primary progressive aphasia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):4–11.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-4-11*

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) – гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, относящихся к фокальным дегенерациям головного мозга и преимущественно проявляющихся постепенной утратой речевых функций. Отмечаются исподволь, но лавинообразно нарастающие дефицит «поиска слов», понимания слов, расстройство фразообразования [1], которые не сопровождаются когнитивными нарушениями и неврологическими симптомами. Языковые функции страдают изолированно в течение по крайней мере 2 лет без ухудшения других когнитивных функций, кроме праксиса [2].

Термин «первичная прогрессирующая афазия» введен относительно недавно. Отдельные статьи и сообщения о заболевании, протекающем в виде афазии без развития деменции и других симптомов, появились в англоязычных медицинских изданиях в начале 1980-х гг. В 1982 г. M.M. Mesulam [3] первым описал ППА и дал ее определение в статье «Медленно прогрессирующая афазия без генерализованной деменции», опубликованной в журнале «Анналы неврологии»: у 6 пациентов в течение 5–11 лет наблюдения отмечалось преобладание речевых нарушений. В последующем случаи ППА были описаны авторами в разных странах. Так, в 1990 г. S. Weintraub и соавт. [4] сообщили о 4 больных ППА со снижением беглости речи, а в 1991 г. B. Croisile и соавт. [5] опубликовали еще 3 подобных случая.

В отечественной литературе интерес к ППА также возник достаточно давно. В 1996 г. А.С. Кадыков и соавт. [6] в статье «Прогрессирующая афазия без деменции – дебют атрофического процесса головного мозга» описали пациентов с ППА. В.А. Степкина и соавт. [7] представили обзор 16 клинических случаев ППА с анализом данных нейропсихологических тестов, показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ) при разных типах ППА, а также особенностей оптимального подбора терапии у таких пациентов.

Согласно современным представлениям о дегенеративных заболеваниях головного мозга, ППА относят к груп-

пе лобно-височных дегенераций (ЛВД). Как известно, ЛВД морфологически многовариантны: а) наиболее часто при них имеет место таупатия (изменение строения тау-белка, формирование внутринейрональных цитоплазмических включений и дегенерация структур преимущественно передних отделов головного мозга) в сочетании со спонгиоформными изменениями (так называемый вариант ЛВД с неспецифической морфологией); б) реже вместо этой типичной морфологической картины выявляется нейрональная дегенерация вследствие изменения убиквитина с формированием убиквитин-содержащих внутринейрональных включенией (более характерная для паркинсонизма и ассоциированных с ним состояний).

В 2004 г. M.L. Gorno-Tempini и соавт. [8] была предложена классификация ППА, основанная на различиях в клинических особенностях речевого дефекта, данных нейровизуализации и патоморфологии, включающая три основные формы ППА:

• семантическую форму без снижения беглости речи (англ. Semantic, fluent, или semantic dementia);

• аграмматическую форму со снижением беглости речи (англ. non-fluent, agrammatic, или nonfluent progressive aphasia);

• логопеническую форму (англ. logopenic progressive aphasia).

В настоящее время описаны случаи смешанной формы ППА – комбинированная форма, имеющая признаки семантической и аграмматической форм ППА [9].

По мнению P. Hoffman и соавт. [10], существующая классификация требует доработки, а современные методы исследования позволят выделить дополнительные формы ППА. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность лобно-височной атрофии составляет 2,7–15,0 на 100 тыс., из них 20–40% случаев – это ППА.

Средний возраст начала ППА – 50 лет (от 20 до 82 лет). Продолжительность заболевания составляет в среднем 7 лет независимо от пола и возраста. У 77% пациентов со временем развивается глобальная афазия и появляются другие когнитивные и некогнитивные симптомы поражения головного мозга [11].

Этиология

В настоящее время ведутся поиск и разработка надежных биомаркеров ППА, в частности специфических нейропептидов, выявляемых в цереброспинальной жидкости (общий и фосфорилированный тау-протеин, бета-амилоид) [12]. Проводятся генетический анализ и выявление генов, ответственных за развитие ППА.

Синдром ППА гистологически неоднороден и, как правило, связан с одним из трех классов патологии ЦНС.

Семантическая форма ППА без снижения беглости речи чаще связана с внутриклеточным накоплением ДНК-ассоциированного белка TDP-43, ответственного за транскрипцию ДНК нейронов в лобных и височных долях. TDP-43-патия возникает при избыточном накоплении белка-транскриптора в ядре нейрона, когда клетка не может справиться с выведением его агрегатов в цитоплазму, а их накопление в ядре приводит к нейродегенерации. Более чем в 90% наблюдений характерным клиническим фенотипом является ЛВД (TDP-43-патия, тип C) с длинными нейрофибриллярными клубочками (выявлены гистологическим методом в корковых отделах лобной и височной долей) [13].

Подобные изменения также встречаются и при некоторых аграмматических формах. По наблюдениям S.J. Makaretz и соавт. [14], данный клинический синдром редко возникает вследствие первичной тау-патии или болезни Альцгеймера (БА). J.A. Knibb и соавт. [15] большинство случаев аграмматической и семантической форм ППА относят к речевому варианту ЛВД.

Специфический метод исследования тау-патий (the presumptive tau ПЭТ-КТ[1] ligand flortaucipir) выявил повышение сигнала в ростральном направлении от области полосатого тела (вентромедиальное ядро, прилежащее ядро) с выраженной асимметрией (левый > правый) [16–18].

Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи чаще обусловлена накоплением в нейронах и глии тау-протеина, однако патология, лежащая в основе данного клинического синдрома, гетерогенна. По данным D.C. Tippett и соавт. [19], не-тау-патология, регистрируемая при аграмматической форме ППА, также включает в себя ЛВД с убиквитин-положительными включениями и БА (отложение бета-амилоида). Аграмматическая форма встречается при таких тау-патиях, как прогрессирующий надъядерный паралич и кортико-базальная дегенерация.

Патологические изменения при аграмматической ППА обнаруживаются в задних отделах левой лобной доли, в области островка (lobus insularis) [8, 20]. В некоторых наблюдениях атрофия изолированно поражает премоторную и дополнительную моторную области [21].

По мере прогрессирования заболевания атрофия захватывает дорсолатеральные отделы префронтальной коры головного мозга, верхние отделы височной доли и медиально распространяется в орбитальные отделы префронтальной коры и передние отделы передней поясной коры (цингулярной извилины), теменную долю и область водопровода мозга (рис. 1) [22]. В случаях, когда тау-патия была подтверждена, на вскрытии наблюдались участки истощения коры головного мозга в лобных и височных долях [23].

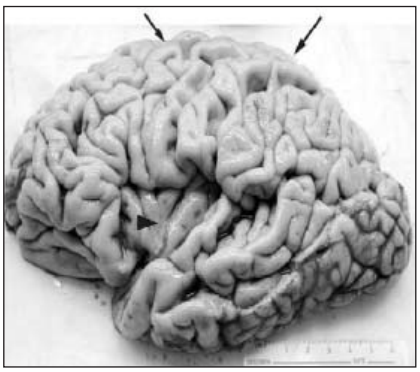


Рис. 1. *Препарат левого полушария. ППА, семантический вариант с преимущественным поражением височной доли (стрелками указана локальная атрофия участков коры головного мозга) [22]*

Логопеническая форма ППА – у 30% пациентов выявляется TDP-43-патия, вследствие включений белка TDP-43 в веществе головного мозга, но в большинстве случаев в веществе мозга определяются бета-амилоид и тау-протеин (в виде нейрофибриллярных клубочков), что позволяет отне-

[1]ПЭТ КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

сти логопенический вариант ППА к атипичной форме БА. Наиболее распространенной патологией в настоящее время считают БА [14]. Эти же авторы наблюдали локальные атрофические изменения в области височной и теменной долей (задневисочные области, супрамаргинальная извилина, угловая извилина) [14].

Клинические особенности

Для ППА характерны: а) незаметное начало, когда наблюдается изолированное страдание языковых функций в течение по крайней мере 2 лет без ухудшения других когнитивных параметров, кроме праксиса [2]; б) специфичность речевых нарушений в форме дефицита «поиска слов», их понимания, а также расстройств фразообразования [1]; в) последующая (после 2 лет) лавинообразно нарастающая скорость формирования речевых нарушений.

Диагностические критерии

Появившиеся у пациента речевые расстройства можно отнести к ППА на основании следующих признаков.

1. Внезапно возникшая и прогрессирующая афазия. Для установления диагноза требуется нейропсихологическое подтверждение патологических изменений в одной или нескольких когнитивных сферах: построение предложений, поиск слов в свободной речи, наименование объектов, понимание слов и предложений, правописание, чтение, повторение. При этом необходимо исключить изолированные расстройства артикуляции (дизартрии). В начале заболевания афазия выступает основным симптомом и приводит к нарушению нормального социального функционирования прежде всего в тех сферах, которые связаны с языком (например, при использовании телефона).

2. Относительная сохранность когнитивных функций (кратковременная память, конструктивный праксис, зрительно-пространственная ориентация). При этом некоторые когнитивные функции могут быть снижены, однако речевые нарушения остаются ведущим клиническим симптомом на протяжении всего заболевания [24].

3. Нейровизуализационное подтверждение нейродегенеративного характера заболевания [2].

Впервые выявленные пациенты, удовлетворяющие перечисленным критериям, нуждаются в длительном наблюдении и комплексном обследовании.

Диагноз ППА устанавливают в соответствии с «правилом 2 лет». Если у пациента по истечении 2 лет в клинической картине заболевания сохраняется относительно изолированная и функционально выраженная афазия, можно предположить наличие у него ППА. Такой подход позволяет дифференцировать пациентов с быстро прогрессирующими афазиями, например при болезни Крейтцфельда–Якоба [2]. «Правило 2 лет», возможно, будет способствовать нозологической однородности пациентов с синдромом ППА.

Однако, по мнению M.M. Mesulam и соавт. [2], подобный подход однобок и отвлекает клиницистов от поиска ранних, продромальных симптомов заболевания, направляя клинический и исследовательский поиск на изучение уже установленных форм заболевания и «продвинутых» его стадий. Данные о ранних симптомах заболевания скудны и неоднозначны [4, 25–28].

До настоящего времени исследователи уделяли внимание в основном ранним стадиям деменций альцгеймеровского типа, что позволило разработать чувствительные диагностические критерии, вычленить продромальные симптомы и объяснить патофизиологические механизмы заболевания [29, 30]. Безусловно, прогресс в этой области объясняется высокой распространенностью БА и пониманием того, что с возрастом риск ее развития увеличивается. Таким образом, в поле зрения исследователей попали здоровые люди с высоким уровнем риска (пожилые лица, родственники пациентов с БА), что позволило выявить клинически значимые продромальные признаки заболевания. Генетические исследования ряда заболеваний с аутосомно-доминантной передачей (БА, болезнь Гентингтона и ЛВД) оказались перспективны [31–33]. Подобный подход недоступен при ППА, прежде всего из-за того, что основной фактор риска ее пока не установлен, а также из-за низкой распространенности данного заболевания в популяции. За исключением отдельных отчетов о случаях аутосомно-доминантного наследования ППА [34] в целом доминирует представление о том, что члены семей, в которых определены генетические мутации с развитием ППА, остаются интактными [1, 33, 35].

Для корректной диагностики ППА необходимо проведение дифференциально-диагностических исследований (клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных). Следует исключить случаи эпизодического и не связанного с расстройством речевой продукции нарушения речи, расстройства зрительно-пространственной ориентации, психопатологические нарушения [14].

Семантическая форма ППА без снижения беглости речи

Это расстройство речи с относительно стереотипными нарушениями. Первоначально диагностируется изолированная афазия с выраженной потерей семантической памяти и относительной сохранностью других речевых сфер [36]. Характерным симптомом семантической формы ППА является вербальная парафазия, когда пациент заменяет одно слово другим. Плохое понимание отдельных слов – единственный симптом на ранних стадиях заболевания. Узнавание односложных, особенно низкочастотных, слов нарушено. Например, редкое слово «зебра» не будет узнано, в то время как часто используемое слово «кошка» узнаваемо. Определяются серьезные нарушения в распознавании объектов и людей, даже когда они предъявляются различными способами, помимо вербальных, например в виде картинки или реального объекта, тактильно, в виде запаха или вкуса. Формальные процессы письма и чтения как функция не страдают, но при этом пациенты могут не понимать смысла прочитанного.

Семантический дефицит обычно касается множества категорий (например, животные, люди, инструменты). У некоторых пациентов отмечается больший категориальный охват или выборочный дефицит категорий, касающихся людей и животных. H.A. Yi и соавт. [37] наблюдали расстройство предметных понятий с сохранением абстрактных. У таких больных были подтверждены признаки атрофии височной доли справа (рис. 2) и наблюдались признаки психопатологических нарушений в виде расстройства поведения и снижения эмпатии.

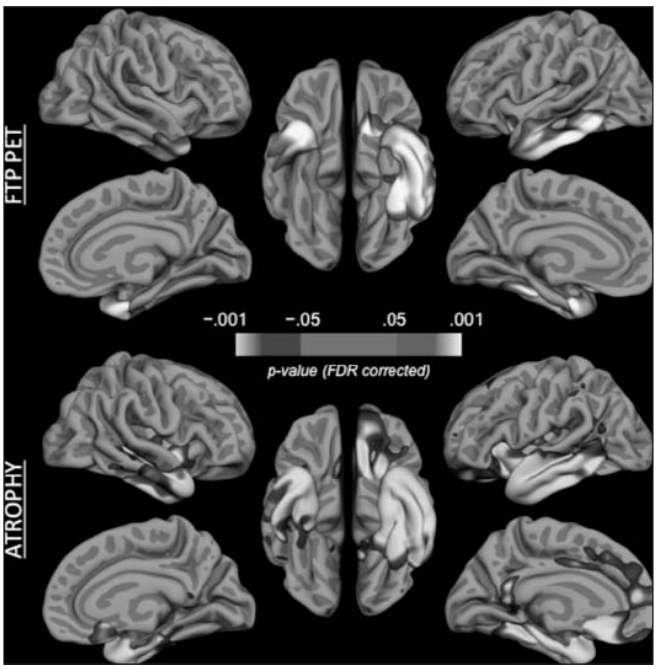


Рис. 2. *Сравнение стандартизированного коэффициента поглощения flortaucipir (верхние изображения) и атрофии коры (нижние изображения) у пациентов с ППА и в контрольной группе. Светлые участки на карте поверхности коры указывают на области, которые различаются у пациентов с семантической формой ППА и испытуемых контрольной группы [17]*

Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи

Основным клиническим признаком данной клинической формы является аграмматизм в письменной и устной речи, которая состоит из коротких и простых фраз с упущением грамматических форм, морфем, функциональных слов. Производство речи – наиболее сложная функция головного мозга. Именно она повреждается при аграмматической форме, при которой возникает «дефицит планирования артикуляции» [8, 38] в виде апраксии речи, относящейся к начальным признакам заболевания.

У пациентов наблюдаются несогласованные звуковые ошибки в виде искажений, персевераций, литеральных парафазий, аграмматизма. При этом сохраняется контроль – пациенты слышат и видят свои ошибки в речи и письме. Понимание отдельных слов не нарушено. Повторение устной речи не страдает даже в поздних периодах заболевания. Если у пациентов присутствует оральная апраксия, страдают как самостоятельная речь, так и повторение слов и фраз. Появляются признаки непонимания, изначально только сложных синтаксических конструкций (таких как «автомобиль, за которым ехал грузовик, зеленого цвета») [39]. Просодия речи нарушена, «уровень» речи заметно снижен [8, 40]. Таким образом, речевые ошибки в употреблении (функционировании) языковых средств могут быть первыми симптомами данной формы заболевания, которые можно выявить еще до появления апраксии речи и явных аграмматических ошибок.

M.L. Gorno-Tempini и соавт. [16] предложили использовать письменный тест или синтаксические задачи для выявления ранних признаков расстройства грамматики. Дислексия и дисграфия при семантическом и аграмматическом варианте ППА приводят к нарушениям чтения и письма в виде нетипичных ошибок орфографии и произношения. Например, пациенты редуцируют слова – «шить» читают как «су». Расстройство номинации речи больше затрагивает действия, чем объекты [41, 42]. M.L. Gorno-Tempini и соавт. [8] замечают, что уже на ранних стадиях заболевания пациенты с аграмматической формой ППА могут «стать немыми».

Логопеническая форма ППА

Этот вариант ППА был описан последним [43]. Симптом включает в себя следующие расстройства речи: поиск слов в спонтанной речи, нарушение номинации слов, повторения предложений. Речь характеризуется замедленностью, связанной с поиском слов. Аграмматизм отсутствует, просодия сохранена, ошибки в речи в основном фонологические [8]. Диагностические критерии форм ППА представлены в табл. 1.

Методы дополнительного клинического обследования

Отдельные исследования посвящены разработке и валидизации шкал, позволяющих более точно диагностировать форму ППА. D.C. Tippett и соавт. и A. Kertesz и соавт.

Таблица 1. *Диагностические критерии форм ППА*

Диагностические критерии
Семантическая форма ППА без снижения беглости речи А. Обязательно наличие 2 основных признаков: 1. Нарушение наименования объектов 2. Снижение понимания слов Б. Обязательно наличие 3 вспомогательных признаков: 1. Осведомленность о знании объектов, которые нечасто используются в практике 2. Дислексия или дисграфия 3. Повторение сохранено 4. Двигательные аспекты речи и грамматика сохранены
Аграмматическая форма ППА со снижением беглости речи А. Наличие одного из следующих основных критериев: 1. Аграмматизм в речи 2. Усиленная, запинающаяся речь с непоследовательными фонетическими ошибками и искажениями (апраксия речи). Просодические расстройства Б. Наличие 2 из 3 вспомогательных критериев: 1. Нарушение понимания синтаксически сложных (неканонических) предложений 2. Узкое понимание слов 3. Упрощенное знание об объектах
Логопеническая форма ППА А. Должны присутствовать 2 следующих основных признака: 1. Нарушение поиска слов в спонтанной речи и наименовании 2. Нарушение повторения фраз и предложений Б. Должны определяться 3 из следующих вспомогательных критериев: 1. Фонетические ошибки (фонетические парафазии) в спонтанной речи или наименовании 2. Свободное понимание слов и знание объектов 3. Просодия сохранена 4. Отсутствие истинного аграмматизма
Комбинированная форма ППА А. Обязательно наличие 2 критериев: 1. Аграмматизм в языке 2. Нарушение понимания слов

Таблица 2. *Шкала тяжести симптомов ППА*

Оцениваемый параметр	Норма (0)	Сомнительные/ очень мягкие нарушения (0,5)	Вероятные нарушения (1)	Нарушения средней степени (2)	Тяжелые нарушения (3)
Свободный темп речи, без прерываний и колебаний; длина фраз	Нормальная беглость речи	Речь содержит случайные пустые паузы или используются заполнители (ам-м-м-м); уменьшенная длина фраз	Речь представлена короткими фразами, прерывается паузами или поиском слов, но бывают случайные пробежки беглой речи	Нарушение дистрибуции в большинстве высказываний; длина фразы редко превышает три слова	Тяжелая дисфункция речи; длина фразы редко превышает одно слово; возможно, пациент не говорит
Синтаксическое и грамматическое употребление форм слов (*бежать*, *побежал*), порядок слов при построении фраз и предложений в устной или письменной форме	Нет затруднений в использовании грамматики и синтаксиса	Случайные аграмматизм или смехотворность (т. е. нечеткая структура предложения, например: «Я свой автомобиль водить в вашем доме»); пациент может легко объединять слова в фразы или предложения	Частый аграмматизм; простые структуры предложений; частые грамматические или морфологические ошибки	В высказывании присутствуют главным образом «содержательные» слова, смысловые паттерны с редким использованием синтаксических конструкций, функциональных слов или морфологических маркеров	Отсутствие речи/ письма или пациент говорит одно слово
Понимание слов: способность понимать отдельные разговорные или письменные слова	Понимание слов, как одиночных, так и в предложении, не нарушено	Случайные трудности с пониманием редко встречающихся слов (например, *пробка*); пациент может поставить под сомнение значение слов (например: «Что такое ____?»)	Отсутствие понимания слова (несколько раз) в короткой беседе, но сохранена способность вести достаточно содержательный разговор	Понимание нескольких часто встречающихся и общеупотребительных слов	Минимальное понимание отдельных слов

[19, 44] использовали Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) для изучения психопатологических особенностей пациентов с различными формами ППА. В качестве информантов выступали родственники пациентов или ухаживающие лица. Так, для пациентов с семантической формой ППА характерны беспокойство, ажитация, а для пациентов с аграмматической формой ППА – синдромы депрессии [5]. E. Gomez-Tortosa и соавт. [45] не обнаружили различий между группами в наличии/отсутствии тревоги, раздражительности, апатии, гиперактивности, аномальной двигательной активности.

Понимание психопатологических проявлений ППА, их диагностика и медикаментозная коррекция необходимы для определения перспективы заболевания, именно этого ждут от клинициста ухаживающие лица (семья, опекуны) [46]. Им важно понимать, каковы перспективы заболевания, и необходима консультативная помощь.

В настоящее время отсутствуют критерии балльной оценки симптомов ППА. Оригинальная шкала Clinical Dementia Rating (CDR), используемая для клинической оценки тяжести деменции, не ориентирована на специфические расстройства речи [27]. D. Sapolsky и соавт. [27] разработали дополнительно к тесту CDR шкалу балльной оценки беглости речи, расстройства синтаксиса и грамматики и узнавания слов при ППА – шкалу тяжести симптомов ППА (Progressive Aphasia Severity Scale; табл. 2), которая является новым структурированным клиническим инструментом, дополняющим используемую шкалу CDR [27, 47].

Предлагаемая к использованию шкала позволяет клиницисту фиксировать изменения на всех стадиях заболевания. Оценку проводят от нормального (0) до сомнительного/очень мягкого (0,5), умеренного (1,0), умеренного (2,0) или тяжелого (3,0) нарушений.

Нейровизуализация

Появление новых методов лучевой диагностики значительно расширило представления о структуре и функции головного мозга, дало возможность не только выявить, но и количественно оценить такие параметры, как тонкие структурные изменения толщины коры различных областей мозга, объема подкорковых структур, ликворной системы [48–50].

Функциональные и структурные нарушения в головном мозге происходят задолго до очевидных клинических проявлений когнитивных расстройств. К структурным биомаркерам нейровизуализации, отражающим степень нейронального повреждения и, соответственно, атрофического процесса, относят визуальную шкальную оценку степени атрофии при МРТ, а также воксельную (или воксель-базированную) морфометрию.

Не менее важно дополнить клинические данные четкой количественной визуализацией атрофических изменений той или иной локализации. Это дает возможность провести дифференциальную диагностику патологических процессов, сопровождающихся деменцией. Кроме того, использование ПЭТ позволяет выявить характерные изменения метаболизма глюкозы и специфических радиолигандов (амилоид, тау-протеин) [51]. Это относится и к ППА. Для диагностики ППА применяются такие исследования головного мозга, как МРТ с морфометрией, ПЭТ с

18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), ПЭТ с Pittsburgh Compound B ([11C] PIB).

МРТ с морфометрией у пациентов с ППА применяется для выявления атрофических изменений головного мозга. С помощью МР-морфометрии выявлены определенные закономерности между атрофией вещества мозга и нарушениями речевой функции [28]. Так, снижение беглости речи наиболее тесно связано с гибелью нейронов в областях, расположенных позади традиционных границ зоны Брока (область нижней лобной борозды и задней части средней лобной извилины). Таким образом, симптом вызван первичным поражением первичных и вторичных ассоциативных зон коры головного мозга, отвечающих за артикуляцию и «моторные образы». Снижение способности к повторению связано с атрофией коры задней части верхней височной извилины. Нарушение семантической обработки обусловлено атрофией передних отделов левой височной доли. Причиной нарушения грамматической обработки является более распространенная атрофия коры, включающая нижнюю лобную извилину, супрамаргинальную извилину, сенсорную и моторную кору, нижнюю теменную дольку (см. рис. 1).

ПЭТ с ФДГ служит для оценки локального снижения метаболизма глюкозы вследствие нарушения активности нейронов коры головного мозга, что может свидетельствовать о выраженной дегенерации нервных структур с последующим развитием атрофических изменений. При ПЭТ с ФДГ определяются зоны гипометаболизма в веществе головного мозга, соответствующие атрофическим изменениям по данным МРТ.

У пациентов с семантической формой ППА без снижения беглости речи обычно выявляют атрофию и гипометаболизм передних отделов височных долей, преимущественно левого (доминантного) полушария головного мозга [52]. Нарушения метаболизма при аграмматической форме ППА со снижением беглости речи регистрируются в задних отделах лобной доли (в том числе в нижней лобной извилине) и островковой коры, преимущественно доминантного полушария. При логопенической форме изменения определяются в задних отделах левой височной доли, а также в нижних отделах теменной доли (в области надкраевой и угловой извилин) при относительной сохранности лобных долей (рис. 3). Отдельные исследования указывают на возможность дифференциации с помощью МР-морфометрии и ПЭТ с ФДГ логопенической формы ППА, с одной стороны, и БА – с другой [53]. Для логопенической формы ППА более характерны атрофия и гипометаболизм латеральных отделов левой височной доли, включая верхнюю, среднюю и нижнюю височные извилины. При БА, наоборот, наблюдаются изменения в медиальных отделах правой височной доли, включая гиппокамп, а также в задних отделах поясной извилины и орбитофронтальной коре.

ПЭТ с [11C] PIB (радиоактивно-меченный аналог флюоресцентной краски тиофлавина Т, который может использоваться для ПЭТ-детекции бета-амилоидных бляшек в тканях нервной системы [54]) помогает дифференцировать пациентов с логопенической формой ППА и БА от пациентов с другими видами ППА, при которых отложение β-амилоида встречается довольно редко. При этом отмечается диффузное симметричное распределение соединения PIB в веществе головного мозга как при логопенической форме, так и при БА без корреляции с атрофическими изменениями (рис. 4) [55].

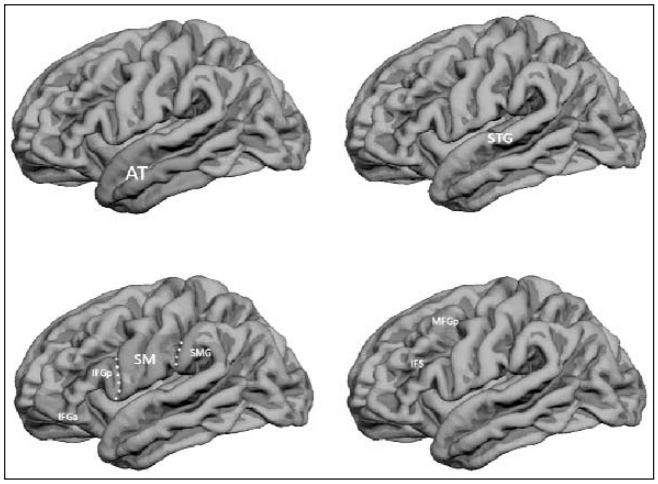


Рис. 3. *Участки коры головного мозга, выполняющие речевую функцию. Semantic processing – семантическая обработка; Sentence repetition – повторение предложений; Grammatical processing – грамматическая обработка; Fluency – беглость речи [28]*

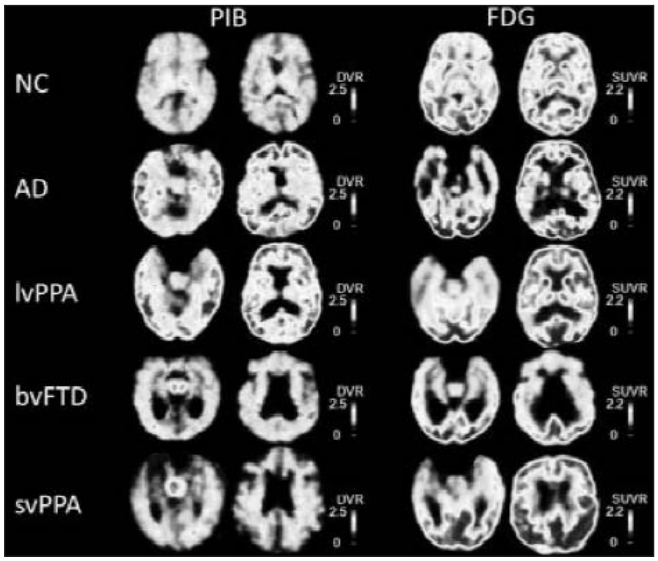


Рис. 4. *Типичное связывание с амилоидным лигандом PIB и паттерны гипометаболизма 18F-ФДГ (FDG): в контрольной группе (здоровые добровольцы, NC); при БА (AD); при логопенической форме ППА (lvPPA); при поведенческом варианте ЛВД (bvFTD); при семантической форме ППА (svPPA) [56]*

Таким образом, диагностика форм ППА осуществляется последовательно – от клинической к инструментальной и, возможно, патологоанатомической. На каждом этапе устанавливается диагноз – клинический, нейровизуалиационный, нейропсихологический, психопатологический и после проведения аутопсии – патологоанатомический. Предложенный клинический подход рекомендован неврологам, психиатрам и специалистам смежных специальностей [57]. Он способствует междисциплинарному взаимодействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: The 2013 H. Houston Merritt Lecture. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):456-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d87df.
2. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1537-53. doi: 10.1093/brain/aws080. Epub 2012 Apr 23.
3. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1535-42.
4. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol*. 1990 Dec;47(12):1329-35.
5. Croisile B, Laurent B, Michel D, et al. Different clinical types of degenerative aphasia. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):192-9.
6. Кадыков АС, Калашникова ЛА, Шахпаронова НВ. Прогрессирующая афазия без деменции – дебют атрофического процесса головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996;96(1):42-4. [Kadykov AS, Kalashnikova LA, Shakhparonova NV. Progressive aphasia without dementia-the debut of the brain atrophic process. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1996;96(1):42-4. (In Russ.)].
7. Степкина ВА, Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром прогрессирующей первичной афазии. Неврологический журнал. 2014;(5):22-8. [Stepkina VA, Zakharov VV, Yakhno NN. The syndrome of primary progressive aphasia. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(5):22-8. (In Russ.)].
8. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):335-46.
9. Mesulam MM, Rogalski E, Wieneke C, et al. Neurology of anomia in the semantic subtype of primary progressive aphasia. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2553-65. doi: 10.1093/brain/awp138. Epub 2009 Jun 8.
10. Hoffman P, Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2017 Nov;174:86-93. doi: 10.1016/j.bandl.2017.08.001. Epub 2017 Aug 10.
11. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*. 2006 Jun;129(Pt 6):1385-98. Epub 2006 Apr 13.
12. Dickerson BC. Quantitating Severity and Progression in Primary Progressive Aphasia. *J Mol Neurosci*. 2011 Nov;45(3):618-28. doi: 10.1007/s12031-011-9534-2. Epub 2011 May 15.
13. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009 Jan;117(1):15-8. doi: 10.1007/s00401-008-0460-5. Epub 2008 Nov 18.
14. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1024-1031. doi: 10.1136/jnnp-2017-316409. Epub 2017 Oct 6.
15. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):156-65.
16. Gorno-Tempini ML, Hillis A, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
17. Halabi C, Halabi A, Dean DL, et al. Patterns of striatal degeneration in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013 Jan-Mar;27(1):74-83. doi: 10.1097/WAD.0b013e31824a7df4.
18. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016 May;139(Pt 5):1551-67. doi: 10.1093/brain/aww027. Epub 2016 Mar 8.
19. Tippett DC, Thompson CB, Demsky C, et al. Differentiating between subtypes of primary progressive aphasia and mild cognitive impairment on a modified version of the Frontal Behavioral Inventory. *PLoS One*. 2017 Aug 16;12(8):e0183212. doi: 10.1371/journal.pone.0183212. eCollection 2017.
20. Wilson SM, Galantucci S, Tartaglia MC, et al. Syntactic processing depends on dorsal language tract. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):397-403. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.014.
21. Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology*. 2008 Jan 1;70(1):25-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000287073.12737.35.
22. Grossman M. Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):88-97. doi: 10.1038/nrneurol.2009.216.
23. Rohrer JD, Warren JD, Modat M, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1562-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a4124e.
24. Libon DJ, Xie SX, Wang X, et al. Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: a longitudinal analysis. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):337-46. doi: 10.1037/a0014995.
25. LeRhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):887-91.
26. Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology*. 2009 May 26;72(21):1843-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71236.
27. Sapolsky D, Bakkour A, Negreira A, et al. Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):358-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea15e8.
28. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, et al. Anatomy of Language Impairments in Primary Progressive Aphasia. *J Neurosci*. 2011 Mar 2;31(9):3344-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5544-10.2011.
29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
30. Jack CR, Slomkowski M, Gracon S, et al. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):253-60.
31. Geschwind DH, Robidoux J, Alarcon M, et al. Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2001 Dec;50(6):741-6.
32. Marshall JC, White K, Weaver M, et al. Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):116-21.
33. Borroni B, Alberici A, Premi E, et al. Brain magnetic resonance imaging structural changes in a pedigree of asymptomatic progranulin carriers. *Rejuvenation Res*. 2008 Jun;11(3):585-95. doi: 10.1089/rej.2007.0623.
34. Cruchaga C, Fernandez-Seara MA, Seijo-MartInez M, et al. Cortical atrophy and language network reorganization associated with a novel Progranulin mutation. *Cereb Cortex*. 2009 Aug;19(8):1751-60. doi: 10.1093/cercor/bhn202. Epub 2008 Nov 19.
35. Beck JA, Rohrer JD, Campbell T, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):706-20. doi: 10.1093/brain/awm320. Epub 2008 Jan 29.
36. Collins JA, Montal V, Hochberg D, et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*. 2017 Feb;140(2):457-471. doi: 10.1093/brain/aww313. Epub 2016 Dec 31.
37. Yi HA, Moore P, Grossman M. Reversal of the concreteness effect for verbs in patients with semantic dementia. *Neuropsychology*. 2007 Jan;21(1):9-19.
38. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1227-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. Epub 2008 Jul 16.
39. Peelle JE, Troiani V, Gee J, et al. Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal

dementia. *J Neurolinguistics*. 2008 Sep;21(5): 418-432.
40. Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, et al. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Oct-Dec;21(4):S23-30.
41. Hillis AE, Tuffiash E, Caramazza A. Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *J Cogn Neurosci*. 2002 Oct 1;14(7):1099-108.
42. Hillis AE, Heidler-Gary J, Newhart M, et al. Naming and comprehension in primary progressive aphasia: The influence of grammatical word class. *Aphasiology*. 2006;20:246-56.
43. Gorno-Tempini ML, Ogar JM, Brambati SM, et al. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1849-51. Epub 2006 Aug 23.
44. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*. 1997 Feb;24(1):29-36.
45. Gomez-Tortosa E, Rigual R, Prieto-Jurczynska C, et al. Behavioral Evolution of Progressive Semantic Aphasia in Comparison with Nonfluent Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1-2):1-8. doi: 10.1159/000439521. Epub 2015 Oct 2.
46. Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1384-90.
47. Amici S, Ogar J, Brambati SM, et al. Performance in specific language tasks correlates with regional volume changes in progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Dec; 20(4):203-11.
48. Ананьева НИ, Залуцкая НМ, Круглов ЛС и др. Комплексная диагностика сосудистых деменций: пособие для врачей. Санкт-Петербург; 2007. 47 с. [Anan'eva NI, Zalutskaya NM, Kruglov LS, et al. *Kompleksnaya diagnostika sosudistykh dementsii. Posobie dlya vrachei* [Complex diagnosis of vascular dementia. Manual for doctors]. Saint-Petersburg; 2007. 47 p.]
49. Незнанов НГ, Залуцкая НМ, Дубинина ЕЕ и др. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство). Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013;(4):31-8. [Neznanov NG, Zalutskaya NM, Dubinina EE, et al. Study of parameters of oxidative stress in mental disorders at a later age (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive disorder). *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2013;(4):31-8. (In Russ.)].
50. Незнанов НГ, Ананьева НИ, Залуцкая НМ и др. Визуальная шкальная МРТ-оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования). Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016;(4):61-6. [Neznanov NG, Anan'eva NI, Zalutskaya NM, et al. Visual scale MRI assessment of brain atrophic changes in the diagnosis of early stage of Alzheimer's disease (1 stage of the study). *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;(4):61-6. (In Russ.)].
51. Богданов АВ, Гущанский ДЕ, Дегтярев АБ и др. Гибридные подходы и моделирование активности человеческого мозга. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(1):19-25. [Bogdanov AV, Gushchanskii DE, Degtyarev AB, et al. Hybrid approaches and modeling of human brain activity. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;(1):19-25. (In Russ.)].
52. Sajjadi SA, Sheikh-Bahaei N, Cross J, et al. Can MRI Visual Assessment Differentiate the Variants of Primary-Progressive Aphasia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May;38(5):954-960. doi: 10.3174/ajnr.A5126. Epub 2017 Mar 24.
53. Madhavan A, Whitwell JL, Weigand SD, et al. FDG PET and MRI in logopenic primary progressive aphasia versus dementia of the Alzheimer's type. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4): e62471. doi: 10.1371/journal.pone.0062471. Print 2013.
54. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.
55. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. Aβ-amyloid & glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008 Oct;64(4):388-401. doi: 10.1002/ana.21451.
56. Laforce R, Rabinovici GD. Amyloid imaging in the differential diagnosis of dementia: review and potential clinical applications. *Alzheimers Res Ther*. 2011 Nov 10;3(6):31. doi: 10.1186/alzrt93.
57. Михайлов ВА, Коцюбинская ЮВ, Сафонова НЮ, Дорофеева СА. Катамнестическое наблюдение первичной прогрессирующей афазии (клинический случай). Всероссийский конгресс с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания». Санкт-Петербург; 2016. С. 316-8. [Mikhailov VA, Kotsyubinskaya YuV, Safonova NYu, Dorofeeva SA. Follow-up of primary progressive aphasia (clinical case). All-Russian Congress with international participation "Modern concepts of rehabilitation in Psychoneurology: denial of denial". Saint-Petersburg; 2016. P. 316-8.]

Поступила 19.09.2018

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.

Гафарова А.В.[1,2], Громова Е.А.[1,2], Панов Д.О.[1,2], Гагулин И.В.[1,2], Крымов Э.А.[1,2], Гафаров В.В.[1,2]
[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия; [2]Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
[1,2]630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psychosocial)

Цель *исследования – определить влияние социальной поддержки на риск возникновения инсульта в открытой популяции населения 25–64 лет в России/Сибири.*
Пациенты и методы. *В рамках III скрининга программы ВОЗ MONICA-psychosocial в 1994 г. обследована случайная репрезентативная выборка населения Новосибирска 25–64 лет (657 мужчин, 44,3±0,4 года, отклик –82,1%; 689 женщин, 45,4±0,4 года, отклик – 72,5%). Программа скрининга включала: регистрацию социально-демографических данных, определение социальной поддержки (ICC – индекс близких контактов, SNI – индекс социальных связей). Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет. В исследовании выделена следующая конечная точка: впервые возникшие случаи инсульта.*
Результаты и обсуждение*. В открытой популяции населения 25–64 лет низкий ICC был у 62% мужчин и 56,8% женщин (χ^2=22,603, df=2, p=0,0001); низкий SNI – у 43,5% мужчин и 33,9% женщин (χ^2=21,546, df=2, p=0,0001). За 16 лет наблюдения при низком ICC риск возникновения инсульта у мужчин был выше в 3,5 раза (95% доверительный интервал, ДИ 1,42–7,69; p<0,05), а у женщин – в 3,6 раза (95% ДИ 1,5–8,7; p<0,01). На фоне низкого SNI в течение 16 лет наблюдения риск развития инсульта у мужчин составил 3,4 (95% ДИ 1,28–5,46; p<0,001), у женщин – 2,3 (95% ДИ 1,18–4,49; p<0,05). При использовании многофакторной модели установлено увеличение риска инсульта у лиц с низким уровнем социальной поддержки: у мужчин с неблагополучным семейным положением, занимающихся физическим трудом, и у женщин с низким уровнем образования.*
Заключение*. Социальная поддержка является протективным фактором риска развития инсульта как у мужчин, так и у женщин.*

Ключевые слова: *популяция; мужчины; женщины; социальная поддержка; инсульт; риск инсульта.*
Контакты*: Валерий Васильевич Гафаров;* ***valery.gafarov@gmail.com***
Для ссылки: *Гафарова АВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psychosocial). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):12–20.*

Social support and stroke risk: an epidemiological study of a population aged 25–64 years in Russia/Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program)

Gafarova A.V.[1,2], Gromova E.A.[1,2], Panov D.O.[1,2], Gagulin I.V.[1,2], Krymov E.A.[1,2], Gafarov V.V.[1,2]
[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; [2]Collaborative Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk, Russia
[1,2]175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective*: to determine the impact of social support on the risk of stroke in an open population aged 25–64 years in Russia/Siberia.*
Patients and methods*. A random representative sample of a Novosibirsk population aged 25–64 years (657 men; mean age, 44.3±0.4 years; response rate, 82.1%; 689 women; mean age, 45.4±0.4 years; response rate, 72.5%) was examined within Screening III of the WHO MONICA-psychological program. The screening program included: registration of sociodemographic data and determination of social support (the index of close contacts (ICC) and the social network index (SNI). The prospective follow-up study period was 16 years. The study identified the following end-point: new-onset stroke cases.*
Results and discussion*. The open population aged 25–64 years showed a low ICC in 62% of men and in 56.8% of women (χ^2=22.603; df=2; p=0.0001) and a low SNI in 43.5% of men and in 33.9% of women (χ^2=21.546; df=2; p=0.0001). During a 16-year follow-up, the risk of stroke in the people with a low ICC was 3.5 times higher for men (95% confidence interval (CI), 1.42–7.69; p<0.05), and that was 3.6 times higher for women (95% CI, 1.5–8.7; p<0.01). Over the same follow-up period, the risk of stroke in the patients having a low SNI was 3.4-fold higher for men (95% CI 1.28–5.46, p<0.001) and 2.3-fold higher for women (95% CI 1.18–4.49, p<0.05). Application of a multivariate model revealed an increase in the risk of stroke in people with a low level of social support: in men with an unfavorable family status, manual labor and in women with a low level of education.*

Conclusion. *Social support is a protective risk factor for stroke in both men and women.*

Keywords: *population; men; women; social support; stroke; stroke risk.*
Contact: *Valery Vasilyevich Gafarov;* ***valery.gafarov@gmail.com***
For reference: *Gafarova AV, Gromova EA, Panov DO, et al. Social support and stroke risk: an epidemiological study of a population aged 25–64 years in Russia/Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):12–20.*
DOI: *10.14412/2074-2711-2019-1-12-20*

Инсульт является четвертой ведущей причиной смерти в мире и часто приводит к серьезной долгосрочной инвалидности, а также ухудшению качества жизни как самих пациентов, так и их семей. Поэтому профилактика инсульта является приоритетной задачей общественного здравоохранения [1].

Считается, что социальная среда оказывает огромное влияние на физическое и психологическое здоровье и благополучие человека [2]. Социальная поддержка демонстрирует структуру взаимоотношений людей как по качеству, так и по количеству [3], т. е. социальную поддержку можно рассматривать в структуре и семьи (взаимоотношения с близкими, эмоциональная забота, инструментальная помощь, информационная поддержка), и социальных отношений (взаимоотношения в обществе) [3]. Другими словами, изучение как поддержки близких людей, семьи, так и интеграции в общество важны, поскольку существуют различия в типе, частоте, интенсивности и степени поддержки [4].

Предыдущие эпидемиологические исследования показали, что наличие небольшой социальной сети и отсутствие социальной поддержки связаны с увеличением заболеваемости ишемической болезнью сердца [5] и сердечной недостаточностью [6], но лишь в немногих работах оценивалась связь этих факторов с риском развития инсульта [7].

Механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, полностью не выяснены, но, вероятно, включают в себя поведенческие (несоблюдение диеты, курение, употребление алкоголя и низкая физическая активность) [8] и физиологические (наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и повышение уровня СРБ) [9] компоненты. Возможно, определенную роль играет психологический стресс (депрессия, чувство одиночества или жизненного истощения) [10]. В то же время есть сведения, что небольшая социальная сеть (круг близкого общения) и отсутствие социальной поддержки связаны с бо́льшим риском возникновения инсульта независимо от поведенческих факторов и других основных факторов риска инсульта [11].

Цель исследования – изучение влияния уровня социальной поддержки (индекс близких контактов, ICC, индекс социальных связей, SNI) на риск возникновения инсульта в открытой популяции населения 25–64 лет Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках III скрининга программы ВОЗ MONICA-psychosocial (Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов) [12] в 1994 г. была обследована в открытой популяции случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет Октябрьского района Новосибирска (657 мужчин, средний возраст 44,3±0,4 года, отклик 82,1%; 689 женщин, средний возраст 45,4±0,4 года, отклик 72,5%). Выборка была сформирована в соответствии с требованиями протокола ВОЗ MONICA-psychosocial [12].

Таблица 1. *Распределение по возрастным группам популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

Пол	Возрастная группа, годы								Всего
	25–34		35–44		45–54		55–64		
	nc	%	nc	%	nc	%	nc	%	
Мужчины	169	50,8	136	45,9	177	47,7	175	50,6	657
Женщины	164	49,2	160	54,1	194	52,3	171	49,4	689
Итого	333	100	296	100	371	100	346	100	1346
χ^2=2,087, df=3, p=0,555									

Таблица 2. *Семейное положение в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

Пол	Семейное положение								Всего
	никогда не были женаты/замужем		женаты/замужем		разведены		овдовели		
	nc	%	nc	%	nc	%	nc	%	
Мужчины	45	51,1	559	51,7	40	35,7	13	20	657
Женщины	43	48,9	522	48,3	72	64,3	52	80	689
Итого	88	100	1081	100	112	100	65	100	1346
χ^2=33,113, df=3, p=0,0001									

Таблица 3. *Уровень образования в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

Пол	Уровень образования								Всего
	высшее		неоконченное высшее/ среднее специальное		среднее		неоконченное среднее/ начальное		
	nc	%	nc	%	nc	%	nc	%	
Мужчины	186	49,2	178	44,3	150	49,2	143	55,6	657
Женщины	192	50,8	224	55,7	155	50,8	114	44,4	685
Итого	378	100	402	100	305	100	257	100	1342
χ^2=8,133, df=3, p=0,043									

Таблица 4. *Профессиональный уровень в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

Пол	Профессиональный уровень														Учащиеся		Пенсионеры		Всего
	РВЗ		РСЗ		руково-дители		ИТР		РТФТ		РСФТ		РЛФТ						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Мужчины	28	84,8	55	55,6	65	50,8	84	42	144	88,9	167	63,3	21	17,1	9	81,8	84	34,7	657
Женщины	5	15,2	44	44,4	63	49,2	116	58	18	11,1	97	36,7	102	82,9	2	18,2	158	65,3	605
Итого	33	100	99	100	128	100	200	100	162	100	264	100	123	100	11	100	242	100	1262
χ^2=238,16, df=8, p=0,001																			

Примечание. Здесь и в табл. 10, 11, 14, 15: РВЗ – руководители высшего звена; РСЗ – руководители среднего звена; ИТР – инженерно-технические работники; РТФТ – рабочие тяжелого физического труда; РСФТ – рабочие среднего физического труда; РЛФТ – рабочие легкого физического труда.

Программа скрининга включала следующие разделы.

1. *Регистрация социально-демографических данных, согласно стандартному эпидемиологическому протоколу программы ВОЗ MONICA-psychosocial*: идентификационный номер, место жительства, Ф.И.О., дата рождения, дата регистрации. Пол: 1 – мужской, 2 – женский. Распределение по возрастным группам представлено в табл. 1.

Оценивали семейное положение (табл. 2), уровень образования (табл. 3), профессиональный уровень (табл. 4).

2. *Тестирование по психосоциальным методикам для оценки уровня социальной поддержки (Social Support, тест Berkman–Syme)* [13]. Определяли ICC, состоящий из 17 пунктов и оцениваемый как низкий, средний, высокий, а также SNI, включающий 9 пунктов и оцениваемый как низкий, средний-1, средний-2, высокий. Испытуемым предлагали самостоятельно ответить на вопросы шкалы согласно инструкциям. За анализируемый уровень фактора риска принимали значение его в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики.

Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола программы ВОЗ MONICA-psychosocial [12].

Обработка материала по программе ВОЗ МОНИКА-psychosocial выполнена в Центре сбора информации MONICA (Хельсинки, Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [12].

Из исследования были исключены женщины и мужчины с выявленной сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, сосудистые заболевания головного мозга, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда), сахарным диабетом, развившимися до или в период проведения скрининга. В анализ были включены 384 женщины и 190 мужчин в исходном возрасте 25–64 лет. Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет.

В исследовании выделена следующая конечная точка: впервые возникшие случаи инсульта. Источники, используемые для идентификации случаев инсульта: ежегодное обследование лиц популяционной когорты, истории болезни, стационарные отчеты о выписке, районные поликлиники, свидетельства о смерти, собеседование с родственниками, патологоанатомические и судебно-медицинские отчеты. За период наблюдения в изучаемой когорте выявлено 35 случаев впервые возникшего инсульта у женщин и 22 у мужчин. Авторами доказано, что психосоциальные факторы являются независимыми факторами риска инсульта [12].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [14]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [15]. Для оценки риска развития (РР, hazard ratio) или и его 95% доверительного интервала (ДИ, минимум – максимум) с учетом различного времени контроля применяли однофакторную и многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression) [16]. Во всех видах анализа достоверными считали различия при уровне значимости $p \leqslant 0,05$.

Результаты. В открытой популяции 25–64 лет низкий ICC выявлен у 62% мужчин и 56,8% женщин (χ^2=22,603, df=2, p=0,0001). При распределении по возрастным группам наиболее низкий ICC наблюдался у мужчин 55–64 лет: 64,6% (χ^2=14,85, df=2, p=0,0001) и у женщин 35–44 лет: 60,6% ($\chi^2$2=3,917, df=2, p=0,141; табл. 5).

Таблица 5. *Уровень социальной поддержки в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

Показатель	Возрастная группа, годы																			
	25–34				35–44				45–54				55–64				25–64			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ICC:																				
низкий	102	63,8	82	57,7	85	55,9	86	60,6	79	64,2	72	54,1	102	64,6	71	54,2	368	62	311	56,8
средний	39	24,4	50	35,2	44	28,9	45	31,7	33	26,8	52	39,1	37	23,4	55	42	153	25,9	202	36,9
высокий	19	11,9	10	7	23	15,1	11	7,7	11	8,9	9	6,8	19	12	5	3,8	72	12,1	35	6,4
итого	160	100	142	100	152	100	142	100	123	100	133	100	158	100	131	100	593	100	548	100
	χ^2=5,27, υ=2, p=0,072				χ^2=3,917, υ=2, p=0,141				χ^2=4,388, υ=2, p=0,111				χ^2=14,85, υ=2, p=0,0001				χ^2=22,603, υ=2, p=0,0001			
SNI:																				
низкий	80	50	47	33,1	55	36,2	56	39,4	50	38,8	47	35,3	75	47,8	36	27,5	260	43,5	186	33,9
средний-1	42	26,3	64	45,1	58	38,2	54	38	44	34,1	57	42,9	53	33,8	62	47,3	197	32,9	237	43,2
средний-2	28	17,5	28	19,7	33	21,7	29	20,4	26	20,2	23	17,3	21	13,4	31	23,7	108	18,1	111	20,3
высокий	10	6,3	3	2,1	6	3,9	3	2,1	9	7	6	4,5	8	5,1	2	1,5	33	5,5	14	2,6
итого	160	100	142	100	152	100	142	100	129	100	133	100	157	100	131	100	598	100	548	100
	χ^2=15,894, υ=3, p=0,001				χ^2=1,071, υ=3, p=1				χ^2=2,489, υ=3, p=0,651				χ^2=17,727, υ=3, p=0,0001				χ^2=21,546, υ=2, p=0,0001			

Таблица 6. *ICC и семейное положение в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

ICC	Семейное положение															
	никогда не были женаты/замужем				женаты/замужем				разведены				овдовели			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	34	85	17	51,5	271	59,7	238	57,3	26	78,8	35	60,3	9	81,8	21	50
Средний	5	12,5	14	42,4	121	26,7	146	35,2	5	15,2	23	39,7	1	9,1	19	45,2
Высокий	1	2,5	2	6,1	62	13,7	31	7,5	2	6,1	0	0	1	9,1	2	4,8
Итого	40	100	33	100	454	100	415	100	33	100	58	100	11	100	42	100
	χ^2=9,681, df=2, p=0,008				χ^2=13,09, df=2, p=0,001				χ^2=8,687, df=2, p=0,013				χ^2=4,866, df=2; p=0,088			

Низкий SNI в открытой популяции 25–64 лет был у 43,5% мужчин и 33,9% женщин (χ^2=21,546, df=2, p=0,0001). Наиболее низкий SNI выявлен у молодых мужчин 25–34 лет: 50% (χ^2=15,894, df=3, p=0,001) и женщин 35–44 лет: 39,4% (χ^2=1,071, df=3, p=1; см. табл. 5).

В табл. 6 представлено распределение по уровню ICC и семейному положению. Наиболее низкий ICC встречался у неженатых мужчин – 85% (χ^2=9,681, df=2, p=0,008) и разведенных женщин – 60,3% (χ^2=8,687, df=2; p= 0,013).

Аналогично низкий показатель SNI наблюдался чаще у мужчин, которые никогда не были женаты, – 63,2% (χ^2=25,374, df=3, p=0,0001) и у разведенных женщин – 46,6% (χ^2=25,374, df=3, p=0,0001; табл. 7).

Наиболее низкий ICC выявлен у мужчин (66,1%) и женщин (58,1%) со средним уровнем образования (χ^2=18,672, df=2, p=0,0001; табл. 8).

В табл. 9 представлены SNI и уровень образования у участников исследования. Низкий SNI чаще встречался у мужчин с неоконченным высшим/средним специальным образованием – 49,7% (χ^2=18,672, df=2, p=0,0001) и у женщин со средним образованием – 40,3% (χ^2=8,99, df=3, p=0,038).

В популяции 25–64 лет низкий показатель ICC достоверно чаще отмечался у мужчин, относящихся к группе ИТР (63,9%), чем у женщин этой же группы (49,4%; χ^2=8,99, df=3, p=0,038; табл. 10).

Низкий SNI также достоверно чаще наблюдался у мужчин (50,7%), чем у женщин (28,1%) в группе ИТР (χ^2=10,705, df=3, p=0,017; табл. 11).

За 16 лет наблюдения риск развития инсульта при низком ICC у мужчин был в 3,5 раза (95% ДИ 1,42–7,69; p<0,05), а у женщин в 3,6 раза (95% ДИ 1,5–8,7; p<0,01) выше (табл. 12).

Таблица 7. *SNI и семейное положение в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

SNI	Семейное положение															
	никогда не были женаты/замужем				женаты/замужем				разведены				овдовели			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	24	63,2	5	15,2	182	41,1	143	34,6	22	61,1	27	46,6	8	66,7	11	27,5
Средний-1	6	15,8	21	63,6	150	33,9	172	41,6	5	13,9	23	39,7	4	33,3	18	45
Средний-2	4	10,5	7	21,2	85	19,2	86	20,8	8	22,2	8	13,8	0	0	9	22,5
Высокий	4	10,5	0	0	26	5,9	12	2,9	1	2,8	0	0	0	0	2	5
Итого	38	100	33	100	443	100	413	100	36	100	58	100	12	100	40	100
	χ^2=25,374, df=3, p=0,0001				χ^2=10,308, df=3, p=0,021				χ^2=8,392, df=3; p=0,05				χ^2=7,472, df=2, p=0,076			

Таблица 8. *ICC и уровень образования в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

ICC	Уровень образования															
	высшее				неоконченное высшее/ среднее специальное				среднее				неоконченное среднее/ начальное			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	105	64,8	94	59,1	88	59,9	93	53,1	84	66,1	72	58,1	63	61,8	49	57,0
Средний	43	26,5	55	34,6	39	26,5	68	38,9	24	18,9	48	38,7	26	25,5	30	34,9
Высокий	14	8,6	10	6,3	20	13,6	14	8	19	15	4	3,2	13	12,7	7	8,1
Итого	162	100	159	100	147	100	175	100	127	100	124	100	102	100	86	100
	χ^2=2,716, df=2, p=0,257				χ^2=6,672, df=2, p=0,036				χ^2=18,672, df=2, p=0,0001				χ^2=2,492, df=2, p=0,288			

Таблица 9. *SNI и уровень образования в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

ICC	Уровень образования															
	высшее				неоконченное высшее/ среднее специальное				среднее				неоконченное среднее/ начальное			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	64	42,1	55	34,6	72	49,7	55	31,4	61	48,8	50	40,3	39	36,4	23	26,7
Средний-1	52	34,2	70	44	43	29,7	81	46,3	33	26,4	46	37,1	37	34,6	40	46,5
Средний-2	28	18,4	27	17	23	15,9	35	20	23	18,4	27	21,8	23	21,5	21	24,4
Высокий	8	5,3	7	4,4	7	4,8	4	2,3	8	6,4	1	0,8	8	7,5	2	2,3
Итого	152	100	159	100	145	100	175	100	125	100	124	100	107	100	86	100
	χ^2=3,265, df=3, p=0,477				χ^2=14,537, df=3, p=0,003				χ^2=8,99, df=3, p=0,038				χ^2=5,72, df=3, p=0,167			

При низком SNI риск возникновения инсульта в течение 16 у лет мужчин составил – 3,4 (95% ДИ 1,28–5,46; p<0,001), у женщин – 2,3 (95% ДИ 1,18–4,49; p<0,05; табл. 13).

В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, включающей социальный градиент и возраст, риск развития инсульта при низком ICC был выше у мужчин в 2 раза (95% ДИ 1,27–3,61; p<0,01), а у женщин в 4,13 раза (95% ДИ 1,67–10,16; p<0,01). Наличие низкого ICC и начального уровня образования повышало этот риск как у мужчин (PP 2,2; 95% ДИ 1–4,5; p<0,05), так и у женщин (PP 6,26; 95% ДИ 1,2–32,7; p<0,05) по сравнению с лицами, имеющими высшее образование и более высокий ICC. Также риск возникновения инсульта был выше только у женщин с низким и средним ICC (PP 5,66; 95% ДИ 1,12–28,46; p<0,05) и неоконченным высшим/средним специальным образованием (PP 5,17; 95% ДИ 1,2–22,29; p<0,05). У мужчин, занятых физическим трудом, с низким показателем ICC риск развития инсульта был выше в 5,9 раза (95% ДИ 2,1–16; p<0,001), чем у мужчин, занимающих руководящие должности и имеющих более высокий ICC. Также этот показатель был большим у разведенных (PP 6,9; 95% ДИ 3,6–13; p<0,001) и овдовевших (PP 6,4; 95% ДИ 2,6–16; p<0,001) мужчин с низким ICC по сравнению с женатыми

Таблица 10. *ICC и профессиональный уровень в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

ICC	Профессиональный уровень																							
	РВЗ				РСЗ				руководители				ИТР				РТФТ				РСФТ				РЛФТ			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	19	76	3	60	30	56,6	22	56,4	32	64	33	70,2	46	63,9	44	49,4	69	58,5	7	58,3	90	59,2	40	51,3	8	57,1	56	61,5
Средний	4	16	1	20	21	39,6	17	43,6	9	18	12	25,5	18	25	39	43,8	32	27,1	4	33,3	40	26,3	29	37,2	4	28,6	27	29,7
Высокий	2	8	1	20	2	3,8	0	0	9	18	2	4,3	8	11,1	6	6,7	17	14,4	1	8,3	22	14,5	9	11,5	2	14,3	8	8,8
Итого	25	100	5	100	53	100	39	100	50	100	47	100	72	100	89	100	118	100	12	100	152	100	78	100	14	100	91	100
	χ^2=0,785, df=2, p=0,675				χ^2=1,577, df=2, p=0,459				χ^2=4,81, df=2, p=0,09				χ^2=6,343, df=2, p=0,042				χ^2=0,442, df=2, p=0,802				χ^2=2,931, df=2, p=0,231				χ^2=1,858, df= 2, p=0,395			

Таблица 11. *SNI и профессиональный уровень в популяции 25–64 лет (III скрининг, 1994 г.)*

SNI	Профессиональный уровень																											
	РВЗ				РСЗ				руководители				ИТР				РТФТ				РСФТ				РЛФТ			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	11	44	1	20	17	43,6	14	35,9	21	39,6	19	40,4	37	50,7	25	28,1	51	44	4	33,3	55	41,7	29	37,2	7	43,8	38	41,8
Средний-1	8	32	2	40	10	25,6	20	51,3	21	39,6	20	42,6	26	35,6	39	43,8	32	27,6	7	58,3	44	33,3	31	39,7	7	43,8	29	31,9
Средний-2	5	20	1	20	10	25,6	5	12,8	9	17	6	12,8	8	11	23	25,8	27	23,3	1	8,3	22	16,7	14	17,9	1	6,2	23	25,3
Высокий	1	4	1	20	2	5,1	0	0	2	3,8	2	4,3	2	2,7	2	2,2	6	5,2	0	0	11	8,3	4	5,1	1	6,2	1	1,1
Итого	25	100	5	100	39	100	39	100	53	100	47	100	73	100	89	100	116	100	12	100	132	100	78	100	16	100	91	100
	χ^2=2,28, df=3, p=0,705				χ^2=7,29, df=3, p=0,082				χ^2=0,366, df=3, p=1,000				χ^2=10,705, df=3, p=0,017				χ^2=5,391, df=3, p=0,193				χ^2=1,563, df=3, p=0,914				χ^2=4,711, df=3, p= 0,259			

мужчинами со средним и выше среднего ICC. В возрастной группе 55–64 лет с низким ICC риск возникновения инсульта был выше у мужчин в 2,7 раза (95% ДИ 1,4–5,2; p<0,01), у женщин в 5,19 раза (95% ДИ 1,11–24,23; p<0,05), чем у лиц 25–54 лет со средним и выше среднего ICC (табл. 14).

Многофакторный анализ с включением в модель социального градиента и возраста показал увеличение риска развития инсульта на фоне низкого SNI как у мужчин (РР 2,2; 95% ДИ 1,3–3,8; p<0,01), так и у женщин (РР 2,23; 95% ДИ 1,1–4,49; p<0,05). Этот показатель был выше у мужчин (РР 2,8; 95% ДИ 1,4–5,7; p<0,01) и женщин (РР 5,74; 95% ДИ 1,19–27,62; p<0,05) с начальным образованием и низким SNI. Риск возникновения инсульта также был выше у женщин с неоконченным высшим/средним специальным (РР 4,46; 95% ДИ 1,14–17,52; p<0,05) и средним (РР 4,91; 95% ДИ 1,07–22,4; p<0,05) образованием с низким SNI по сравнению с женщинами, имеющими высшее образование и более высокий SNI. У мужчин более высокий риск развития инсульта зафиксирован у лиц, занятых физическим трудом средней степени тяжести (РР 4,8; 95% ДИ 1,7–13; p<0,01) с низким SNI, по сравнению с мужчинами-руководителями с более высоким SNI. Также у мужчин наблюдалось увеличение риска возникновения инсульта, если они были разведены (РР 6,6; 95% ДИ 3–12,6; p<0,0001) или овдовели (РР 6,9; 95% ДИ 2,8–17; p<0,0001) и имели низкий SNI, по сравнению с женатыми мужчинами, у которых зарегистрирован средний и выше среднего SNI. У мужчин 55–64 лет с низким SNI риск развития инсульта оказался в 2,3 раза (95% ДИ 1,2–4,5; p<0,01) выше, чем у лиц 25–54 лет с более высоким SNI (табл. 15).

Обсуждение. В открытой популяции трудоспособного населения 25–64 лет при изучении социальных взаимодействий была рассмотрена социальная поддержка, представленная двумя индексами – ICC и SNI. Оценка ICC показала, что у большого числа мужчин (62%) и женщин (56,8%) определялся его низкий уровень. Низкий ICC выявлен у 60,6% женщин среднего возраста и 64,6% мужчин старшей возрастной группы, у которых риск возникновения ин-

Таблица 12. *ICC и риск развития инсульта в популяции 25–64 лет (однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса)*

Период наблюдения, годы	Возрастная группа, годы	Мужчины				Женщины			
		p	PP	95% ДИ для PP		p	PP	95% ДИ для PP	
				минимум	максимум			минимум	максимум
16	25–64	0,02	3,5	1,428	7,693	0,004	3,639	1,511	8,766

Таблица 13. *SNI и инсульт в популяции 25–64 лет (однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса)*

Период наблюдения, годы	Возрастная группа, годы	Мужчины				Женщины			
		p	PP	95% ДИ для PP		p	PP	95% ДИ для PP	
				минимум	максимум			минимум	максимум
16	25–64	0,01	3,4	1,285	5,462	0,0014	2,309	1,188	4,491

Таблица 14. *ICC и риск развития инсульта в популяции 25–64 лет (многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса)*

Референсная группа	Группа сравнения	Мужчины				Женщины			
		p	PP	95% ДИ для PP		p	PP	95% ДИ для PP	
ICC:									
высокий и средний	низкий	0,008	2	1,27	3,61	0,002	4,13	1,67	10,16
Образование:									
высшее	неоконченное высшее/ среднее специальное	0,3	1,45	0,62	3,29	0,027	5,17	1,2	22,29
	среднее	0,7	0,8	0,3	2,3	0,035	5,66	1,12	28,46
	начальное	0,027	2,2	1	4,5	0,029	6,26	1,2	32,7
Профессиональный статус:									
руководители	РТФТ	0,4	1,5	0,4	5,6	0,99	1,11	0,002	4,88
	РСФТ	0,001	5,9	2,1	16	0,99	1,740	0,066	5,209
	РЛФТ	0,1	2,4	0,5	7,1	0,91	5,77	0,95	4,24
Семейное положение:									
женаты/замужем	никогда не были женаты/ замужем	0,9	0,9	0,2	4	0,322	1,884	0,538	6,603
	разведены	0,001	6,9	3,6	13	0,542	0,736	0,275	1,970
	овдовели	0,001	6,4	2,6	16	0,273	0,320	0,042	2,456
Возраст, годы:									
25–54	55–64	0,003	2,7	1,4	5,2	0,036	5,19	1,11	24,23

сульта был выше в 3 раза. При исследовании SNI, демонстрирующего уровень интеграции в общество, выявлено, что почти у трети мужчин и женщин этот индекс был низким. Распространенность низкого SNI была наиболее высока у молодых мужчин (50%) и женщин среднего возраста (39,4%). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые установили, что от 40 до 70% людей на земном шаре имеют либо низкий уровень социальной поддержки, либо испытывают социальную изоляцию [17].

В нашем исследовании риск возникновения инсульта в течение 16 лет наблюдения в популяции с низким ICC как у мужчин (PP 3,5), так и у женщин (PP 3,6) был примерно одинаковым. После добавления в модель пропорциональных рисков Кокса социальных параметров (семейное положение, уровень образования, профессиональная принадлежность и возраст) риск развития инсульта у мужчин с низким ICC снизился и был в 2 раза выше, а у женщин вырос и оказался более чем в 4 раза выше по сравнению с таковым у остальных участников исследования. В дальнейшем, при более детальной оценке категорий участников, вошедших в группу риска, установлено, что только для мужчин более значимыми были неблагоприятные события в семье: наибольший риск развития инсульта наблюдался у разведенных (PP 6,9) и вдовцов (PP 6,4) с низким ICC. У женщин подобных закономерностей не найдено, хотя наиболее низкий уровень ICC встречался также у разведенных женщин. Тем не менее сочетание низкого ICC с начальным уровнем образования повышало риск возникновения инсульта как у мужчин (PP 2,2), так и у женщин (PP 6,26). Для женщин высшее образование и средний и выше среднего ICC оказались протективными факторами в отношении риска разви-

Таблица 15. *SNI и риск развития инсульта в популяции 25–64 лет (многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса)*

Референсная группа	Группа сравнения	Мужчины				Женщины			
		p	PP	95% ДИ для PP		p	PP	95% ДИ для PP	
SNI:									
высокий и средний	низкий	0,002	2,2	1,3	3,8	0,025	2,23	1,1	4,49
Образование:									
высшее	неоконченное высшее/ среднее специальное	0,5	1,2	0,5	2,8	0,032	4,46	1,14	17,52
	среднее	0,3	0,5	0,2	1,6	0,04	4,91	1,07	22,4
	начальное	0,003	2,8	1,4	5,7	0,029	5,74	1,19	27,62
Профессиональный статус:									
руководители	РТФТ	0,8	1,1	0,3	4	0,526	1,363	0,523	3,550
	РСФТ	0,002	4,8	1,7	13	0,352	0,388	0,053	2,857
	РЛФТ	0,2	1,7	0,6	5	0,930	1,786	0,654	3,897
Семейное положение:									
женаты/замужем	никогда не были женаты/ замужем	0,9	0,9	0,2	4	0,340	1,801	0,538	6,026
	разведены	0,0001	6,6	3	12,6	0,804	1,130	0,432	2,954
	овдовели	0,0001	6,9	2,8	17	0,376	0,406	0,055	2,993
Возраст, годы:									
25–54	55–64	0,01	2,3	1,2	4,5	0,048	4,706	1,014	21,849

тия инсульта в отличие от женщин с низким ICC и средним и неоконченным высшим/средним специальным образованием, у которых риск инсульта был более чем в 5 раз выше. У мужчин большое значение имел профессиональный уровень, и риск развития инсульта у лиц, занимающихся физическим трудом, оказался почти в 6 раз выше, чем у относящихся к руководящему составу. Низкий SNI способствовал увеличению риска возникновения инсульта как у мужчин (PP 3,4), так и у женщин (PP 2,3) в течение 16 лет наблюдения. Риск инсульта с учетом социального статуса и возраста существенно не повлиял на общую картину у мужчин (PP 2,2) и женщин (PP 2,23). Более детальное рассмотрение отдельных факторов риска показало, что сочетание начального образования с низким SNI является неблагоприятным прогностическим фактором риска развития инсульта как для мужчин (PP 2,8), так и для женщин (PP 5,7). Также только у женщин с низким показателем SNI риск инсульта был выше в группах с неоконченным высшим/средним специальным (PP 5,17) и средним (PP 5,66) образованием. У мужчин большую роль играл профессиональный уровень: у лиц, занятых физическим трудом средней степени тяжести и имеющих низкий SNI, риск возникновения инсульта был почти в 6 раз выше, чем у мужчин-руководителей.

Нами был рассмотрен также риск развития инсульта в зависимости от семейного положения и уровня SNI. У разведенных (PP 6,9) и овдовевших (PP 6,4) мужчин с низким SNI риск инсульта оказался выше, чем у женатых, у которых этот индекс был выше среднего. Как у мужчин, так и у женщин 55–64 лет риск возникновения инсульта был выше по сравнению с участниками других возрастных групп, имевших SNI выше среднего.

Результаты настоящего исследования во многом перекликаются с данными систематического обзора девяти независимых исследований (общая выборка – 2577 случаев) [17], в который вошла и наша более ранняя работа [18]. По данным этого обзора, средний риск развития инсульта составил 1,32 (95% ДИ 1,04–1,68; p<0,05). Необходимо отметить, что социально изолированные люди подвержены повышенному риску возникновения инсульта вследствие отсутствия поддержки семьи, низкого уровня образования и социально-экономического статуса, плохой информированности о здоровом образе жизни, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. Все это становится препятствием для повышения осведомленности о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и возможности их своевременной профилактики [18, 20].

Проведенное исследование показало, что решение проблемы низкого уровня социальной интеграции может сыграть важную роль в предотвращении инсульта как одной из основных причин заболеваемости в нашей стране.

Заключение. В открытой популяции 25–64 лет низкий ICC выявлен у 62% мужчин и 56,8% женщин, а низкий SNI – соответственно у 43,5 и 33,9%. За 16 лет наблюдения с помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса показано увеличение риска развития инсульта у лиц с низким ICC: у мужчин – в 3,5 раза и у женщин – в 3,6 раза и у лиц с низким SNI: у мужчин – в 3,4 раза, у женщин – в 2,3 раза. Многофакторное моделирование с включением в регрессионную модель Кокса социальных факторов и возраста позволило выявить увеличение риска инсульта у лиц с низким уровнем поддержки. В группу риска попали мужчины с неблагополучным семейным положением, занятые физическим трудом средней степени тяжести, и женщины с низким уровнем образования.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы: ГЗ № 0324-2018-0001,

Рег. № АААА-А17-117112850280-2

ЛИТЕРАТУРА

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80. Epub 2013 Dec 18.
2. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469-500. doi: 10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542
3. Arthur HM. Depression, isolation, social support, and cardiovascular disease in older adults. *J Cardiovasc Nurs*. 2006 Sep-Oct;21 (5 Suppl 1):S2-7; quiz S8-9.
4. Berkman LF, Glass T, Brissette I, Seeman TE. From social integration to health: Durkheim in the new millennium. *Soc Sci Med*. 2000 Sep; 51(6):843-57.
5. Andre-Petersson L, Hedblad B, Janzon L, Estergren PO. Social support and behavior in a stressful situation in relation to myocardial infarction and mortality: who is at risk? Results from prospective cohort study «Men born in 1914,» Malmö, Sweden. *Int J Behav Med*. 2006; 13(4):340-7. doi: 10.1207/s15327558ijbm 1304_9
6. Cene CW, Loehr L, Lin FC, et al. Social isolation, vital exhaustion, and incident heart failure: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jul;14(7):748-53. doi: 10.1093/eurjhf/hfs064. Epub 2012 May 14.
7. Rutledge T, Linke SE, Olson MB, et al. Social networks and incident stroke among women with suspected myocardial ischemia. *Psychosom Med*. 2008 Apr;70(3):282-7. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181656e09. Epub 2008 Mar 31.
8. Ikeda A, Iso H, Kawachi I, et al. Social support and stroke and coronary heart disease: the JPHC study cohorts II. *Stroke*. 2008 Mar;39(3): 768-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496695. Epub 2008 Jan 31.
9. Loucks EB, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Social networks and inflammatory markers in the Framingham Heart Study. *J Biosoc Sci*. 2006 Nov;38(6):835-42. Epub 2006 Jan 27.
10. Stuller KA, Jarrett B, DeVries AC. Stress and social isolation increase vulnerability to stroke. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):33-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.01.016. Epub 2011 Jan 28.
11. Nagayoshi M, Everson-Rose SA, Iso H, et al. Social Network, Social Support, and Risk of Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2014 Oct;45(10): 2868-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.114. 005815. Epub 2014 Aug 19.
12. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003.
13. Stringhini S, Berkman L, Dugravot A, et al. Socioeconomic status, structural and functional measures of social support, and mortality: The British Whitehall II Cohort Study, 1985-2009. *Am J Epidemiol*. 2012 Jun 15;175(12):1275-83. doi: 10.1093/aje/kwr461. Epub 2012 Apr 24.
14. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮП; 2015. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonomernostei* [SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and the restoration of hidden patterns]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015.]
15. Гланц К. Биомедицинская статистика. Москва: Практика; 1998. 459 с. [Glants K. *Biomeditsinskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998. 459 p.
16. Cox DR. Regression Models and Life Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 1972;34:187-220.
17. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016 Jul 1;102(13): 1009-16. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790. Epub 2016 Apr 18.
18. Gafarov V, Panov D, Gromova E, et al. Low social support as predictor of long-term risk of stroke in female population in Russia: MONICA-psychosocial epidemiological study. *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):e47.
19. Soulsby LK, Bennett KM. Marriage and Psychological Wellbeing: The Role of Social Support Department of Psychological Sciences. *Psychology*. 2015;6(11):1349-59. doi: 10.4236/psych.2015.611132
20. Olomu AB, Grzybowski M, Ramanath VS, et al. Evidence of disparity in the application of quality improvement efforts for the treatment of acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice Initiative in Michigan. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):377-84. doi: 10.1016/j.ahj. 2009.12.014.

Поступила 16.08.2018

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.

Зиновьева О.Е.[1], Самхаева Н.Д.[2], Вихлянцев И.М.[3,4], Уланова А.Д.[3,4], Михайлова Г.З.[3,4], Щеглова Н.С.[2], Казаков Д.О.[5], Емельянова А.Ю.[2], Носовский А.М.[6]

[1]Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и [2]Клиника нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», Пущино, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт», Минобрнауки России, Пущино, Россия; [5]Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [6]ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, Россия

[1,2]119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; [3]142290, Московская область, Пущино, ул. Институтская, 3; [4]142290, Московская область, Пущино, проспект Науки, 3; [5]117997, Москва, ул. Островитянова,1; [6]123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

Изменение содержания и уровня фосфорилирования титина и небулина в четырехглавой мышце бедра при хронической алкогольной миопатии

Цель *исследования – оценка структурно-функционального состояния скелетных мышц бедра, а также изменений в содержании и уровне фосфорилирования белков саркомерного цитоскелета титина и небулина у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.*

Пациенты и методы. *Обследовано 13 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией (4 мужчины и 9 женщин, средний возраст 38,9±9,9 года). Средняя длительность регулярного утребления спиртных напитков – 7,6±3,7 года. Среднее количество алкоголя, употребляемого в неделю, – 48,2±13,1 ед. В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме. Лабораторные исследования включали: биохимический анализ крови с исследованием уровня печеночных ферментов, креатинфосфокиназы (КФК), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц бедра с последующей оценкой степени поражения мышечной ткани и определением объема передней и задней групп мышц бедра. В образцах мышечной ткани, полученных путем открытой биопсии из латеральной головки четырехглавой мышцы бедра, определяли содержание и уровень фосфорилирования титина и небулина.*

Результаты и обсуждение. *У 4 (30,8%) пациентов выявлена мышечная слабость в проксимальных отделах ног, степень пареза была одинаковой в передней и задней группах мышц бедра. Определялось достоверное повышение уровня печеночных ферментов в плазме крови, уровень КФК оставался в пределах референсных значений, отмечалась тенденция к снижению содержания IGF-1. Анализ данных МРТ показал наличие жировой дегенерации мышц бедра у 7 (53,8%) пациентов. При количественной оценке установлены достоверное симметричное уменьшение объема мышц бедра передней группы и тенденция к симметричному уменьшению объема мышц бедра задней группы по сравнению с контролем. Анализ содержания титина и небулина в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра выявил достоверное уменьшение процентного содержания небулина (81,1%; $p<0,01$) и изоформ интактного титина T1 (83,6%; $p<0,01$). Процентное содержание протеолитических T2-фрагментов титина в мышце пациентов достоверно не отличалось от такового в группе контроля. При оценке уровня фосфорилирования структурных мышечных белков не отмечено достоверных различий с контролем.*

Заключение. *Слабость передней и задней групп мышц бедра следует рассматривать в качестве основного клинического проявления хронической алкогольной миопатии (ХрАМ) при отсутствии биохимических и нейрофизиологических маркеров заболевния. МРТ мышц нижних конечностей, позволяющая выявить уменьшение объема мышц в сочетании с жировой дегенерацией, относится к информативным неинвазивным методам диагностики ХрАМ. В патогенезе атрофического процесса скелетных мышц при хронической алкогольной интоксикации задействованы структурные белки саркомера – титин и небулин, регулирующие взаимодействие основных сократительных белков – актина и миозина – и мышечное сокращение в целом.*

Ключевые слова: *хроническая алкогольная миопатия; инсулиноподобный фактор роста-1; магнитно-резонансная томография скелетных мышц бедра; изоформы титина; небулин.*

Контакты: *Нюдля Дорджиевна Самхаева;* ***samkhaeva@mail.ru***

Для ссылки: *Зиновьева ОЕ, Самхаева НД, Вихлянцев ИМ и др. Изменение содержания и уровня фосфорилирования титина и небулина в четырехглавой мышце бедра при хронической алкогольной миопатии. 2019;11(1):21–27.*

Change in the content of titin and nebulin and their phosphorylation level in the quadriceps femoris muscle in chronic alcoholic myopathy

Zinovyeva O.E.[1], Samkhaeva N.D.[2], Vikhlyantsev I.M.[3,4], Ulanova A.D.[3,4], Mikhailova G.Z.[3,4], Shcheglova N.S.[2], Kazakov D.O.[5], Emelyanova A.Yu.[2], Nosovsky A.M.[6]

[1]Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine and [2]Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia; [4]Pushchino State Institute of Natural Sciences,

Ministry of Education and Science of Russia, Pushchino, Russia; [5]Separate Structural Unit «Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics», N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [6]State Research Center of the Russian Federation, Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[1,2]11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; [3]3, Institutskaya St., Pushchino, Moscow Region 142290; [4]3, Prospect Nauki, Pushchino, Moscow Region 142290; [5]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; [6]76A, Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007

***Objective**: to assess the structural and functional state of skeletal muscles in the hip, as well as changes in the content of the sarcomere cytoskeleton proteins titin and nebulin and their phosphorylation level in patients with chronic alcohol intoxication.*
***Patients and methods**. Thirteen patients (4 men and 9 women; mean age, 38.9±9.9 years) with chronic alcohol intoxication were examined. The average duration of regular consumption of alcoholic beverages was 7.6±3.7 years. The mean amount of alcohol consumed per week was 48.2±13.1 units. A control group included 10 healthy volunteers matched for age and sex. A neurological examination was performed according to the generally accepted scheme. Laboratory tests involved blood biochemical analysis estimating the levels of liver enzymes, creatine phosphokinase (CPK), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). All the patients underwent hip magnetic resonance imaging (MRI), followed by assessment of the degree of muscle tissue damage and by determination of the volume of anterior and posterior thigh muscles. The content of titin and nebulin and their phosphorylation level were determined in the muscle tissue samples obtained by an open biopsy from the lateral head of the quadriceps femoris muscle.*
***Results and discussion**. Four (30.8%) patients were found to have proximal leg muscle weakness; the degree of paresis was the same in the anterior and posterior thigh muscles. There was a significant increase in the plasma level of liver enzymes; the CPK level remained within the reference values; there was a tendency towards lower IGF-1 levels. Analysis of MRI data showed that 7 (53.8%) patients had fatty degeneration in the thigh muscles. Quantitative evaluation ascertained a significant symmetrical decrease in the volume of anterior thigh muscles and a tendency towards a symmetrical reduction in that in the posterior thigh muscle compared to the control. Analysis of the content of titin and nebulin in the lateral head of the quadriceps femoris muscle revealed a significant decrease in the percentage of nebulin (81.1%; $p < 0.01$) and intact titin-1 (T1) isoforms (83.6%; $p < 0.01$). The percentage of proteolytic titin-2 (T2) fragments in the muscle of patients did not differ significantly from that in the control group. Estimating the phosphorylation level of the structural muscle proteins showed no significant differences when compared to the control.*
***Conclusion**. Anterior and posterior thigh muscle weakness should be considered as the main clinical manifestation of chronic alcoholic myopathy (CAM) in the absence of biochemical and neurophysiological markers of the disease. Lower extremity muscle MRI that can reveal a lower muscle volume concurrent with fatty degeneration is a non-invasive informative diagnostic technique for CAM. The pathogenesis of skeletal muscle atrophy in chronic alcohol intoxication involves the sarcomere structural proteins titin and nebulin, which regulate the interaction of the major contractile proteins actin and myosin, and whole muscle contraction.*

***Keywords**: chronic alcoholic myopathy; insulin-like growth factor-1; magnetic resonance imaging of hip skeletal muscles; titin isoforms; nebulin.*
Contact**: Nyudlya Dordzhievna Samkhaeva; **samkhaeva@mail.ru
***For reference**: Zinovyeva OE, Samkhaeva ND, Vikhlyantsev IM, et al. Change in the content of titin and nebulin and their phosphorylation level in the quadriceps femoris muscle in chronic alcoholic myopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):21–27.*
***DOI**: 10.14412/2074-2711-2019-1-21-27*

Нервно-мышечные нарушения, к которым относятся миопатия и полиневропатия, – наиболее частые проявления алкогольной болезни, которые встречаются у 50–70% пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Хроническая алкогольная миопатия (ХрАМ), морфологическую основу которой составляет атрофия мышечных волокон, может наряду с алкогольной невропатией стать причиной инвалидизации. Патогенез ХрАМ до конца не изучен. Проведенные ранее исследования показали нарушения системных механизмов регуляции белкового синтеза, приводящие к атрофическому процессу в мышцах и развитию клинических проявлений миопатического синдрома в виде слабости проксимальных групп мышц конечностей [1, 2]. В литературе встречаются единичные экспериментальные исследования, посвященные изменениям основных сократительных белков скелетной мышцы на фоне хронической алкогольной интоксикации. В частности, получены данные о снижении содержания гигантских саркомерных белков титина и небулина относительно содержания тяжелых цепей миозина в мышцах задних конечностей хронически алкоголизированных крыс [3, 4]. Обсуждается участие титина и небулина в регуляции взаимодействия основных сократительных белков скелетной мышцы – актина и миозина – и мышечного сокращения в целом.

Цель исследования – оценка структурно-функционального состояния скелетных мышц бедра, а также изменений содержания и уровня фосфорилирования белков саркомерного цитоскелета титина и небулина у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

Пациенты и методы. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) скелетных мышц бедра у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, а также электрофоретическое исследование изменений изоформного состава и уровня фосфорилирования белков саркомерного цитоскелета титина и небулина в четырехглавой мышце бедра.

В исследовании участвовали 13 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией (4 мужчины и 9 женщин, средний возраст 38,9±9,9 года). Средняя длительность регулярного употребления спиртных напитков у пациентов составила 7,6±3,7 года, среднее количество алкоголя, употребляемого в неделю, – 48,2±13,1 ед., что, согласно критериям ВОЗ, соответствует высокому риску развития различных проявлений алкогольной болезни. В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев (4 мужчины и 6 женщин), сопоставимого возраста (средний возраст 34,4±9,3 года). Все испытуемые контрольной группы отри-

цали факт злоупотребления спиртными напитками, не имели на момент обследования острых и/или хронических заболеваний, клинических признаков поражения периферических нервов и скелетных мышц.

Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме. При исследовании двигательной функции оценивали мышечный тонус, силу проксимальных и дистальных групп мышц конечностей по 6-балльной шкале. Для выявления субклинического снижения мышечной силы в ногах проводили функциональные пробы: ходьба на носках и пятках, приседания.

Лабораторные исследования включали: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием уровня печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), креатинфосфокиназы (КФК), а также оценку уровня IGF-I (соматомедин С).

Всем пациентам проведено МРТ мышц бедра. Полученные данные сравнивали с таковыми в контрольной группе (рис. 1). МРТ скелетных мышц выполняли на МР-томографе (Toshiba excelart vantagec) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал сканирование в режимах обычного T1SE, время релаксации (TR) – 500 мс и в вариации режима Т2 с подавлением жировой ткани – STIR (инверсия-восстановление короткими тау-волнами), время релаксации – 4000 мс в аксиальной ориентации срезов через обе конечности, толщина среза – 14 мм для мышц бедра, расстояние между срезами – 1 мм. Для интерпретации полученных данных и степени поражения мышечной ткани использовали шкалу E. Mercuri и соавт. [5], которая позволяет провести качественную оценку степени жирового замещения в каждой мышце исследуемой области (табл. 1). Выявленные дегенеративные изменения оценивали с учетом нормальной возрастной жировой дегенерации мышц [6].

Проводилась количественная оценка объема передней и задней групп мышц бедра у пациентов с ХрАМ и в группе контроля. Для измерения объема скелетной мышцы передней группы мышц бедра была выбрана латеральная головка четырехглавой мышцы, задней группы – двуглавая мышца бедра.

Объем скелетной мышцы рассчитывали по формуле Симпсона (стереометрическая формула срединного сечения) [7]:

$$V=(d/3) \times [(A_1+A_7) +4(A_2+A_4+ A_6)+2(A_3+A_5)],$$

где V – объем исследуемой мышцы; A_n – площадь поперечного сечения среза мышцы; d – ширина интервала для неправильного тела, ограниченного двумя параллельными плоскостями (рис. 2).

Площадь мышц устанавливали с помощью метода сегментирования каждой мышцы на каждом МР-срезе в программе Onis Free Edition версии 2,5.

Определение содержания титина и небулина. Образцы мышечной ткани были получены путем открытой биопсии из латеральной головки четырехглавой мышцы бедра под местной анестезией 1% раствором новокаина. Пробы хранились при температуре минус 75 °С. Для электрофоретического разделения небулина (молекулярная масса – м.м. 890 кДа), высокомолекулярных изоформ интактного титина 1 (Т1, м.м. 3500–3700 кДа) и протеолитических фрагментов титина (Т2-фрагменты, м.м. 2000–2200 кДа) в присутствии

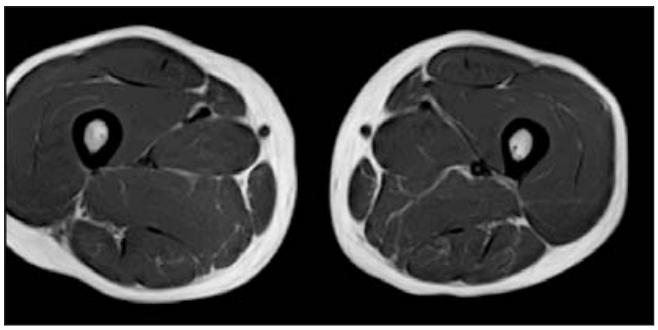


Рис. 1. *МРТ мышц средней трети бедра у испытуемого контрольной группы. Т1-взвешенное изображение, аксиальный срез*

Таблица 1. *Шкала степени дегенерации мышечной ткани, выявляемой при оценке МРТ мышц в Т1-взвешенных изображениях (модификация по [5])*

Балл	Степень дегенерации мышечной ткани
0	Нормальная мышечная ткань
1	Начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышения МР-сигнала
2a	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением до 30% объема конкретной мышцы
2b	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением от 30 до 60% объема конкретной мышцы
3	Появления размытости и нечеткости из-за слияния не менее трех областей в одной мышце с повышением МР-сигнала
4	Последняя стадия деградации мышечной ткани; замещение ее соединительной и жировой тканью с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки

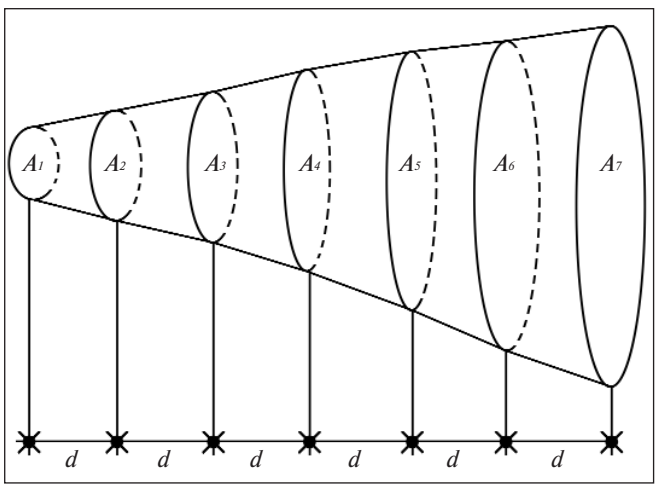


Рис. 2. *Расчет объема скелетной мышцы с помощью формулы Симпсона*

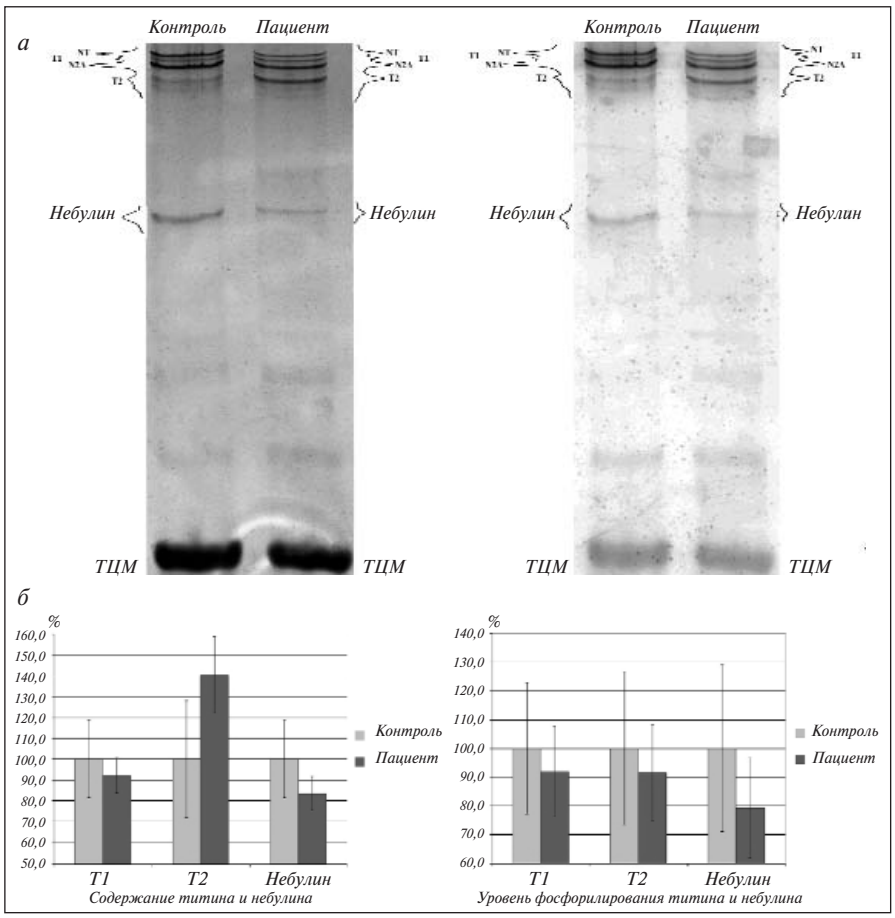


Рис. 3. *Изменение содержания и фосфорилирования титина и небулина в четырехглавой мышце бедра (контроль – алкоголь). Электрофореграмма и фосфофореграмма белков (а) и диаграммы, показывающие изменения содержания и уровня фосфорилирования титина и небулина у пациента в сравнении с контролем (б). T1 – титин 1 (NT, N2A), T2 – протеолитические фрагменты титина*

додецилсульфата натрия использовали крупнопористый 2,2% полиакриламидный гель с содержанием агарозы 0,5–0,6% [8]. Гели, окрашенные Coomassie Brilliant Blue (G-250 и R-250, смешанные в соотношении 1:1), оцифровывали, а затем проводили денситометрическую обработку с помощью компьютерной программы Total Lab v1.11. Содержание титина и небулина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина (ТЦМ; рис. 3).

Определение уровня фосфорилирования титина и небулина. Этот анализ проводили для выявления возможного влияния данной посттрансляционной модификации на изменение чувствительности указанных белков к протеолизу. Нативный уровень фосфорилирования белков в геле оценивали с помощью флюоресцентного красителя Pro-Q Diamond (Invitrogen) для фосфопротеинов. Гели окрашивали в течение 1,5 ч флюоресцентным красителем Pro-Q Diamond (Invitrogen) и отмывали в Pro-Q Diamond destain solution. Белковые полосы, содержащие фосфат, были визуализированы с использованием системы Bio-Rad Chemi Doc Touch Imaging System. Затем гели окрашивали Coomassie Brilliant Blue G-250 и R-250, смешанными в соотношении 1:1, для контрольной оценки содержания белка (см. рис. 3).

Статистическая обработка результатов. Для анализа лабораторных и МРТ-данных использовали однофакторный дисперсионный анализ, основная идея которого состоит в применении критерия Фишера для оценки различия средней межгрупповой и средней внутригрупповой дисперсий. Статистическая обработка электрофоретических данных проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. В таблицах, отражающих изменение содержания белков и уровня фосфорилирования T1 и T2, контрольные значения принимали за 100% [9].

Для получения данных описательной статистики использовали профессиональный статистический пакет Statistica 10.0 фирмы StatSoft.

Результаты. Жалобы на слабость в ногах и связанные с ней затруднения при ходьбе предъявляли 5 (38,5%) пациентов. Двое из них (15,4%) испытывали трудности при подъеме из положения сидя на корточках. 12 (92,3%) пациентов отмечали нарушения чувствительности в ногах – от легкого онемения или покалывания до интенсивной простреливающей боли. Жалобы на чувство жжения в стопах предъявляли 4 (30,8%) пациента, на пошатывание при ходьбе и нарушенное ощущение пола под ногами – 6 (46,2%).

Клиническое неврологическое обследование выявило наличие мышечной слабости в проксимальных отделах ног у 4 (30,8%) пациентов. У 3 из них слабость была оценена в 4 балла и проявлялась в затруднении при подъеме по лестнице и невозможности вставания из положения глубокого приседания, а у 1 – в 3 балла, что осложняло самостоятельное передвижение и требовало использования дополнительных средств опоры. У 3 (23,1%) пациентов при осмотре выявлялся нижний вялый дистальный парапарез, степень которого оценивалась в 3 балла. Во всех случаях степень пареза была одинаково выражена в передней и задней группах мышц бедра и голени.

При исследовании сухожильных рефлексов у 7 (53,8%) пациентов отмечалось симметричное снижение или выпадение ахилловых рефлексов. Коленные рефлексы отсутствовали у 3 (23,1%) больных, еще у 3 (23,1%) они были симметрично снижены.

Чувствительные нарушения в нижних конечностях выявлены у 11 (84,6%) пациентов и проявлялись снижением болевой и температурной чувствительности, гипералгезией с элементами гиперпатии и тактильной аллодинии, снижением мышечно-суставной и вибрационной чувствительности по полиневропатическому типу. В 9 (69,2%) случаях наблюдался атактический синдром: сенситивная атаксия – у 2 (15,4%) пациентов, мозжечковая – у 5 (38,5%), атаксия смешанного характера в виде сочетания мозжечковой и сенситивной атаксии – у 2 (15,4%).

При лабораторном обследовании выявлено достоверное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ и ГГТ) у пациентов с ХрАМ по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о длительном токсическом воздействии этанола и продуктов его метаболизма на функцию печени (табл. 2).

Таблица 2. *Данные исследования печеночных ферментов*

Фермент	Пациенты с ХрАМ (n=13)	Контрольная группа (n=10)
АСТ	60,2±19,7*	18,5±1,2
АЛТ	37,4±7,1*	19,8±2,8
ГГТ	248,1±116,1*	18,8±1,6

*p<0,05.

Уровень КФК в плазме крови у всех пациентов оставался в пределах референсных значений, составляя в среднем 67,6±10,6 ед/л, что достоверно не отличалось от данного показателя в группе контроля (62,2±3,28 ед/л). Исследование содержания инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1, или соматомедин С) выявило тенденцию к его снижению у пациентов с ХрАМ, что может свидетельствовать о нарушении белково-синтетической функции печени. Средний показатель IGF-1 у пациентов составил 169,2±26,3 нг/мл, в группе контроля – 218,3±15,3 нг/мл.

При МРТ мышц бедра у больных не выявлено признаков отека мышечной ткани, что позволило исключить воспалительный характер миопатии. Анализ данных МРТ показал наличие жировой дегенерации в мышцах бедра у 7 (53,8%) пациентов: в 1 случае изменения отмечались только в передней группе мышц, в 3 – только в задней группе, еще у 3 пациентов – и в передней, и в задней группах мышц (рис. 4). Степень дегенерации по шкале E. Mercuri и соавт. [5] варьировала от 1 до 2 баллов (см. табл. 1).

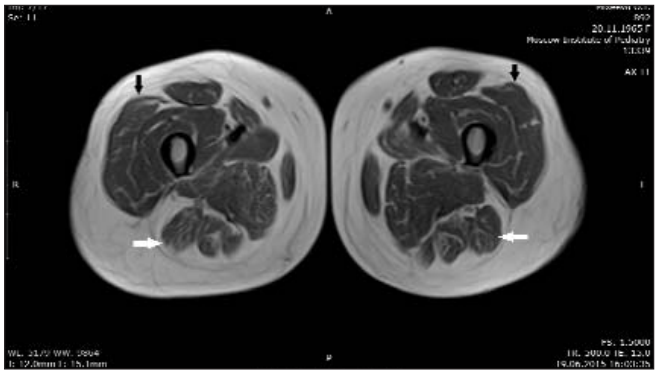


Рис. 4. *МРТ мышц средней трети бедра у пациента с признаками жировой дегенерации. Т1-взвешенное изображение, аксиальный срез. Черными стрелками указаны изменения в передней группе мышц (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра – 1 балл по E. Mercuri), белыми стрелками – изменения в задней группе мышц бедра (двуглавая мышца бедра – 2а балла по E. Mercuri)*

Количественная оценка выявила достоверное симметричное уменьшение объема мышц передней группы (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра) у пациентов с ХрАМ по сравнению с группой контроля и тенденцию к симметричному уменьшению объема мышц задней группы (двуглавая мышца бедра; табл. 3).

Таблица 3. *Результаты оценки объема скелетных мышц бедра*

Мышца	Пациенты с ХрАМ (n=13)	Контрольная группа (n=10)
Латеральная головка четырехглавой мышцы бедра, см^3:		
справа	336,3±54,6*	491,8±107,8
слева	325,5±63,5*	485,1±104,7
Двуглавая мышца бедра, см^3:		
справа	180,3±96,1	261,1±103,1
слева	171,4±97,8	255,4±101,8

*p<0,01.

Анализ содержания титина и небулина в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра. Выявлено достоверное уменьшение процентного содержания небулина (81,1%; p<0,01) и изоформ интактного Т1 (83,6%; p<0,01). При этом процентное содержание протеолитических Т2-фрагментов (продуктов деградации) титина (100,3%; p>0,05) в мышце пациентов достоверно не отличалось от такового в группе контроля.

При оценке уровня фосфорилирования структурных мышечных белков не отмечено достоверных различий с контролем: уровень фосфорилирования изоформ интактного Т1 составил 97,1%, продуктов деградации Т2 – 115,3%, небулина – 97,8%.

Обсуждение. При неврологическом обследовании пациентов с хронической алкогольной интоксикацией выявлены нервно-мышечные проявления алкогольной болезни. Наиболее частым осложнением была алкогольная полиневропатия (АПН), которая отмечалась у 11 (84,6%) пациентов, что несколько превышает частоту АПН, представленную в литературе, и может быть обусловлено более тяжелым стационарным контингентом больных [10]. Чувствительные нарушения по полиневропатическому типу варьировали от легкого расстройства поверхностной чувствительности и парестезий до грубого снижения поверхностной и глубокой чувствительности в стопах. У 3 (23,1%) пациентов также выявлялись двигательные нарушения, характерные для дистальной симметричной полиневропатии, в виде слабости в стопах, преимущественно в разгибательной группе мышц. В 7 (53,8%) случаях отмечалось снижение или выпадение ахилловых рефлексов.

Клинические проявления миопатического синдрома в виде медленно прогрессирующей мышечной слабости в проксимальных отделах ног имелись у 4 (30,8%) пациентов. По данным литературы, ХрАМ встречается в 40–60% случаев хронической алкогольной интоксикации и характеризуется отсутствием типичного миопатического паттерна по данным игольчатой электромиографии и нормальным

уровнем КФК [11–13]. В настоящем исследовании уровень КФК не превышал референсных значений, что свидетельствует об отсутствии некроза мышечной ткани. Отмечена тенденция к снижению содержания IGF-1 в сыворотке крови, что может свидетельствовать о нарушении системных механизмов белкового синтеза у пациентов на фоне хронической алкогольной интоксикации [14].

«Золотым стандартом» диагностики ХрАМ признана биопсия мышцы бедра с последующим морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием, позволяющим выявить признаки атрофии мышечных волокон преимущественно 2-го типа (быстрые волокна) [11, 12, 15]. Однако инвазивность морфологического метода и трудоемкость последующих исследований мышечных биоптатов ограничивают их широкое применение в клинической практике. Для диагностики ХрАМ у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, использован информативный и неинвазивный метод МРТ: исследование выявило наличие жировой дегенерации в мышцах бедра у 7 (53,8%) пациентов. При этом изменения чаще затрагивали заднюю группу мышц, испытывающую максимальную нагрузку в вертикальном положении. В большинстве случаев степень жировой дегенерации была умеренной (1–2а стадия по шкале E. Mercury и соавт.) и лишь 1 случае достигала 2b стадии, т. е. затрагивала от 30 до 60% исследованной мышцы. Атрофические изменения были распределены симметрично и преобладали в передней группе мышц бедра. Дегенеративные изменения, а также атрофия мышц чаще выявлялись при МРТ, чем при клиническом неврологическом обследовании. Следовательно, МРТ мышц бедра позволяет выявлять раннюю доклиническую стадию ХрАМ.

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие об изменении содержания и фосфорилирования таких структурных мышечных белков, как титин и небулин, на фоне хронической алкоголизации. Титин и небулин – гигантские белки саркомерного цитоскелета поперечно-полосатых мышц позвоночных [16]. Титин был открыт методом электрофореза двумя независимыми группами исследователей, которые обнаружили на электрофореграммах скелетных мышц кролика и цыпленка две неизвестные белковые полосы с молекулярной массой более 1000кДа. Белки оказались иммунологически идентичными и получили название титин 1 (Т1) и титин 2 (Т2), последний является протеолитическим фрагментом титина 1 [17]. В саркомерах сердечной и скелетных мышц титин – третий по количеству (после актина и миозина) белок. Показано, что титин представляет собой каркас для сборки толстых миозиновых нитей саркомера [18], участвует в поддержании сократительной функции мышцы [19], а также в регуляции актин-миозинового взаимодействия. Эластичный белок титин играет важную роль в регуляции белкового обмена в саркомере [20]. Небулин – гигантский белок, стабилизирующий актиновые нити и участвующий в регуляции актин-миозинового взаимодействия [16, 21]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что белковый обмен в мышечных клетках инициируется протеолизом титина, небулина и других саркомерных белков с последующей деградацией их фрагментов до аминокислотных остатков [22]. Снижение содержания титина и небулина вследствие их повышенного протеолиза, наблюдаемое при развитии мышечной атрофии [17], приводит к нарушению высокоупорядоченной саркомерной структуры, ухудшению эластических свойств и сократительной способности мышц.

Обнаруженное нами снижение содержания титина (Т1) и небулина в четырехглавой мышце бедра у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, вероятно, обусловлено активизацией процессов протеолиза. Повышенная протеолитическая деградация титина и небулина может быть следствием изменения уровня фосфорилирования этих белков и увеличения их чувствительности к протеолизу. Данное предположение не лишено оснований. Прямых экспериментальных подтверждений, свидетельствующих об увеличении чувствительности титина или небулина к протеолизу вследствие изменения уровня его фосфорилирования, в литературе мы не обнаружили. Однако имеются косвенные указания на то, что увеличение степени фосфорилирования титина сопровождается повышенной протеолитической деградацией этого белка. Аналогичные изменения уровня фосфорилирования Т1 и Т2, сопровождающиеся повышенным протеолизом интактного титина, были обнаружены при развитии алкоголь-индуцированной атрофии в икроножной и камбаловидной мышцах крыс [3]. Имеются также данные, что увеличение степени фосфорилирования титина в четырехглавой мышце бедра пациентов с синдромом Элерса–Данло сопровождалось снижением содержания этого белка [23]. Высказано предположение, что гиперфосфорилирование титина, в основном Т2-части его молекулы, способствует увеличению чувствительности этого белка к протеолизу [3].

Принимая во внимание это предположение, а также результаты, свидетельствующие о снижении содержания титина и небулина в четырехглавой мышце бедра у пациентов с ХрАМ, предполагалось обнаружить гиперфосфорилирование титина и небулина. Полученные результаты не подтвердили этого предположения. При наличии тенденции к уменьшению уровня фосфорилирования Т1 и небулина достоверно значимых различий этого показателя в мышце пациентов не зарегистрировано.

Попробуем объяснить данный феномен. Известно, что в основе развития ХрАМ лежит дисбаланс между синтезом и распадом белков, вызванный хронической алкогольной интоксикацией [24, 25]. В проведенных недавно исследованиях показано, что на ранних стадиях злоупотребления алкоголем у пациентов наблюдаются изменения в регуляции анаболических и катаболических сигнальных путей, которые предшествуют развитию атрофии скелетных мышц и появлению клинических симптомов алкогольной миопатии [25]. Вполне вероятно, что при этом могло происходить гиперфосфорилирование титина (возможно, и небулина), приводящее к увеличению протеолиза и снижению содержания этого белка, что, в свою очередь, способствовало развитию атрофических изменений в мышце. На более поздних стадиях злоупотребления алкоголем направленность молекулярных процессов, влияющих на изменение уровня фосфорилирования титина и небулина, по-видимому, меняется, следствием чего является гипофосфорилирование этих белков. Снижение фосфорилирования могло привести к увеличению устойчивости титина и небулина к протеолизу и поддержанию хоть и сниженного, но относительно стабильного содержания этих белков в саркомере. В пользу этого предположения свидетельствует отсутствие увеличения содержания протеолитических

Т2-фрагментов в четырехглавой мышце у пациентов, что может быть следствием замедленного протеолитического расщепления титина.

Заключение. Таким образом, ХрАМ относится к часто встречающимся, но редко диагностируемым проявлениям алкогольной болезни. Слабость мышц бедра, более выраженную в задней антигравитационной группе мышц, следует рассматривать в качестве основного клинического проявления ХрАМ при отсутствии биохимических и нейрофизиологических маркеров заболевания. МРТ мышц нижних конечностей позволяет выявить уменьшение объема мышц в сочетании с жировой дегенерацией и является информативным неинвазивным методом диагностики ХрАМ. В патогенезе атрофического процесса скелетных мышц при хронической алкогольной интоксикации задействованы структурные белки саркомера – титин и небулин, регулирующие взаимодействие основных сократительных белков – актина и миозина – и мышечное сокращение в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lang CH, Frost RA, Deshpande N, et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Dec;285(6):E1205-15. Epub 2003 Aug 26.
2. Reilly ME, Erylmaz EI, Amir A, et al. Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol treated rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Jun;22(4):876-83.
3. Gritsyna YV, Salmov NN, Bobylev AG, et al. Increased Autolysis of μ-Calpain in Skeletal Muscles of Chronic Alcohol-Fed Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Oct;41(10):1686-1694. doi: 10.1111/acer.13476. Epub 2017 Sep 21.
4. Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA, et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J Nutr*. 2003 Apr;133(4):1154-7.
5. Mercuri E, Pichiecchio A, Counsell S, et al. A short protocol for muscle MRI in children with muscular dystrophies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6(6):305-7.
6. Hogrel JY, Barnouin Y, Azzabou N, et al. NMR imaging estimates of muscle volume and intramuscular fat infiltration in the thigh: variations with muscle, gender, and age. *Age (Dordr)*. 2015 Jun;37(3):9798. doi: 10.1007/s11357-015-9798-5. Epub 2015 Jun 4.
7. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина; 1990. 379 с. [Avtandilov GG. *Meditsinskaya morfometriya* [Medical morphometry]. Moscow: Meditsina; 1990. 379 p.]
8. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017 Jun;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6. Epub 2017 May 29.
9. Грицына ЮВ, Салмов НН, Бобылёв АГ и др. Хроническая алкогольная интоксикация не сопровождается увеличением протеолитической активности кальпаинов в сердечной мышце крыс. Биохимия. 2017;(2):280-9. [Gritsyna YuV, Salmov NN, Bobylev AG, et al. Chronic alcohol intoxication is not accompanied by an increase in the proteolytic activity of calpain in rat heart muscle. *Biokhimiya*. 2017;(2):280-9. (In Russ.)].
10. Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Oct;19(5):481-6.
11. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001 Nov; 8(6):677-87.
12. Зиновьева ОЕ, Шенкман БС. Алкогольная миопатия. Неврологический журнал. 2007;(5):4-8. [Zinov'eva OE, Shenkman BS. Alcoholic myopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(5):4-8. (In Russ.)].
13. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(1):55-63.
14. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor bindings proteins. *Endocr Rev*. 2002 Dec;23(6):824-54.
15. Шенкман БС, Маслова ГА, Стогова ЮВ и др. Атрофия медленных и быстрых волокон локомоторной мышцы у больных хроническим алкоголизмом. Клинико-физиологический анализ. Технологии живых систем. 2009;(8):3-10. [Shenkman BS, Maslova GA, Stogova YuV, et al. Atrophy of slow and fast fibers of the locomotor muscle in patients with chronic alcoholism. *Clinical and physiological analysis. Tekhnologii zhivykh sistem*. 2009;(8):3-10. (In Russ.)].
16. Tskhovrebova L, Trinick J. Titin and nebulin in thick and thin filament length regulation. *Subcell Biochem*. 2017;82:285-318. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_10.
17. Gregorio CC, Trombitas K, Centner T, et al. The NH2 terminus of titin spans the Z-disc: its interaction with a novel 19-kD ligand (T-cap) is required for sarcomeric integrity. *J Cell Biol*. 1998 Nov 16;143(4):1013-27.
18. Horowits R, Kempner ES, Bisher ME, Podolsky RJ. A physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle. *Nature*. 1986 Sep 11-17;323(6084):160-4.
19. Voelkel T, Linke W. Conformation-regulated mechanosensory control via titin domains in cardiac muscle. *Pflugers Arch*. 2011 Jul; 462(1):143-54. doi: 10.1007/s00424-011-0938-1. Epub 2011 Feb 25.
20. Wu MC, Forbes JG, Wang K. Disorder profile of nebulin encodes a vernierlike position sensor for the sliding thin and thick filaments of the skeletal muscle sarcomere. *Phys Rev E*. 2016 Jun;93(6):062406. doi: 10.1103/PhysRevE.93.062406. Epub 2016 Jun 3.
21. Goll DE, Neti G, Mares SW, Thompson VF. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *J Anim Sci*. 2008 Apr;86 (14 Suppl):E19-35. Epub 2007 Aug 20.
22. Vikhlyantsev IM1, Podlubnaya ZA. New titin (connectin) isoforms and their functional role in striated muscles of mammals: facts and suppositions. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Dec; 77(13):1515-35. doi: 10.1134/S0006297912130093.
23. Ottenheijm CA, Voermans NC, Hudson BD, et al. Titin-based stiffening of muscle fibers in Ehlers-Danlos Syndrome. *J Appl Physiol (1985)*. 2012 Apr;112(7):1157-65. doi: 10.1152/japplphysiol.01166.2011. Epub 2012 Jan 5.
24. Steiner JL, Lang CH. Dysregulation of skeletal muscle protein metabolism by alcohol. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 May 1; 308(9):E699-712. doi: 10.1152/ajpendo.00006.2015. Epub 2015 Mar 10.
25. Shenkman BS, Belova SP, Zinovyeva OE, et al. Effect of chronic alcohol abuse on anabolic and catabolic signaling pathways in human skeletal muscle. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Jan; 42(1):41-52. doi: 10.1111/acer.13531. Epub 2017 Nov 23.

Поступила 24.09.2018

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.

Кайлева Н.А.[1,3], Кулеш А.А.[1,3], Горст Н.Х.[1], Быкова А.Ю.[1,3], Дробаха В.Е.[1,3], Собянин К.В.[2], Шардаков И.Н.[2], Шестаков В.В.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; [2]ФГБУН «Институт механики сплошных сред УрО РАН», Пермь, Россия; [3]ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия

[1]614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; [2]614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1; [3]614107, Пермь, ул. Ким, 2

Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель

К числу перспективных подходов к определению реабилитационного потенциала пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), относится оценка микроструктурной целостности вещества мозга методом диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ; Diffusion Tensor Imaging, DTI), основным показателем которой служит фракционная анизотропия (ФА). Роль интактного полушария в процессе реабилитации после ИИ остается предметом споров. Гипотеза исследования заключается в том, что создание диффузионно-перфузионной модели (ДПМ), основанной на оценке ФА в комплексе с данными о скорости мозгового кровотока (СМК) и влиянии очага, позволит прогнозировать неврологический статус пациентов к концу острого периода ИИ.

***Цель** исследования – изучение роли диффузионно-перфузионных характеристик интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ и построение прогностической ДПМ.*

***Пациенты и методы.** В исследование включено 100 пациентов с ИИ и 10 лиц группы контроля. Всем участникам исследования проводили МРТ головного мозга. При помощи перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата количественно оценивали СМК в 10 зонах по шкале ASPECTS. По данным DTI вычисляли значения ФА в 10 зонах обоих полушарий. Неврологический и функциональный статус оценивали в динамике по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина.*

***Результаты**. Результат NIHSS при выписке ассоциирован с ФА в 4 зонах и СМК в 6 зонах из 10 интактного полушария. В ДПМ прогнозирования реабилитационного потенциала вошли следующие ключевые параметры, коррелирующие с показателем NIHSS при выписке (в порядке уменьшения значимости): показатель NIHSS при поступлении (r=0,55; p<0,001), размер очага (r=0,42; p<0,001), ФА контралатерального поясного пучка (r=-0,28; p=0,007) и СМК в белом веществе M2 [r=-0,24; p=0,025; R2=0,642; p(F)<0,001].*

***Заключение**. Кроме показателя NIHSS при поступлении и размера очага, значения ДПМ (ФА контралатерального поясного пучка, СМК в белом веществе) позволяют прогнозировать реабилитационный потенциал при ИИ.*

***Ключевые слова:** диффузионно-тензорная томография; фракционная анизотропия; ASL-перфузия; скорость мозгового кровотока; ишемический инсульт; реабилитационный потенциал.*

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

***Для ссылки:** Кайлева НА, Кулеш АА, Горст НХ и др. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):28–35.*

Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model

Kaileva N.A.[1,3], Kulesh A.A.[1,3], Gorst N.Kh.[1], Bykova A.Yu.[1,3], Drobakha V.E.[1,3], Sobyanin K.V.[2], Shardakov I.N.[2], Shestakov V.V.[1]

[1]Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; [2]Institute of Continuum Mechanics, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; [3]Perm City Clinical Hospital Four, Perm, Russia

[1]26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; [2]1, Academician Korolev St., Perm 614013; [3]2, Kim St., Perm 614107

The promising approaches to determining the rehabilitation potential of ischemic stroke (IS) patients include an assessment of the microstructural integrity of the brain matter by diffusion tensor imaging (DTI), the main indicator of which is fractional anisotropy (FA). The role of the intact hemisphere in the rehabilitation process after IS remains a controversial subject. The hypothesis for the investigation is that the development of a diffusion and perfusion model (DPM) based on the assessment of FA in combination with data on cerebral blood flow velocity (CBFV) and the impact of the focus will be able to predict the patients' neurological status by the end of the acute period of IS.

***Objective:** to investigate the role of diffusion and perfusion characteristics of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of IS and to develop a prognostic DPM.*

***Patients and methods.** The investigation enrolled 100 patients with IS and 10 individuals in the control group. All the examinees underwent brain MRI. Perfusion-weighted sequence without bolus injection of a contrast agent was used to quantify CBFV in 10 areas according to the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS). Values for FA in 10 areas of both hemispheres were calculated using DTI findings.*

Neurological and functional statuses were evaluated over time with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin scale.
Results. *The NIHSS score at discharge was associated with FA and CBFV in 4 and 6 of the 10 areas of the intact hemisphere, respectively. DPM for predicting the rehabilitation potential included the key parameters correlating with a discharge NIHSS score (in order of decreasing the significance): admission NIHSS value (r = 0.55; p < 0.001), the size of a focus (r = 0.42; p < 0.001), FA in the contralateral cingulum bundle FA (r = -0.28; p = 0.007), and CBFV in M2 white matter [r = -0.24; p = 0.025; R2 = 0.642; p(F) <0.001].*
Conclusion. *In addition to the NIHSS score at admission, the size of a focus, DPM values (FA in the contralateral cingulum bundle and CBFV in the white matter) allow prediction of the rehabilitation potential in IS.*

Key words: *diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; arterial spin labeling (ASL) perfusion; cerebral blood flow velocity; ischemic stroke; rehabilitation potential.*
Contact: *Aleksey Aleksandrovich Kulesh;* ***aleksey.kulesh@gmail.com***
For reference: *Kaileva NA, Kulesh AA, Gorst NKh, et al. Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):28–35.*
DOI: *10.14412/2074-2711-2018-4-28-35*

Реабилитационный потенциал пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), детерминирован множеством факторов, часть из которых (возраст, пол, социальный статус, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания и размер очага) хорошо изучены, однако не имеют высокой прогностической значимости ввиду того, что лишь косвенно отражают подлежащие патологические процессы [1, 2]. Большие надежды возлагаются на клинические, гуморальные, функциональные и структурные биомаркеры, непосредственно связанные с ключевыми моментами патогенеза инсульта. К таким маркерам относится оценка микроструктурной целостности головного мозга методом диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ; Diffusion Tensor Imaging, DTI), основным показателем которой служит фракционная анизотропия (ФА), отражающая интегральность параллельно-устроенных трактов. В целом установлено, что при инсульте имеет место снижение данного показателя в пределах белого вещества (БВ) пораженного полушария [3]. Известно, что ФА в различных зонах вовлеченной в очаг гемисферы, особенно задней ножки внутренней капсулы (ЗНВК), связана как с краткосрочным, так и с долгосрочным моторным прогнозом [4–6]. Восстановление двигательных функций, вероятно, обусловлено ремоделированием кортико-спинального тракта (КСТ) и/или вовлечением альтернативных моторных трактов вследствие спонтанной или стимулированной реабилитацией нейропластичности. Поэтому DTI-метрики представляют собой перспективные клинические биомаркеры для прогнозирования двигательного восстановления, в том числе на фоне нейрореабилитации [7].

Мнения относительно роли противоположного полушария в процессе восстановления после инсульта остаются противоречивыми [8–10]. Известно, что в зеркальной очагу зоне в хроническую стадию по сравнению с острым периодом наблюдается снижение ФА БВ [11]. Моторные функции в восстановительном периоде заболевания коррелируют в том числе с ФА контралатерального КСТ, и у пациентов с лучшим восстановлением наблюдается более высокая по сравнению с контролем ФА обоих трактов, что свидетельствует о важности не только процесса дегенерации, но и ремоделирования [12]. Наконец, показано, что DTI-целостность интактного полушария влияет на когнитивный статус пациентов как в остром, так и в восстановительном периодах ИИ [13, 14].

Одним из способов оценки кровоснабжения мозга является бесконтрастная МР-перфузия по методу меченных спинов (Arterial Spin Labelling, ASL), которая позволяет измерить скорость мозгового кровотока (СМК). Ценность метода в острейшем периоде инсульта показана в отношении прогнозирования развития геморрагической трансформации [15], идентификации артериальной окклюзии [16], отбора пациентов для тромболитической терапии при наличии противопоказаний к контрастированию [17]. При этом ASL-перфузия имеет ряд преимуществ и за пределами терапевтического окна, так как позволяет охарактеризовать паренхиматозный, цереброваскулярный резерв и гипоперфузионный синдром [18]. Гипотеза настоящего исследования заключается в том, что создание основанной на указанных выше методиках диффузионно-перфузионной модели (ДПМ) позволит более точно, чем оценка классических предикторов, прогнозировать неврологический статус пациентов к концу острого периода ИИ.

Цель исследования – изучить роль диффузионно-перфузионных характеристик интактного полушария в совокупности с влиянием очага инфаркта в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ и построить прогностическую ДПМ.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимых по основным характеристикам.

Критерии включения в исследование: острый период ИИ, верифицированного при помощи диффузионно-взвешенной последовательности (DWI) МРТ, возможность проведения запланированного объема МРТ-исследования головного мозга и наличие диагностически качественных изображений.

Критерии исключения: в исследование не включали умерших пациентов.

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

Неврологический статус пациентов оценивали при выписке с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (**N**ational **I**nstitutes of **H**ealth **S**troke **S**cale, NIHSS), функционального статуса – с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР).

Всем пациентам на 5–10-е сутки выполняли МРТ головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Helthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (**F**luid **A**ttenuation **I**nversion **R**ecovery); градиентную последовательность T2 SWAN (**S**tar **W**eighted **AN**giography); DWI со значением b-фактора 0 и 1000 с/мм^2. Полученные при МРТ изображения обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) программных приложений.

Размер очага инфаркта определяли на DWI по его максимальному диаметру (в мм). С помощью перфузионно-взвешенной последовательности без болюсного введения контрастного препарата (ASL) [18] количественно оценивали СМК в бассейне средней мозговой артерии в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS. Данная 10-балльная шкала позволяет определить наличие или отсутствие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе в 6 регионах кровоснабжения средней мозговой артерии (M_1–M_6), хвостатом ядре (C), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M_1–M_6 оценка параметров мозгового кровотока проводилась отдельно в корковом и подкорковом веществе [19].

С целью изучения трактов и вычисления значений ФА была проведена последовательность для получения DTI с использованием 12 направлений измерения [20]. Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v3.6.1 с помощью приложения DTI_{map} для построения карт ФА, приложения ADC_{map} для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliserv 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга. Оценивали ФА КСТ (на уровне ЗНВК и моста), колена внутренней капсулы (КВК), передней ножки внутренней капсулы (ПНВК), поясного (ПП), верхнего продольного (ВПП) и нижнего фронтоокципитального (НФОП) пучков, валика мозолистого тела (ВМТ), очага и зоны в 3 см от него, а также симметричных участков интактного полушария.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и языка программирования Python 3. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2. При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмана. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал. Модель множественной регрессии строилась методом пошаговой регрессии, значимость модели оценивали с применением критерия Фишера, значимость коэффици-

Таблица 1. *СМК и ФА у пациентов, перенесших инсульт, и в группе контроля*

Область исследования	Пациенты, перенесшие инсульт		Контроль***	p
	ИП*	КП**		
3 см от очага	0,37 (0,33–0,42)	0,41 (0,35–0,45)	–	<0,001*-**
ЗНВК	0,69 (0,64–0,73)	0,71 (0,67–0,74)	0,74 (0,69–0,76)	0,001*-**
КВК	0,68 (0,62–0,72)	0,70 (0,67–0,75)	0,72 (0,69–0,77)	0,001*-** 0,006*-***
ПНВК	0,64 (0,60–0,70)	0,68 (0,64–0,71)	0,71 (0,69–0,72)	0,008*-** 0,004*-***
Мост	0,61 (0,53–0,66)	0,65 (0,58–0,70)	0,59 (0,52–0,62)	<0,001*-**
ПП	0,65 (0,62–0,70)	0,70 (0,65–0,73)	0,71 (0,65–0,72)	<0,001*-** 0,026*-***
НФОП	0,62 (0,55–0,67)	0,65 (0,59–0,71)	0,72 (0,68–0,72)	<0,001*-** <0,001*-*** 0,014**-***
ВПП	0,61 (0,54–0,67)	0,66 (0,59–0,70)	0,69 (0,68–0,72)	0,001*-** <0,001*-***
М3 кора	43,0 (33,5–55,9)	47,4 (38,5–57,5)	51,9 (46,7–60,0)	0,002*-** 0,021*-*** 0,022**-***
М3 БВ	17,5 (14,6–22,8)	20,3 (14,8–24,3)	22,1 (19,5–28,5)	0,022*-** 0,021**-***
М5 кора	48,4 (36,7–55,1)	50,7 (42,9–56,6)	55,2 (49,7–60,5)	0,021*-** 0,037*-***
М5 БВ	24,0 (18,8–29,0)	27,0 (20,0–33,3)	26,8 (24,8–31,1)	0,036*-**
М6 кора	40,1 (24,5–53,1)	48,8 (36,6–58,0)	55,4 (47,0–66,3)	<0,001*-** 0,010*-***

Примечание. ИП – ипсилатеральное полушарие; КП – контралатеральное полушарие.

ентов модели – критерия Стьюдента. Анализ опосредования выполняли методом Барена и Кенни.

Результаты. Возраст пациентов составлял от 30 до 86 лет (в среднем 67,3±11,1 года). Среди включенных в анализ пациентов было 53 мужчины и 47 женщин. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении варьировалась от 1 до 26 баллов, достигая в среднем 5,5 (3–8) балла. 30 (30%) пациентам выполнен внутривенный тромболизис. По итогам обследования у 18 (18%) пациентов диагностирован атеротромботический, у 19 (19%) – кардиоэмболический, у 14 (14%) – лакунарный и у 49 (49%) – неуточненной этиологии ИИ. Минимальный размер острого инфаркта мозга составил 5 мм, максимальный – 80 мм, средний размер – 11 (5–24) мм.

Различия в СМК и ФА у пациентов, перенесших инсульт, и в группе контроля представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты с ИИ отличались от группы контроля более низкой ФА КВК и ПП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне; более низкой СМК корковой части M_5 и M_6 на стороне очага, а также корковой и подкорковой частей M_3 интактного полушария. Во всех исследованных зонах ФА оказалась ниже на стороне пораженного полушария по сравнению с симметричными структурами. Более низкая перфузия пораженного полушария при сопоставлении с интактным наблюдалась в корковых частях M_3 и M_6, а также во всей зоне M_5. Взаимосвязь ФА и СМК в пределах интактного полушария, а также размера очага инфаркта отражена на рис. 1.

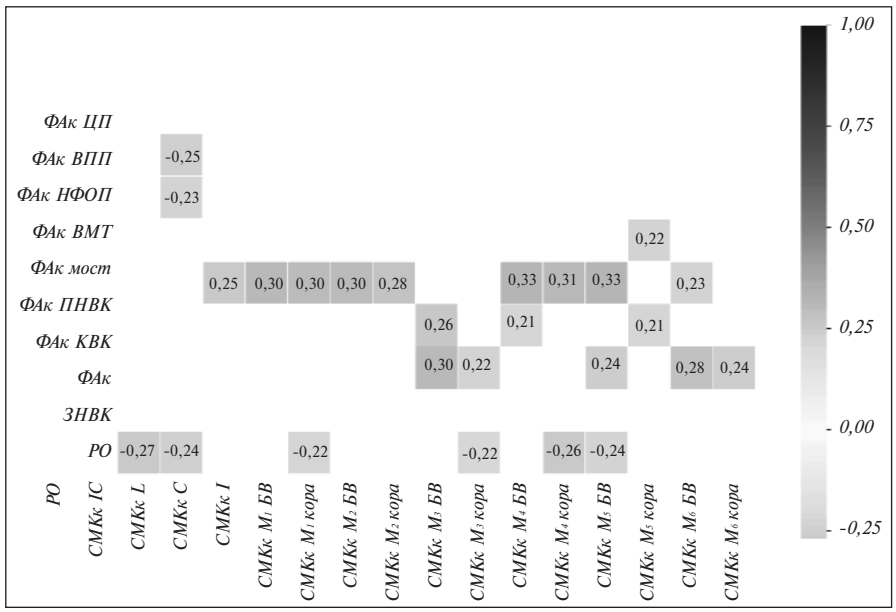


Рис. 1. *Корреляционная матрица перфузионных и диффузионно-тензорных показателей. ФАк – фракционная анизотропия в контралатеральном полушарии; РО – размер очага; СМКк – скорость мозгового кровотока в контралатеральном полушарии. ЦП – цингулярный пучок. Цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при p<0,05*

Таблица 2. *Регрессионная модель, позволяющая прогнозировать результат NIHSS при выписке*

Предикторы	Коэффициент	t-критерий Стьюдента	p (t)
Const	0,1808	4,039	0,000
NIHSS при поступлении	0,4881	6,491	0,000
ФА ПП	-0,3079	-4,774	0,000
Размер очага	0,2989	5,189	0,000
СМК M_2 БВ	-0,1427	-2,118	0,037

Примечание. Скорректированная среднеквадратическая ошибка: R^2=0,642; p(F)<0,001.

Как показано на рис. 1, ФА интактного полушария, в отличие от СМК, не связана с размером очага настоящего инсульта. При этом диффузия и перфузия оказались тесно взаимосвязаны. Трактами, микроструктура которых не ассоциирована с перфузией, явились КСТ на уровне ЗНВК и ПП.

Прежде чем перейти к оценке влияния ФА и СМК на реабилитационный потенциал, мы проанализировали роль наиболее сильных классических предикторов. Обнаружено, что возраст пациентов не связан с результатами NIHSS и МШР при выписке. При этом отмечена сильная корреляция итоговых показателей шкал с первоначальным уровнем неврологического дефицита (r=0,55; p<0,001; r=0,36; p<0,001), что абсолютно закономерно. Размер очага инфаркта также коррелировал с показателями NIHSS (r=0,42; p<0,001) и МШР (r=0,41; p<0,001) при выписке.

Далее были проанализированы отдельные корреляции показателей NIHSS и МШР при выписке с диффузионными и перфузионными метриками. Результат NIHSS при выписке был ассоциирован с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта (r=0,28; p=0,026), ПНВК (r=-0,21; p=0,049), ЦП (r=-0,28; p=0,007) и НФОП (r=-0,21; p=0,047), а также СМК БВ M_2 (r=-0,24; p=0,025), коркового вещества и БВ M_3 (r=-0,27; p=0,010 и r=-0,23; p=0,029), M_4 (r=-0,23; p=0,031 и r=-0,26; p=0,014), коркового вещества M_5 (r=-0,21; p=0,048) и M_6 (r=-0,26; p=0,013), а также перфузией островка (r=-0,30; p=0,007). Результат МШР при выписке был связан с ФА зоны интактного полушария, симметричной очагу инфаркта (r=0,32; p=0,010), ФА ПП (r=-0,25; p=0,015) и СМК БВ M_3 (r=-0,22; p=0,036).

При помощи регрессионного анализа идентифицированы наиболее значимые предикторы результата NIHSS при выписке, влияние которых описано моделью множественной регрессии (табл. 2).

Таким образом, для прогнозирования результата NIHSS при выписке значимыми параметрами являются (в порядке уменьшения значимости): показатели NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ПП и СМК в БВ M_2. Результаты сравнения полученной

Таблица 3. *Сравнение классической модели и ДПМ*

Параметр	Классическая модель	ДПМ
R^2	0,456	0,642
p(F)	<0,001	<0,001
max p(t)	0,068	0,037

ДПМ с классической моделью, описывающей влияние значения NIHSS при поступлении и размера инфаркта, представлены в табл. 3.

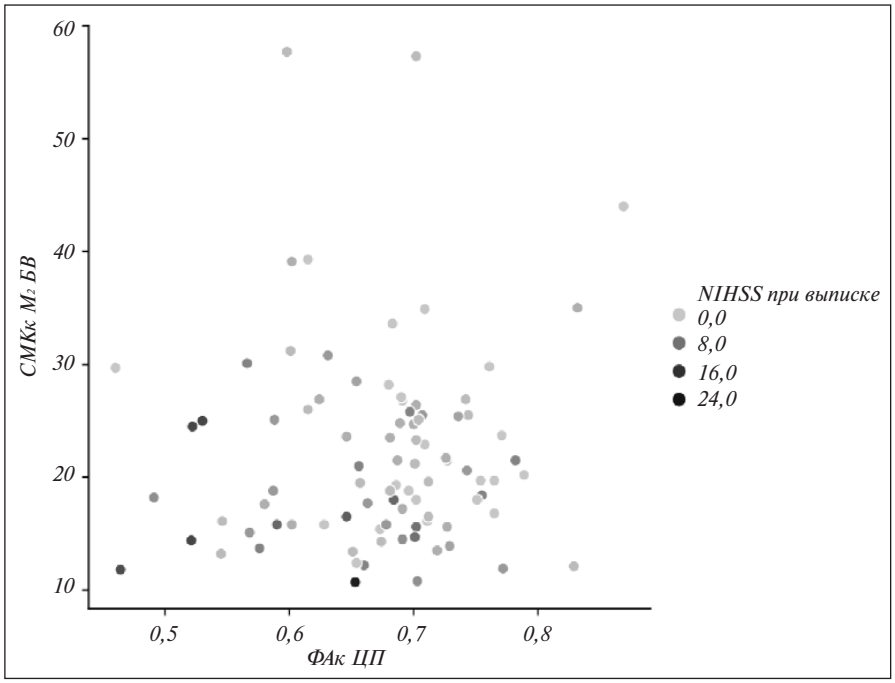


Рис. 2. *Распределение значений NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков*

Как показано в табл. 3, разработанная ДПМ обладает меньшей погрешностью, все коэффициенты модели значимы [p(t)<0,05] и она может быть использована для предсказания результата NIHSS при выписке.

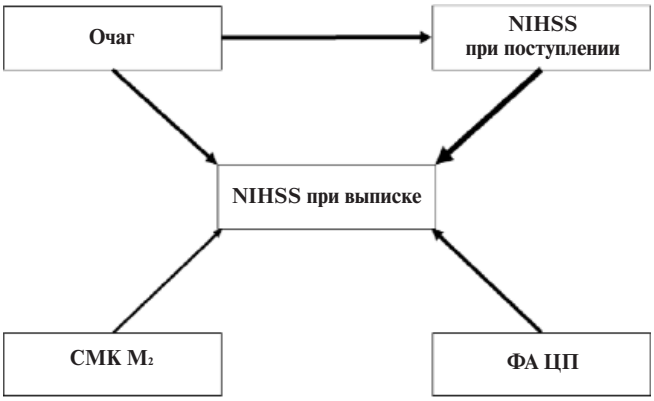


Рис. 3. *Итоговая ДПМ после проведения анализа опосредования. Толщина стрелки условно отражает силу влияния фактора*

Следующим этапом исследования стала оценка распределения значений NIHSS при выписке в зависимости от диффузионно-перфузионных признаков (рис. 2). На рис. 2 видно, что в области высоких значений ФА ЦП и СМК M_2 отсутствуют высокие значения NIHSS, соответствующие выраженному неврологическому дефициту.

На заключительном этапе работы выполнен анализ опосредования признаков, который показал, что значения NIHSS при поступлении примерно наполовину опосредует влияние размера очага на результат NIHSS при выписке (рис. 3).

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что учет диффузионно-тензорных и перфузионных характеристик интактного полушария в дополнение к оценке размера очага инфаркта и выраженности неврологического дефицита при поступлении позволяет прогнозировать степень неврологического дефицита при завершении первого этапа лечения и реабилитации.

Пациенты в остром периоде ИИ отличались сниженной по сравнению с контрольной группой ФА (КВК, ПП и НФОП) и СМК (M_3, M_5 и M_6), причем в пределах интактного полушария наблюдались дезинтеграция НФОП и гипоперфузия в зоне M_3. По сравнению с контралатеральной очагу гемисферой в пределах пораженного полушария зафиксированы снижение ФА всех изученных трактов, а также относительная гипоперфузия в зонах M_3, M_5 и M_6, что, безусловно, отражает влияние очага инфаркта. Именно по этой причине при построении ДПМ ФА и СМК ипсилатерального полушария были исключены как заведомо зависимые величины. Напротив, диффузионно-тензорные характеристики интактного полушария не зависели от влияния очага инфаркта. Примечательно, что, несмотря на проведение МРТ за пределами острейшего периода (5–7-е сутки инсульта), выявлены множественные обратные корреляции между перфузией интактного полушария и размером очага. Данный факт может свидетельствовать как о влиянии инсульта на глобальный перфузионный статус (компенсаторное изменение мозгового кровотока), так и о развитии инсульта на фоне уже сниженной перфузии (чем больше ее выраженность, тем крупнее очаг). Для решения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований с детальным анализом продемонстрированных ассоциаций у пациентов с разными механизмами развития инсульта (кардиоэмболическим, на фоне одно- и двустороннего стеноза сонных артерий, лакунарного).

Исследование показало, что ФА и СМК в пределах контралатерального полушария тесно взаимосвязаны, хотя судить о направленности данной ассоциации не представляется возможным: снижение перфузии может служить как причиной дезинтеграции белого вещества, так и следствием атрофических изменений (уменьшение потребности в перфузии меньшего объема мозговой ткани) [21]. Наибольшее

число диффузионно-перфузионных ассоциаций характерно для КСТ на уровне моста, ПНВК и КВК. Целостность КСТ на уровне КВК и ПНВК, как ни парадоксально, сопряжена не с ганглионарной перфузией, а со СМК зон M_1–M_3 и даже M_4–M_6. ФА КСТ на уровне моста в значительной степени соотносится с полушарной перфузией на всех уровнях, что, вероятно, свидетельствует о вторичном поражении пучка (нейровоспаление, валлерова дегенерация) [22, 23]. Можно предположить, что микроструктура КСТ на уровне моста является интегральным маркером влияния повреждающих факторов (в данном случае гипоперфузии) на вышележащие отделы пирамидного пути. Не менее интригующим является отсутствие диффузионно-перфузионных коррелятов для ЗНВК. Возможно, что чрезвычайно высокая функциональная значимость данной интегральной проводниковой структуры определяет ее перфузионную привилегированность. Так, кровоснабжение ЗНВК осуществляется сразу двумя мощными системами перфорантов – от средней мозговой и передней ворсинчатой артерий [24].

Также важно, что перфузионно независимой явилась микроструктура ПП, который представляет собой длинный сложно устроенный интрацеребральный пучок, соединяющий лобную, теменную и медиальную височную доли, а также подкорковые ядра и поясную извилину. Тракт участвует в реализации исполнительных функций, в частности когнитивного контроля, эмоций, боли и эпизодической памяти, а нарушение его структуры наблюдается при таких заболеваниях, как шизофрения, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, аутизм, умеренные когнитивные нарушения и болезнь Альцгеймера [25]. Примечательно, что ФА ПП достигает пика лишь к 42 годам, что объясняет его важность в формировании когнитивных и эмоциональных навыков в течение жизни и участие в развитии соответствующих заболеваний [26]. По этой же причине ПП можно рассматривать как один из маркеров церебрального резерва [27–29].

При построении ДПМ сначала было учтено влияние размера очага и выраженности неврологического дефицита при поступлении в стационар на неврологический и функциональный исход, которое оказалось предсказуемо значимым. При оценке отдельных ассоциаций итогового результата NIHSS с диффузионными и перфузионными показателями также получен ряд интересных фактов. Так, более высокая степень неврологического дефицита после завершения первого этапа лечения сопряжена с большей ФА зоны, расположенной зеркально по отношению к очагу инфаркта, меньшей ФА ПНВК, ПП и НФОП и большей СМК в ганглионарных и супраганглионарных зонах. Известно, что повышение ФА трактов белого вещества, наблюдаемое вслед за ее снижением в острую фазу инсульта, может отражать такие саногенетические процессы, как реорганизация, ангиогенез и усиление нейрональных связей [12, 9, 30]. Наблюдаемые в контралатеральном полушарии изменения могут носить компенсаторный [8, 10, 31] или же дезадаптивный [32, 33] характер. Значительная асимметрия ФА КСТ, возможно, отражает нарушение баланса между ипси- и контралатеральными частями моторной системы [34].

Положительная ассоциация неврологического исхода с высокой ФА зеркальной очагу зоны может отражать компенсаторное вовлечение контралатеральной гемисферы у пациентов с более выраженным поражением ипсилатерального КСТ [35]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследования с использованием функциональной МРТ, в котором продемонстрировано, что моторное восстановление через 4–26 мес после ИИ ассоциировано с лучшей межполушарной связанностью первичной моторной коры с сохранением ингибиторных влияний ипсилатерального отдела на контралатеральный [32]. Полученные данные согласуются также с результатами исследования, показавшего, что в течение контрольного периода у пациентов, у которых реабилитацию проводили с использованием интерфейса «мозг – компьютер», повышение ФА контралатерального КСТ коррелирует с бо**о**льшим ограничением жизнедеятельности вследствие инсульта (Stroke Impact Scale), тогда как в течение периода тренинга повышение данного показателя связано с увеличением ФА волокон мозолистого тела, что указывает на компенсаторный характер данных изменений. Авторы исследования заключили, что при отсутствии тренинга смещение структурного баланса в сторону контралатерального КСТ ассоциировано с худшими показателями моторных функций [36]. Возможность функциональной перестройки проводящих путей контралатерального полушария подтверждается также данными, согласно которым у пациентов со снижением DTI-целостности ипсилатерального КСТ наблюдается большая «производительность» противоположного тракта по результатам транскраниальной магнитной стимуляции [37].

Показатели МШР связаны с микроструктурой зеркальной очагу зоны, ПП и перфузией M_3. Дальнейшая ДПМ разрабатывалась только для значений NIHSS при выписке. В процессе регрессионного анализа показано, что для прогнозирования результата шкалы значимыми являются: результат NIHSS при поступлении, размер очага инфаркта, ФА контралатерального ПП и СМК в БВ M_2 (часть височной доли, расположенная латерально от островковой ленты). Изменения перфузионного статуса БВ височной доли объясняют когнитивными и эмоциональными нарушениями. Гипоперфузия этого региона наблюдается уже на доклинических стадиях шизофрении, а также при болезни Альцгеймера и связанных с ней речевых нарушениях [38, 39], кроме того, показано, что степень снижения перфузии в БВ височной доли является значимым предиктором тяжести синдрома игнорирования [40]. Следует отметить, что снижение диффузионно-перфузионного церебрального резерва отчасти обусловлено развивающейся параллельно инсульту церебральной болезнью мелких сосудов, а также воздействием сердечно-сосудистых факторов риска, в частности артериальной гипертензии, начинающих действовать задолго до мозговой катастрофы [41–43].

Полученная модель оказалась точнее «классической», учитывающей лишь влияние тяжести инсульта и размера очага. Согласно разработанной ДПМ, у пациентов с высокими диффузионно-перфузионными показателями не наблюдалось высоких значений NIHSS при выписке. Заключительным этапом разработки модели явился анализ опосредования признаков, который показал, что значения NIHSS при поступлении примерно наполовину опосредуют влияние размера очага по данным NIHSS при выписке, что абсолютно закономерно. Тем не менее исключение из модели единственного клинического фактора ухудшало ее качество, подчеркивая, что тяжесть инсульта при поступлении в стационар является интегральным показателем, обусловленным влиянием множества причин, не учтенных в ДПМ.

Заключение. Таким образом, в результате исследования создана ДПМ, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов: изначальной тяжести инсульта (клинический индикатор), размера очага (макроструктурный индикатор), перфузии зоны M_2 (перфузионный индикатор) и микроструктуры ПП интактного полушария (индикатор церебрального резерва).

ЛИТЕРАТУРА

1. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2011 May;42(5):1482-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604090.
2. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):1011-1019. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015790
3. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2176-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e318202013a
4. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2016-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000382.
5. Song J, Nair VA, Young BM, et al. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Front Hum Neurosci*. 2015 Apr 27; 9:195. doi: 10.3389/fnhum.2015.00195. eCollection 2015.
6. Koyama T, Marumoto K, Miyake H, Domen K. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and motor outcome in patients with hemiparesis after corona radiata infarct. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov; 22(8):1355-60. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.017
7. Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017 Apr;59(4):343-351. doi: 10.1007/s00234-017-1816-0. Epub 2017 Mar 14.
8. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*. 2002 Dec;125(Pt 12):2731-42.
9. Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1040-51. doi: 10.1002/hbm.21266. Epub 2011 Apr 29.
10. Young BM, Nigogosyan Z, Walton LM, et al. Changes in functional brain organization and behavioral correlations after rehabilitative therapy using a braincomputer interface. *Front Neuroeng*. 2014 Jul 15;7:26. doi: 10.3389/fneng.2014.00026. eCollection 2014.
11. Granziera C, Ay H, Koniak SP, et al. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study. *Eur Neurol*. 2012;67(6):370-6. doi: 10.1159/000336062. Epub 2012 May 17
12. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3461-74. doi: 10.1002/hbm.20770.
13. Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1752-1759. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004. Epub 2018 Mar 30.
14. Dacosta-Aguayo R, Grana M, Fernandez-Andujar M, et al. Structural integrity of the contralesional hemisphere predicts cognitive impairment in ischemic stroke at three months. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e86119. doi: 10.1371/journal.pone.0086119.
15. Yu S, Liebeskind DS, Dua S, et al; UCLA Stroke Investigators. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Mar 31;35(4): 630-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238.
16. Majer M, Mejdoubi M, Schertz M, et al. Raw arterial spin labeling data can help identify arterial occlusion in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2015;46(6):e141–e144. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008496
17. Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, et al; National Institutes of Health Stroke Natural History Investigators. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012 May;43(5): 1290-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589234. Epub 2012 Mar 15.
18. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, et al. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. 2015 Dec;57(12):1181-202. doi: 10.1007/s00234-015-1571-z. Epub 2015 Sep 9.
19. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216): 1670-4.
20. Woo-Suk T, Byung-Joo H, Sung-Bom P, et al. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *J Clin Neurol*. 2018 Apr;14(2): 129–140. doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.129.
21. Wardlaw JM, Doubal FN, Eadie E, et al. Little association between intracranial arterial stenosis and lacunar stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):12-8. doi: 10.1159/000319773. Epub 2010 Oct 28.
22. Reijmer YD, Freeze WM, Leemans A, Biessels GJ; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2019-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001321.
23. Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2): 269-72.
24. Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:99-110. doi: 10.1159/000333602. Epub 2012 Feb 14.
25. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep; 92:104-127. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. Epub 2018 May 16.
26. Lebel C, Gee M, Camicioli R, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*. 2012 Mar;60(1):340-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094. Epub 2011 Dec 8.
27. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov; 11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
28. Ray NJ, Metzler-Baddeley C, Khondoker MR, et al. Cholinergic basal forebrain structure influences the reconfiguration of white matter connections to support residual memory in mild cognitive impairment. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):739-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3617-14.2015.
29. Reil JC. Untersuchungen ü ber den Bau des grossen Gehirns im Menschen. *Arch Physiol*. 1809;9:136–208.
30. Fan YT, Lin KC, Liu HL, et al. Changes in structural integrity are correlated with motor and functional recovery after post-stroke rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(6): 835-44. doi: 10.3233/RNN-150523.
31. Liu Z, Li Y, Zhang X, et al. Contralesional axonal remodeling of the corticospinal system in adult rats after stroke and bone marrow stromal cell treatment. *Stroke*. 2008 Sep;39(9): 2571-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.511659. Epub 2008 Jul 10.
32. Fregni F, Pascual-Leone A. Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function. *Cogn Behav Neurol*. 2006 Mar;19(1):21-33.
33. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec;10(12):861-72. doi: 10.1038/nrn2735. Epub 2009 Nov 4.
34. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al. Functional potential in chronic stroke patients

depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):170-80.
35. Young BM, Stamm JM, Song J, et al. Brain-Computer Interface Training after Stroke Affects Patterns of Brain Behavior Relationships in Corticospinal Motor Fibers. *Front Hum Neurosci.* 2016 Sep 16;10:457. eCollection 2016.
36. Chen JL, Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. *Front Neurol.* 2013 Nov 7;4:178. doi: 10.3389/fneur.2013.00178. eCollection 2013.
37. Cunningham DA, Machado A, Janini D, et al. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Apr;96(4 Suppl):S94-103. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.419. Epub 2014 Sep 3
38. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, et al. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2010 Oct; 25(6):361-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.12.005. Epub 2010 Jul 7
39. Huang CW, Hsu SW, Chang YT, et al. Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study. *Sci Rep.* 2018 Jan 24;8(1): 1541. doi: 10.1038/s41598-018-19387-x
40. Shirani P, Thorn J, Davis C, et al. Severity of Hypoperfusion in Distinct Brain Regions Predicts Severity of Hemispatial Neglect in Different Reference Frames. *Stroke*. 2009 Nov; 40(11):3563–3566. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561969
41. Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ и др. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(1):24-31. [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NKh, et al. Svyaz' A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1): 24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
42. 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
43. 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

Поступила 12.09.2018

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.

Самарцев И.Н.[1], Живолупов С.А.[1], Бутакова Ю.С.[3], Морозова М.В.[2], Барсуков И.Н.[4]
[1]Кафедра нервных болезней и [2]кафедра ЛОР-болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; [3]ГБУЗ Архангельской области «Новодвинская центральная городская больница», Новодвинск, Россия; [4]кафедра терапии ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград, Россия
[1,2]194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; [3]164900, Архангельская область, Новодвинск, ул. 3-й Пятилетки, 9; [4]236016, Калининград, ул. А.Невского,14

Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС)

Жалобы на головокружение часто встречаются у больных с диагнозом хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Эффективная терапия таких пациентов является одной из наиболее актуальных проблем амбулаторной неврологической практики.
***Цель** исследования – оценка эффективности и безопасности длительного приема винпоцетина (Кавинтон Комфорте) при лечении головокружения у пациентов с ХНМК.*
***Пациенты и методы**. В открытом клиническом исследовании в параллельных группах приняли участие 139 пациентов. В 1-й группе (n=69) пациентам назначали винпоцетин (Кавинтон Комфорте) и вестибулярную гимнастику, во 2-й группе (n=70) – вестибулярную гимнастику. Эффективность лечения оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы головокружения (ВАШ-Г), шкалы влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory, DHI), шкалы приверженности лечению (Drug Attitude Inventory, DAI), монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 5-балльной шкалы Лайкерта, а также видеонистагмографических тестов. Анализировали концентрацию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в плазме крови до и после завершения лечения. Общая длительность исследования составила 8 мес (6 мес терапии и 2 мес наблюдения после ее отмены).*
***Результаты и обсуждение**. Применение винпоцетина значимо снизило субъективную выраженность головокружения (по шкале ВАШ-Г), а также улучшило повседневную активность больных (по шкале DHI) и ряд параметров по данным видеонистагмографических тестов – теста плавных следящих движений и исследования саккад. Динамика улучшения состояния больных по данным шкалы DHI значимо коррелировала с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови в течение всего наблюдения (коэффициент корреляции Пирсона >0,5). Применение винпоцетина позволило улучшить когнитивные функции больных (по тесту MoCA и 5-балльной шкале Лайкерта) и повысить приверженность проводимой терапии (по шкале DAI). Клинически значимый эффект улучшения статодинамической функции на фоне приема винпоцетина отмечался через 2 мес и был максимальным через 5 мес терапии, значимое улучшение когнитивных функций наблюдалось через 6 мес. Длительный прием винпоцетина не ассоциировался с риском развития серьезных нежелательных явлений.*
***Заключение**. Полученные результаты позволяют рекомендовать винпоцетин для длительного (не менее 5 мес) лечения головокружения и когнитивных нарушений (не менее 6 мес) у пациентов с ХНМК, при этом клинический эффект реализуется за счет стимуляции нейропластичности, в частности индукции синтеза BDNF.*

***Ключевые слова**: хроническая недостаточность мозгового кровообращения; головокружение; постуральная неустойчивость; винпоцетин (Кавинтон Комфорте); нейротрофический фактор головного мозга; нейропластичность; безопасность.*
Контакты**: Игорь Николаевич Самарцев; **alpinaigor@mail.ru
***Для ссылки**: Самарцев ИН, Живолупов СА, Бутакова ЮС и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):36–47.*

Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study)

Samartsev I.N.[1], Zhivolupov S.A.[1], Butakova Yu.S.[3], Morozova M.V.[2], Barsukov I.N.[4]
[1]Department of Nervous System Diseases and [2]Department of ENT Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; [3]Novodvinsk Town Central Hospital, Novodvinsk, Arkhangelsk Region, Russia; [4]Department of Therapy, Immanuil Kant Baltic Federal University, Ministry of Education and Science, Kaliningrad, Russia
[1,2]6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg194044; [3]9, Third Pyatiletka St., Novodvinsk, Arkhangelsk Region 164900; [4]14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236016

Complaints of dizziness are common in patients diagnosed with chronic cerebrovascular insufficiency (CCVI). Effective therapy of these patients is one of the most urgent problems of outpatient neurological practice.
Objective: *to evaluate the efficiency and safety of long-term administration of vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of dizziness in patients with CCVI.*
Patients and methods*. A total of 139 patients took part in an open-label parallel-group clinical study. Vinpocetine (Cavinton Comforte) and vestibular exercises were prescribed in Group 1 (n=69); vestibular exercises were used in Group 2 (n=70). The efficiency of treatment was evaluated using a visual analog scale (VAS) in assessing vertigo and dizziness, the Dizziness Handicap Inventory (DHI), the Drug Attitude Inventory (DAI), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the 5-point Likert scale, and videonystagmographic tests. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations were analyzed before and after treatment. The total duration of the investigation was 8 months (6 months of therapy and 2 months of follow-up after therapy discontinuation).*
Results and discussion*. The administration of vinpocetine significantly decreased the subjective intensity of vertigo and dizziness (on the VAS) and improved daily activities in patients (on the DHI) and a number of parameters according to the video nystagmographic tests: pursuit and saccadic eye movement tests. According to the DNI scores, the improvement changes in the patients' condition significantly correlated with increased plasma BDNF expression throughout the follow-up (Pearson's correlation coefficient>0.5). The use of vinpocetine could improve cognitive functions (on the MoCA and the 5-point Likert scale) and increase patient adherence to the therapy performed (on the DAI). The clinically significant effect in improving the statodynamic function was shown by vinpocetine at 2 months of its administration and was highest at 5 months; there was a significant improvement in cognitive function at 6 months. The long-term use of vinpocetine was not associated with the risk of serious adverse events.*
Conclusion*. The findings allow vinpocetine to be recommended for long-term (at least 5 months) treatment of vertigo, dizziness, and cognitive impairment in patients with CCVI, in this case, the clinical effect is achieved through stimulating neuroplasticity, inducing BDNF synthesis in particular.*

Keywords*: chronic cerebrovascular insufficiency; dizziness; postural instability; vinpocetine (Cavinton Comforte); brain-derived neurotrophic factor; neuroplasticity; safety.*
Contact*: Igor Nikolaevich Samartsev;* ***alpinaigor@mail.ru***
For reference*: Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YuS, et al. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):36–47.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-36-47*

Головокружение – одна из наиболее частых жалоб у пациентов пожилого возраста (более 65% у лиц старше 65 лет) [1], которым в нашей стране устанавливают диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Головокружение значительно ухудшает качество жизни пациентов и является предиктором спонтанных падений, ассоциированных с увеличением риска переломов бедренной кости и костей запястья [2, 3]. Кроме того, спровоцированный головокружением бытовой травматизм приводит к снижению двигательной активности пациентов, ограничивает способность к самообслуживанию, а также является ведущей причиной случайной смерти у лиц старше 65 лет [4].

При изолированной ХНМК системное головокружение не встречается [5]. Пациентов, как правило, беспокоит неустойчивость при стоянии и ходьбе обычно в непривычных условиях или при резких поворотах, так называемый синдром постуральной неустойчивости. Такие статодинамические нарушения можно отнести к расстройствам высшего уровня – интегративным нарушениям двигательного контроля, связанным с поражением лобных долей и их связей. Кроме того, необходимо различать головокружение при ХНМК вследствие множественной сенсорной недостаточности [2], психогенного головокружения [6] и ряда других причин (нормотензивная гидроцефалия, синдром нистагма, бьющего вниз, и пр.). По данным нейровестибулярного обследования более 700 пациентов с головокружением, сосудистый характер нарушений верифицирован лишь в 6% случаев; частыми причинами нарушения равновесия и ощущения головокружения были доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (33%), постуральная фобическая неустойчивость (25%), болезнь и синдром Меньера (12%), мультисенсорная недостаточность (4%) [7].

Патогенетической основой развития головокружения у пациентов с ХНМК является уменьшение количества нейрональных связей (асинапсия) в системе поддержания равновесия в покое и при ходьбе, а морфологическим субстратом – главным образом «немые инсульты» с дисфункцией стратегически важных зон (лобной, височной доли гиппокампа, мозжечка) и перивентрикулярный лейкоареоз, который ассоциирован с нарушением функций головного мозга, требующих сложного взаимодействия различных его областей – памяти, мышления, поддержания равновесия и нормальной походки [8, 9]. При этом выраженность перивентрикулярного лейкоареоза коррелирует с частотой падений. К развитию указанных морфологических изменений головного мозга приводит ряд патофизиологических механизмов: болезнь мелких сосудов, венозная церебральная дисциркуляция [10], интоксикация и воздействие повторных легких черепно-мозговых травм [11, 12], снижение нейропластического потенциала головного мозга [13], дисфункция глимфатической системы головного мозга [14]. Последний механизм является наименее изученным, однако, вероятно, чрезвычайно важным патогенетическим процессом, способствующим повреждению ткани головного мозга. Глимфатическая система (от glial + lymphatic) головного мозга участвует в эвакуации из церебрального нейропиля токсических белковых метаболитов, образующихся в процессе активного функционирования нейронов. Система работает за счет конвективного всасывания ликвора в ткань головного мозга (через пространства Вирхова–Робена при непосредственном участии водопроводящих каналов, образованных аквапорином 4) с последующим смешиванием ее с

Таблица 1. *Характеристика больных, участвовавших в исследовании, n (%)*

Параметр	Основная группа (винпоцетин 30 мг/сут; n=69)	Контрольная группа (n=70)	Всего (n=139)
Возраст, годы*	63,5±5,4	64,4±5,0	63,9±5,2
Пол:			
мужчины	27 (39,1)	30 (42,9)	57 (41)
женщины	42 (60,9)	40 (57,1)	82 (59)
Курение:			
никогда не курили	38 (55,1)	36 (51,4)	74 (53,2)
курили ранее	18 (26,1)	22 (31,4)	40 (28,8)
курят	13 (18,8)	12 (17,2)	25 (18)
Сопутствующие заболевания/состояния:			
АГ	69 (100)	70 (100)	139 (100)
ожирение	19 (27,5)	20 (28,6)	39 (28,1)
дислипидемия	22 (31,9)	25 (35,7)	47 (33,8)
остеоартрит	60 (87)	62 (88,5)	122 (87,8)
гиподинамия	30 (43,5)	33 (47,1)	63 (44,3)
Сопутствующий прием препаратов:			
иАПФ	14 (20,3)	15 (21,4)	29 (20,9)
АРА II	11 (15,9)	7 (10)	18 (12,9)
БКК	9 (13)	12 (17,2)	21 (15,1)
диуретики	3 (4,3)	3 (4,3)	6 (4,3)
комбинированная антигипертензивная терапия	30 (43,5)	29 (41,4)	59 (42,4)
статины	18 (26,1)	17 (24,3)	35 (25,8)
НПВП	20 (28,9)	16 (22,9)	36 (25,9)

Примечание. * – средние значения ± стандартное отклонение. Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

интерстициальной жидкостью, содержащей шлаковые белки (тау-протеин, Aβ и др.), и выделением образующегося субстрата через периневральные пространства, идущие вдоль черепно-мозговых нервов, менингеальные лимфатические сосуды и пахионовы грануляции в общую лимфатическую систему организма [14]. Наибольшая активность глимфатической системы наблюдается в ночное время, причем во сне в положении на боку (если экстраполировать результаты экспериментальных исследований на человека) [15]. Дисфункция глимфатической системы отмечается при болезни Альцгеймера, идиопатической нормотензивной гидроцефалии, травмах головного мозга, ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при сахарном диабете 2-го типа. При всех этих состояниях, вследствие неясных пока причин, происходит резкое снижение элиминации токсических протеинов из ткани головного мозга с их последующим депонированием и патологическим влиянием на здоровые церебральные нейроны.

Для терапии статодинамических нарушений при ХНМК предлагается использовать различные лекарственные препараты и методики (вестибулярная реабилитация, ходьба с тростью или треккинговыми палками, создание дополнительных точек опоры при принятии ванны и др.) [16]. В исследовании 2016 г. мы оценивали эффективность винпоцетина (Кавинтон Комфорте) в комплексной терапии хронического головокружения у пациентов с ХНМК [16]. В группе пациентов, применявших винпоцетин, через 2 мес лечения отмечались значимое улучшение всех исследуемых параметров: длительности и выраженности головокружения по визуальной аналоговой шкале головокружения (ВАШ-Г), расширение двигательной активности в течение дня по шкале влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory, DHI), повышение показателей по шкале приверженности лечению (Drug Attitude Inventory, DAI) по сравнению с исходными данными, а через 3 мес терапии (винпоцетин и упражнения для вестибулярной реабилитации) – и по сравнению с контрольной группой (применение исключительно методики вестибулярной реабилитации). Важно отметить, что уровень нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в плазме крови у пациентов, принимавших винпоцетин, повысился практически в 3 раза по сравнению с исходным. Это свидетельствует о том, что в основе терапевтической эффективности препарата лежит модуляция нейропластичности головного мозга.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности длительного приема винпоцетина в лечении головокружения у пациентов с ХНМК.

Пациенты и методы. В открытом клиническом исследовании эффективности длительного приема винпоцетина в лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) в параллельных группах, проведенном на базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также отделения неврологии Новодвинской центральной городской больницы приняли участие 195 пациентов с верифицированным диагнозом ХНМК, предъявлявших жалобы на длительно существующее головокружение, клинически манифестирующее постуральной неустойчивостью. В дальнейшем 155 больных были случайным образом рандомизированы на две группы.

Таблица 2. *Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития выраженных статодинамических нарушений (DHI>54) у пациентов с ХНМК*

Предиктор	ОШ (скорректированное, 95% ДИ)	p
Возраст, годы:		
<60	0,22 (0,13–0,37)	0,686
60–70	0,94 (0,88–1,09)	0,087
>70	2,95 (2,82–3,08)	0,001*
Пол:		
мужчины	0,43 (0,33–0,55)	0,523
женщины	0,48 (0,43–0,56)	0,324
Курение:		
никогда не курили	0,29 (0,14–0,44)	0,728
курили ранее	0,95 (0,86–1,11)	0,165
курят	1,01 (0,77–1,10)	0,081
Сопутствующие заболевания/состояния:		
АГ	0,82 (0,55–0,85)	0,188
ожирение	0,79 (0,64–0,93)	0,241
дислипидемия	0,69 (0,64–1,05)	0,179
остеоартрит	0,48 (0,33–0,92)	0,211
гиподинамия	0,89 (0,76–1,09)	0,097
Сопутствующий прием препаратов:		
иАПФ	0,74 (0,65–0,83)	0,112
АРА II	0,82 (0,77–0,84)	0,146
БКК	0,67 (0,56–0,75)	0,243
диуретики	0,90 (0,82–1,05)	0,088
комбинированная антигипертензивная терапия	0,93 (0,55–1,40)	0,087
статины	0,47 (0,32–0,59)	0,252
НПВП	0,38 (0,17–0,57)	0,376
Общий балл шкалы MoCA на момент визита 1:		
⩽ 25	2,24 (1,51–3,44)	0,018*
⩾26	0,57 (0,44–0,70)	0,244
Уровень BDNF на момент визита 1, пк/мл:		
<10	1,98 (1,46–2,42)	0,040*
⩾10	0,78 (0,66–1,08)	0,078

* – значимое влияние (p<0,05).

Общая длительность исследования составила 8 мес: 6 мес терапии и 2 мес наблюдения после завершения лечения. Визиты пациентов проходили с частотой 1 раз в месяц.

1-ю (основную) группу составили 75 пациентов, получавших комплексное лечение – Кавинтон Комфорте по 10 мг 3 раза в день и сопутствующую терапию (антигипертензивная, гипохолестеринемическая и др.) по показаниям. Всех пациентов обучали методам вестибулярной гимнастики (модифицированная методика Cawthorne–Cooksey) [17]. В этой группе исследование завершили 69 пациентов, а 6 участников выбыли: 3 – вследствие нарушения протокола и 3 – из-за развития побочных эффектов. Общая характеристика больных приведена в табл. 1. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 80 пациентов, в лечении которых использовали вестибулярную гимнастику по модифицированной методике Cawthorne–Cooksey, а также сопутствующую терапию (антигипертензивная, гипохолестеринемическая и др.) по показаниям. Исследование завершили 70 больных, 10 пациентов выбыли из-за нарушения протокола.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинических данных с учетом анализа результатов тестов и динамики изменения уровня BDNF в сыворотке крови. Для объективизации полученных данных применяли ВАШ-Г, опросники DHI и DAI, монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 5-балльную шкалу Лайкерта для субъективной оценки памяти (ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»). Кроме того, 10 пациентам основной и 10 пациентам контрольной групп во время визита 1, а также через 3, 6 и 8 мес после начала исследования выполняли видеонистагмографию, выбирали пациентов, которые на момент визита 1 имели значения DHI>54 (значимое влияние головокружения на повседневную активность).

Для сравнительного анализа уровня BDNF в плазме крови у пациентов обеих групп использовали метод иммуноферментного анализа до начала исследования, а затем через 3, 4, 5, 6 мес лечения. Значения BDNF в плазме крови сравнивали с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза пептида: 0–15 пк/мл – низкая, 15–30 пк/мл – средняя, >30 пк/мл – высокая концентрация. На протяжении всего наблюдения за пациентами проводили активное выявление и регистрацию нежелательных явлений (НЯ).

Большинство участников исследования были женщины (n=82, 59%) пожилого возраста (63,9±5,2), никогда не курившие (n=74, 53,2%), страдавшие артериальной ги-

пертензией, которая требовала приема лекарственных препаратов.

К началу исследования всем пациентам с ХНМК была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью магнитного поля не менее 1Т. У всех пациентов были выявлены признаки диффузного двустороннего поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз 2,8±0,7 балла по C. Liu и соавт. [18]), а у части больных (49/31,6%) также субкортикальные лакуны (МР-признаки болезни мелких сосудов головного мозга).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0 в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [19]. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений) или χ^2. Значимость различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни (в случае двух групп). В случае трех групп использовали метод ANOVA или непараметрический тест Краскела–Уоллиса. Различия признавали значимыми при $p<0,05$.

Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (rs) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне <0,05. Для оценки динамики переменных (две временные точки: до и после) использовали: критерий ANOVA Repeated (для нормального распределения) и критерий Вилкоксона (для непараметрических случаев). Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали согласно рекомендациям D.G. Altman [20].

Результаты. При визите 1 у пациентов были установлены основные предикторы развития выраженных статодинамических нарушений (DHI>54) по степени их достоверности и значимости (рассчитывали ОШ; табл. 2). Наиболее значимыми предикторами были возраст старше 70 лет (ОШ скорректированное 2,95; 95% ДИ 2,82–3,08; p=0,001), общий балл шкалы MoCA <25 (ОШ скорректированное 2,24; 95% ДИ 1,51–3,44; p=0,018) и уровень BDNF в крови <10 пк/мл (ОШ скорректированное 1,98; 95% ДИ 1,46–2,42; p=0,040).

Оценка влияния лечения на головокружение. На момент начала исследования при субъективной оценке выраженности головокружения по ВАШ-Г пациенты обеих групп охарактеризовали его как умеренно выраженное (в основной группе – 6,3±0,7 балла, в контрольной – 6,4±0,9 балла; p>0,05; табл. 3), оказывающее значимое отрицательное влияние на повседневную активность, согласно результатам опросника DHI (в основной группе – 63,4±4,4 балла, в контрольной – 65,6±7,4 балла; p>0,05). При этом анализ параметров подшкал DHI продемонстрировал, что ощущение головокружения и ассоциированная с ним постуральная неустойчивость отрицательно сказывались как на физической активности, так и на эмоциональном состоянии больных.

В основной группе пациентов через 2 мес лечения отмечалось значимое (p<0,05) по сравнению с исходными параметрами уменьшение интенсивности головокружения (ВАШ-Г), которое имело тенденцию к дальнейшему снижению и в последующие месяцы наблюдения, достигнув минимальных значений после 5 мес терапии (2,7±1,2 балла). По сравнению с группой контроля у пациентов основной группы значимо менее выраженное головокружение наблюдалось через 3 мес лечения и в течение дальнейшего наблюдения.

Аналогично при оценке по опроснику DHI у больных основной группы значимое различие по сравнению с исходным показателем было получено через 2 мес терапии, максимальным оно было через 5 мес (23,8±7,2 балла). По сравнению с группой контроля достоверное различие средних показателей опросника DHI зарегистрировано через 3 мес лечения и сохранялось до конца исследования.

В группе контроля значимое снижение выраженности головокружения по ВАШ-Г и влияния головокружения на повседневную активность (опросник DHI) по сравнению с исходными показателями отмечено через 3 мес наблюдения/лечения и сохранялось вплоть до конца 5-го месяца.

Оценка влияния лечения на когнитивные функции. При анализе профиля когнитивных нарушений пациенты обеих групп во время визита 1 предъявляли жалобы на ту или иную степень снижения памяти, трудности при запоминании новой информации, сложности при обучении новым навыкам; при этом жалобы на снижение памяти были доминирующими (100% пациентов). Средний балл опросника MoCA в основной группе составил 24,8±2,1, а в контрольной – 24,5±2 (p>0,05; см. табл. 3). Таким образом, у 50 (72,5%) пациентов основной группы и у 55 (78,6%) контрольной группы имеющиеся жалобы удовлетворяли критериям умеренных когнитивных нарушений (УКН). У остальных 19 (27,5%) больных основной группы и 15 (21,4%) контрольной группы были диагностированы субъективные когнитивные нарушения (СКН); этим пациентам предлагалось ответить на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?» Результаты оценивались по 5-балльной шкале Лайкерта и приведены в табл. 4.

В основной группе значимое изменение результатов тестирования по опроснику MoCA по сравнению с исходными данными (24,8±2,1 балла), а также с группой контроля было получено через 6 мес лечения (25,7±1,7 балла) и сохранялось в дальнейшем. Число пациентов с верифицированным синдромом УКН снизилось с 50 на этапе визита 1 до 45 через 6 мес лечения. В этой группе число пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями которые по 5-балльной шкале Лайкерта оценили свою память как хорошую, возросло с 0 на момент визита 1 до 7 через 6 мес терапии.

У больных контрольной группы значимых изменений как по результатам опросника MoCA, так и по другим параметрам (число пациентов с УКН, СКН, а также число пациентов, субъективно отметивших улучшение памяти по 5-балльной шкале Лайкерта) за весь период исследования не выявлено.

Динамика параметров видеонистагмографии. Протокол проведения видеонистагмографии включал следующие тесты:

1. Исследование нистагма (наличие спонтанного/взор-индуцированного нистагма, средняя величина скорости медленного компонента нистагма).

2. Оценка плавного слежения в горизонтальной плоскости (отношение скорости движения мишени к скорости движения глаз – коэффициент усиления; скорость медленной фазы, боковое различие).

3. Исследование саккад (латентность, скорость, амплитуда, процент точности, длительность саккадических движений).

4. Битермальный калорический тест (лабиринтная асимметрия, степень дирекционного преобладания, максимальная скорость медленного компонента нистагма в момент кульминации).

На начальном этапе исследования полученные значения сравнивали с нормой (средние показатели, зарегистрированные ранее у 20 здоровых добровольцев 22–35 лет). Согласно результатам сравнительного анализа, наиболее значимые различия по сравнению с нормой отмечались при оценке тестов плавного слежения и саккад. Именно на эти исследования было в дальнейшем обращено максимальное внимание.

В основной группе через 3 мес лечения наблюдалось значимое улучшение показателей теста плавного слежения (коэффициент усиления и скорость медленной фазы) по сравнению с исходными значениями и результатами в контрольной группе (табл. 5). Такая же закономерность зарегистрирована и через 6 мес после начала исследования. При анализе параметров теста исследования саккад (латентность, скорость, процент точности) значимое улучшение в основной группе по сравнению с исходными результатами и параметрами в контрольной группе выявлены через 3, 6 и 8 мес после начала терапии и наблюдения. Достоверной динамики результатов других видеонистагмографических тестов не обнаружено.

У пациентов контрольной группы значимых изменений параметров видеонистагмографических тестов за весь период исследования не получено.

Оценка влияния лечения на продукцию BDNF. Содержание BDNF в плазме крови было низким у всех пациентов с ХНМК без достоверного различия между группами. В основной группе через 3 мес комплексного лечения с применением винпоцетина отмечалось значимое увеличение продукции BDNF по сравнению как с исходным уровнем, так и с показателями в группе контроля. При последующем наблюдении средний уровень BDNF продолжал увеличиваться и достиг максимума через 5 мес лечения (27,8±2,2 пк/мл). Затем его экспрессия несколько снизилась, однако и через 2 мес после отмены винпоцетина продолжала значимо отличаться от базального уровня и показателя в контрольной группе (9,8±2,4 пк/мл). При корреляционном анализе установлено, что динамика улучшения состояния больных с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала (коэффициент корреляции Пирсона >0,5) с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего исследования (см. рисунок, *а*, *б*; табл. 3).

Таблица 3. *Оценка эффективности терапии у пациентов основной и контрольной групп*

Параметр	Период исследования, мес							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Основная группа									
ВАШ-Г, баллы	6,3±0,7	6,0±0,7	4,5±0,9#	3,1±1,1*,#	3,0±1,1*,#	2,7±1,2*,#	3,2±1,1*,#	3,9±1,2*,#	4,3±1,0*,#
DHI, баллы	63,4±4,4	53,1±7,2	42,1±6,3#	28,1±6,6*,#	26,8±7,0*,#	23,8±7,2*,#	30,3±8,0*,#	35,4±5,8*,#	40,8±7,7*,#
MoCA, баллы	24,8±2,1			25,0±2,0			25,7±1,7*,#		25,5±1,8*,#
BDNF, пк/мл	9,2±2,2			19,6±2,9*,#	22,5±3,1*,#	27,8±2,2*,#	24,6±3,6*,#		15,8±3,8*,#
DAI, баллы	-7,7±2,2	-5,6±2,0	2,4±3,8*,#	8,3±3,0*,#	10,1±3,6*,#	13,5±4,0*,#	5,5±2,5*,#		
Коэффициент корреляции Пирсона (BDNF по сравнению с DHI)	-0,504			-0,509	-0,502	-0,519	-0,511		
Контрольная группа									
ВАШ-Г, баллы	6,4±0,9	6,1±1,1	5,9±1,2	5,7±1,0#	5,7±1,0#	5,6±1,2#	5,7±1,3	5,9±1,4	6,0±1,4
DHI, баллы	65,6±7,4	55,4±7,1	50,3±7,7	45,6±7,5#	47,7±6,8#	46,6±7,2#	50,5±6,3	56,6±8,7	58,9±8,1
MoCA, баллы	24,5±2,0			24,7±2,5			24,9±2,0		24,6±1,9
BDNF, пк/мл	9,0±2,6			11,7±2,0	12,4±3,3	12,6±4,4	11,1±2,9		9,8±2,4
DAI, баллы	-8,2±3,0	-6,6±3,1	-5,4±2,6	-2,1±2,0*	-2,0±1,7*	-3,6±2,0*	-4,0±2,1*		

Примечание. Представлены средние значения ± стандартное отклонение. * – p<0,05 по сравнению с группой контроля; # – p<0,05 по сравнению с исходными данными внутри группы.

Таблица 4. *Распределение больных по вариантам нарушения когнитивных функций, n (%)*

Параметр	Период исследования, мес 0	3	6	8
Основная группа (n=69)				
СКН	19 (27,5)	20 (28,9)	24 (34,8)	23 (33,3)
5-балльная шкала Лайкерта, ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»:				
плохо	12 (63,2)	11 (55)	6 (25)*,t	7 (30,4)*,t
средне	7 (36,8)	9 (45)	11 (45,8)	12 (52,2)
хорошо	–		7 (29,2)*,t	4 (17,4)
очень хорошо	–			
отлично	–			
УКН	50 (72,5)	49 (71,1)	45 (65,2)	46 (69,7)
Контрольная группа (n=70)				
СКН	15 (21,4)	17 (24,3)	18 (25,7)	14 (20)
5-балльная шкала Лайкерта, ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»:				
плохо	11 (73,3)	11 (64,7)	11 (61,1)	9 (64,3)
средне	4 (26,7)	6 (35,3)	7 (38,9)	5 (35,7)
хорошо	–	–	–	–
очень хорошо	–	–	–	–
отлично	–	–	–	–
УКН	55 (78,6)	53 (75,7)	52 (74,3)	56 (80)

Примечание. Здесь и в табл. 5: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными; t – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

У пациентов контрольной группы в течение 3–5 мес наблюдения отмечалась тенденция к увеличению среднего уровня BDNF в плазме крови, однако значимых различий по сравнению с исходным показателем не достигнуто. В последующем произошло снижение экспрессии BDNF, и к концу исследования (через 8 мес) его средний уровень в крови практически сравнялся с уровнем, зарегистрированным во время визита 1 (9,8±2,4 пк/мл).

Оценка приверженности лечению. Первичный анализ результатов тестирования по шкале DAI выявил отрицательный средний суммарный балл у пациентов обеих групп (в основной группе -7,7±2,2, в контрольной -8,2±3,0; p>0,05), что свидетельствовало об изначально низкой комплаентности больных при терапии головокружения, что наиболее вероятно связано с длительностью существующих жалоб, неэффективностью проводимой ранее терапии, а также наличием у пациентов сомнений в возможности улучшения их состояния (см. табл. 3).

Через 2 мес лечения у пациентов основной группы средний балл шкалы DAI стал положительным (2,4±3,8) и значимо отличался от исходного и показателя в контрольной группе. В последующем средний балл шкалы DAI продолжал увеличиваться, достиг максимума после 5-го месяца лечения (13,5±4,0) и значимо отличался от результата, полученного до начала исследования, а также у больных контрольной группы. После 6 мес терапии значение шкалы DAI несколько снизилось, но при этом сохранялись значимые различия с показателями при визите 1 и в контрольной группе.

У пациентов контрольной группы динамика показателей шкалы DAI оказалась следующей: после 4 мес терапии отмечалось некоторое незначимое увеличение среднего балла, после чего произошло его снижение. При этом в течение всего наблюдения средний балл шкалы DAI в контрольной группе оставался отрицательным.

Оценка побочных эффектов. В основной группе за все время наблюдения НЯ зарегистрированы у 9 (13%) пациентов, в 3 (4,3%) случаях НЯ стали причиной отказа от дальнейшей терапии (табл. 6). У 2 (2,9%) пациентов отмечались диспептические явления в виде дискомфорта в области живота и сухости во рту после приема винпоцетина. Эти явления имели транзиторный характер и не повлияли на решение пациентов продолжать терапию. У 3 (4,3%) больных наблюдались НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы: у 1 (1,4%) – транзиторная артериальная гипотензия (продолжил прием винпоцетина) и у 2 (2,9%), наоборот, – частые эпизоды повышения артериального давления, в связи с чем они были вынуждены прекратить прием препарата. Со стороны кожи и кожных придатков отмечен 1 (1,4%) случай НЯ – повышенная потливость, что не привело к отмене препарата. У 1 (1,4%) пациента на фоне приема винпоцетина возникла головная боль, которая потребовала отмены препарата. У 2 (2,9%) больных развились НЯ со стороны обмена веществ и питания – снижение аппетита (продолжили прием винпоцетина).

Обсуждение. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность длительного применения Кавинтона Комфорте в лечении головокружения у пациентов с ХНМК. Критерием включения больных с ХНМК в протокол терапии и наблюдения было наличие жалоб на хроническое несистемное головокружение, которое клинически манифестировало постуральной неустойчивостью. Наиболее значимыми предикторами развития статодинамических нарушений у данной категории пациентов были: возраст старше 70 лет, общий балл шкалы MoCA⩽25 и низкий уровень BDNF в крови (<10 пк/мл). Эти результаты свидетельству-

Таблица 5. *Динамика наиболее значимых параметров видеонистагмографии у пациентов основной и контрольной групп*

Тест	Период исследования, мес							
	0	3	6	8	0	3	6	8
		основная группа, n=10 (DHI$_0$ >60)			контрольная группа, n=10 (DHI$_0$ >60)			
Исследование плавного слежения:								
коэффициент усиления, %	79,2±13	82,4±12*,t	88,2±11*,t	80,6±10	78,8±14	83,0±15	85,2±10	83,3±12
скорость медленной фазы, °/с	8,46±2	8,78±2*,t	9,9±3*,t	8,64±2	8,45±2	8,7±2	8,9±2	8,57±1
Исследование саккад:								
латентность, мс	295,4±75	255,4±70*,t	245,4±53*,t	260,4±63*,t	284,9±55	275,5±66	270,8±68	276,9±59
скорость, °/с	168,5±45	210,8±35*,t	232,4±55*,t	220,3±41*,t	168,5±41	176,6±38	182,2±51	175,1±50
точность, %	70,4±19	85,5±11*,t	89,2±10*,t	82,6±10*,t	73,3±18	78,9±12	80,1±9	75,2±18

Таблица 6. *Стратификация НЯ у пациентов основной группы (n=69), n (%)*

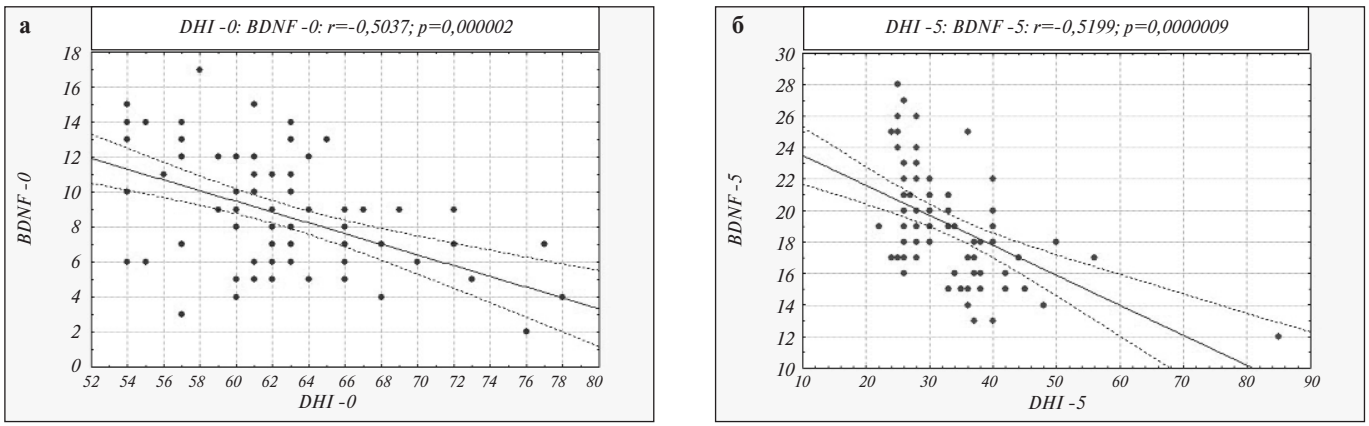
НЯ	Число пациентов с НЯ	Число пациентов, отказавшихся от терапии из-за НЯ
Со стороны ЖКТ	2 (2,9)	–
Со стороны ССС	3 (4,3)	2 (2,9)
Со стороны кожи и ее придатков	1 (1,4)	–
Со стороны нервной системы	1 (1,4)	1 (1,4)
Со стороны обмена веществ и питания	2 (2,9)	–
Всего	9 (13)	3 (4,3)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ССС – сердечно-сосудистая система.

ют о том, что возраст сам по себе не является единственным фактором, определяющим развитие постуральной неустойчивости и ощущения головокружения у пациентов с ХНМК, это отмечают и другие исследователи [21]. В то же время D. Pinter и соавт. [22], изучавшие нарушение статодинамических функций у пациентов с болезнью мелких сосудов, установили, что изменение походки наблюдается у 11% пациентов 60–69 лет и у 38% 70–79 лет. При этом наличие сопутствующей артериальной гипертензии ухудшало функцию поддержания равновесия у данной категории больных. В исследовании М.В. Замерграда [23] средний возраст пациентов с ХНМК, предъявлявших жалобы на головокружение, составлял 72,3±4,5 года, в большинстве случаев (87,5%) при МРТ выявлены изменения в перивентрикулярном веществе головного мозга (мелкие очаги, лейкоареоз), а у 12,5% пациентов – изменения в стволе мозга и мозжечке. Автор предполагает, что неустойчивость у этих пациентов была обусловлена повреждением лобно-подкорковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза.

В нашей работе другим фактором, влияющим на нарушение статодинамической функции у пациентов с ХНМК, явились наличие определенного декремента когнитивных функций (что отражает результат тестирования по опроснику MoCA) и снижение нейропластического потенциала головного мозга (низкий уровень BDNF). Участие когнитивных функций в поддержании равновесия при ходьбе и в покое было впервые научно обосновано M. Woollacott и A. Shumway-Cook [24] в исследовании, получившем название «Парадигма двойных заданий» (Dual task paradigm). Авторы продемонстрировали значимую связь между концентрацией внимания и успешностью поддержания равновесия при выполнении простых задач (например, тест timed up and go или его модифицированный вариант со стаканом, наполненным водой). По мнению исследователей, применение «парадигмы двойных заданий» в практических целях позволит прогнозировать риск падений и оценивать успешность терапии статодинамических нарушений у пациентов с постуральной неустойчивостью.

Как известно, маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы (НРФ), которые относятся к физиологически активным полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующим формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [25]. В связи с этим НРФ играют решающую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при сосудистых и травматических поражениях нервной системы [26]. BDNF занимает особое положение среди НРФ, так как участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в ЦНС, способствует функциональной матурации нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [27]. Важно отметить, что концентрация BDNF в периферической крови может отражать уровень



Корреляция между значением шкалы DHI и концентрацией BDNF в плазме крови на момент начала исследования (а) и через 5 мес терапии (б) у пациентов основной группы

экспрессии BDNF в ЦНС (как это в настоящее время доказано для серотонина [28]) и по сути демонстрирует интенсивность нейропластических процессов, главным образом модулирования активности и образования новых нейрональных связей и ассоциаций. Установлено, что снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и ряде психических заболеваний [26, 29]. В то же время физические упражнения способствуют повышению образования BDNF в головном мозге, а экзогенное введение BDNF может предотвращать гибель нейронов и снижать их чувствительность к глутаматной эксайтотоксичности [30]. Кроме того, по данным видеонистагмографии, у пациентов с ХНМК с DHI >54 отмечались нарушения ряда параметров тестов плавного слежения и саккад по сравнению с нормой, что может вносить вклад в развитие у них неустойчивости, особенно при поворотах либо движении в условиях множества меняющихся зрительных стимулов (метро, скопление людей и др.). Следует отметить сложность сравнительной оценки параметров видеонистагмографии у разных категорий пациентов, поскольку унифицированной нормативной базы в настоящее время не существует. По данным F. Seferlisa и соавт. [31], уже после 50 лет у людей, не предъявляющих жалобы на нарушения равновесия, отмечаются отклонения в результатах видеонистагмографии по сравнению с лицами молодого возраста, в частности при исследовании плавных следящих движений и саккад. Сходные результаты были получены и другими авторами [32–34]. Вместе с тем L.A. Abel и соавт. [35] при оценке саккадических движений не зарегистрировали значимых различий у молодых людей и лиц пожилого возраста. Ряд исследователей полагает, что на результаты видеонистагмографии существенное влияние могут оказывать время суток [36], наличие или отсутствие макияжа и/или накладных ресниц, ширина глазной щели, квалификация врача, выполняющего исследование [31]. Этими причинами, а также, вероятно, особенностями критериев включения в исследование можно объяснить отсутствие отклонений от нормы при нейровестибулярном обследовании пациентов с ХНМК (средний возраст 72,3±4,5 года) в работе М.В. Замерграда [23].

Через 2 мес терапии в группе пациентов, получавших винпоцетин, мы наблюдали значимое снижение интенсивности головокружения (по ВАШ-Г) и его влияния на повседневную активность (по шкале DHI) по сравнению с исходными параметрами, а через 3 мес – по сравнению с группой контроля. Тенденция к еще более выраженному субъективному улучшению состояния пациентов сохранялась на протяжении 5 мес терапии (максимальный клинический эффект), а затем инвертировалась. Тем не менее даже через 2 мес после отмены винпоцетина, после завершения 6-месячного курса его приема, у пациентов основной группы отмечались значимо менее выраженное ощущение головокружения и уменьшение его влияния на повседневную активность по сравнению с исходным уровнем и соответствующими показателями в группе контроля. Важно отметить, что динамика улучшения состояния у пациентов с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала (коэффициент корреляции Пирсона >0,5) с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о наличии четкой связи между субъективным улучшением состояния и активизацией нейропластических процессов в головном мозге. Помимо субъективного изменения состояния пациентов, по данным видеонистагмографии через 3 мес терапии выявлено объективное улучшение показателей теста плавного слежения и теста исследования саккад по сравнению с исходными значениями и соответствующими результатами у больных контрольной группы. Такая же закономерность отмечена при оценке обоих тестов и через 6 мес исследования, а для теста исследования саккад даже через 2 мес после отмены винпоцетина (после 8-го месяца наблюдения).

Субъективное и объективное улучшение функционирования системы статодинамического контроля, которое мы наблюдали у пациентов, принимавших винпоцетин, наиболее вероятно возникло вследствие убиквитарной перестройки работы нейрональных центров, отвечающих за поддержание равновесия, т. е. активизации адаптивных нейропластических процессов в ЦНС. Они позволяют формировать устойчивые функциональные системы, обеспечивающие максимально эффективную компенсацию статических нарушений на основе трех принципов: адаптации (ремоделирование нейрональных связей), замещения (усиление роли наиболее «здоровых» сенсорных сигналов в сохранении статического контроля – влияние на множественный сенсорный дефицит) и привыкания (увеличение порога для сенсорных раздражителей).

Этим и объясняется двухмесячный период, необходимый для возникновения значимой позитивной динамики исследуемых параметров по сравнению с исходными значениями. В это время происходит формирование устойчивых нейрональных связей, что проявляется в увеличении продукции BDNF. Сходный процесс наблюдается при обучении каким-либо новым навыкам (например, вождению автомобиля, езде на велосипеде), когда требуется значительное время для формирования стойкого гармоничного паттерна движений.

Некоторое снижение эффективности винпоцетина после 5 мес приема также, вероятно, объясняется нейропластическим феноменом – привыканием. После 5 мес использования препарата и выполнения упражнений для вестибулярной реабилитации организм достигает максимально возможной компенсации. Для преодоления этой проблемы мы рекомендуем, во-первых, предложить пациенту уйти на двухмесячные «лекарственные каникулы», а во-вторых, по возможности увеличить сложность и/или интенсивность выполняемых упражнений.

Важным фактором успешной терапии головокружения у пациентов с ХНМК является высокая приверженность лечению. Как показали результаты настоящего исследования, пациенты очень тонко чувствуют наличие или отсутствие положительных изменений своего состояния и реагируют на них соответствующим образом: положительное значение шкалы приверженности лечению (DAI) в основной группе мы получили как раз только через 2 мес терапии винпоцетином, когда пациенты впервые отметили значимое субъективное улучшение самочувствия. N. Muszbek и соавт. [37], изучавшие влияние низкой приверженности пациентов приему лекарственных препаратов на эффективность и стоимость лечения, показали, что приверженность терапии сахарного диабета составляет 45–80%, артериальной гипертензии – 15–35%, гиперхолестеринемии – 31–59%, а стенокардии – 60–96%. Авторы отметили, что повышению приверженности лечению в большой степени способствует более широкое информирование пациентов о его целях и задачах. Поэтому мы рекомендуем разъяснять пациентам важность длительного приема винпоцетина, поскольку, согласно полученным нами результатам, ожидаемый положительный эффект от приема препарата возникает только после 2 мес терапии.

Улучшение когнитивных функций (по опроснику MoCA) в основной группе по сравнению с исходными данными, а также с группой контроля наблюдалось только через 6 мес лечения. Кроме того, в этот же период мы отметили значимое снижение числа пациентов с верифицированным синдромом УКН, а также увеличение числа больных с СКН, которые оценили свою память как хорошую (по 5-балльной шкале Лайкерта). Положительное влияние винпоцетина на когнитивные функции у пациентов с ХНМК отмечено ранее в исследованиях Г.Р. Табеевой и соавт. [38], Н.В. Вахниной и О.В. Миловановой [39], О.А. Шавловской и соавт. [40]. Более раннее наступление значимого положительного эффекта в этих исследованиях (через 1–3 мес терапии винпоцетином) по сравнению с нашей работой наиболее вероятно объясняется различиями в критериях включения больных и в использованных нейропсихологических тестах. На наш взгляд, полученные в настоящем исследовании результаты являются следствием нескольких причин. Существует связь между уровнем BDNF в крови и выраженностью когнитивных нарушений (в том числе УКН) у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями. Увеличение продукции BDNF ассоциировано с улучшением выполнения нейропсихологических тестов и качества жизни больных [41]. Точные механизмы влияния BDNF на работу нейрональных центров, ответственных за реализацию когнитивных функций, до настоящего времени дискутируются: помимо влияния BDNF на выживаемость нейронов головного мозга, синаптическую пластичность, спрутинг аксонов, морфологические свойства нервных клеток, работу клеток головного мозга в центрах, ответственных за память и мышление, обсуждаются участие BDNF в процессе стабилизации атеросклеротических бляшек [41] и его протективное действие в целом у пациентов с высоким риском цереброваскулярных катастроф. Так, по данным A. Pikula и соавт. [42], снижение уровня BDNF в крови было ассоциировано с более высоким риском церебрального инсульта по сравнению с таковым у пациентов, имеющих аналогичный цереброваскулярный риск, но нормальный уровень BDNF в крови.

Таким образом, улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших винпоцетин, в нашем исследовании наиболее вероятно обусловлено влиянием BDNF на два фундаментальных процесса в головном мозге: нейропластичность (формирование новых синаптических связей и модуляция активности существующих) и нейропротекцию (так называемый resilience-феномен – усиление способности головного мозга противостоять неблагоприятным внешним и внутренним факторам). Кроме того, увеличение двигательной активности, которое мы отмечали через 2 мес у пациентов, принимавших винпоцетин, также могло повлиять на улучшение у них когнитивных функций. Известно, что у лиц с гиподинамией риск развития деменции на 21,8% выше, чем у тех, кто ей не подвержен [43], а регулярные физические нагрузки позволяют значимо снизить риск развития деменции у пациентов с УКН [44].

Длительный прием винпоцетина в нашем исследовании не был ассоциирован с развитием серьезных НЯ. Научно обоснованные указания на благоприятный профиль безопасности винпоцетина появились еще в 2003 г. в Кохрановском обзоре исследований, включавших пациентов, леченных винпоцетином [45]. У 2 (2,9%) больных на фоне приема винпоцетина возникли частые эпизоды повышения артериального давления, в связи с чем они были вынуждены прекратить прием препарата и выйти из исследования. В остальных 7 (10,1%) случаях НЯ носили невыраженный транзиторный характер и не послужили причиной отказа от терапии.

Заключение. Жалобы на головокружение у пациентов с ХНМК являются следствием асинапсии в системе нейрональных ансамблей, ответственных за поддержание равновесия в покое и при ходьбе. Возникающий при этом вариант статодинамических нарушений включает постуральную неустойчивость и истощение концентрации внимания при движении (особенно в непривычных для пациента условиях), что субъективно ощущается как нарушения пространственной ориентации, «туман в голове», страх падения. Термин «когнитивное головокружение» позволяет точно охарактеризовать патогенетическую основу этого клинического феномена.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что комбинация фармакотерапии (винпоцетин) и упражнений

для вестибулярной реабилитации у пациентов с ХНМК позволяет уменьшить субъективную выраженность головокружения, а также его отрицательное влияние на повседневную активность. При этом наблюдается также улучшение ряда параметров видеонистагмографических тестов, что объективно подтверждает позитивное влияние винпоцетина на процесс поддержания равновесия. Динамика улучшения состояния больных с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего наблюдения. Помимо этого, винпоцетин позволяет улучшить когнитивные функции и повысить приверженность пациентов терапии. Анализ временных параметров наступления клинических эффектов при использовании винпоцетина позволил уточнить длительность его приема. У пациентов с ХНМК для терапии головокружения мы рекомендуем регулярно применять винпоцетин в дозе 30 мг/сут в течение 5 мес с последующим перерывом на 2 мес; для терапии когнитивных нарушений – в дозе 30 мг/сут в течение минимум 6 мес, что не ассоциировано с риском развития серьезных НЯ.

Согласно полученным данным, клинический эффект Кавинтон Комфорте наиболее вероятно реализуется посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности за счет стимуляции экспрессии BDNF. Таким образом, этот препарат может быть отнесен к группе «стимуляторов нейропластичности».

ЛИТЕРАТУРА

1. Barin K, Dodson EE. Dizziness in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Apr;44(2): 437-54, x. doi: 10.1016/j.otc.2011.01.013.
2. Ekvall Hansson E, Magnusson M. Vestibular asymmetry predicts falls among elderly patients with multi-sensory dizziness. *BMC Geriatr*. 2013 Jul 22;13:77. doi: 10.1186/1471-2318-13-77.
3. Vaz Garcia F. Disequilibrium and its management in elderly patients. *Int Tinnitus J*. 2009; 15(1):83-90.
4. Mueller M, Strobl R, Jahn K, et al. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study. *Eur J Public Health*. 2014 Oct;24(5):802-7. doi: 10.1093/eurpub/ckt171. Epub 2013 Nov 8.
5. Парфенов ВА, Замерград МВ. Головокружение в неврологической практике. Неврологический журнал. 2005;(1):4-12. [Parfenov VA, Zamergrad MV. Dizziness in neurological practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(1):4-12. (In Russ.)].
6. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1): 37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
7. Антоненко ЛМ. Неврологические аспекты диагностики и реабилитации пациентов с головокружением и неустойчивостью. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2018. 48 с. [Antonenko LM. Neurological aspects of diagnosis and rehabilitation of patients with dizziness and instability. Autoref. dis. doct. med. sci. Moscow; 2018. 48 p.].
8. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений. Русский медицинский журнал. 2013;21(10):518-23. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Differential diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(10):518-23. (In Russ.)].
9. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes. The LADIS study. *Neurology*. 2008 Mar 18;70(12):935-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
10. Белова ЛА. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение. Неврологический вестник. 2010;XLII(2):62-7. [Belova LA. Venous cerebral discirculation in chronic brain ischemia: clinic, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010;XLII(2): 62-7. (In Russ.)].
11. Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW, et al. Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2549-55.
12. Iverson GL, Gaetz M, Lovell MR, Collins MW. Cumulative effects of concussion in amateur athletes. *Brain Inj*. 2004 May;18(5): 433-43.
13. Li C, Layman AJ, Geary R, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Otol Neurotol*. 2015 Feb;36(2):267-72. doi: 10.1097/MAO.0000000000000610.
14. Rasmussen K, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
15. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015 Aug 5;35(31):11034-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015.
16. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и его влияние на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме. Клиническая фармакология и терапия. 2016;(1):48-53. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. The effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy and its effect on the concentration of brain neurotrophic factor (BDNF) in plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;(1):48-53. (In Russ.)].
17. Bittar RS, Pedalini ME, Lorenzi MC, Formigoni LG. Treating vertigo with vestibular rehabilitation: results in 155 patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2002;123(1):61-5.
18. Liu C, Miller BI, Cummings JL, et al. A quantitative study of vascular dementia. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):138-43.
19. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВМедА; 2005. 292 с. [Yunkerov VI, Grigor'ev SG. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovanii* [Mathematical and statistical processing of medical research data]. Saint-Petersburg: VMedA; 2005. 292 p.].
20. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991. 263 p.
21. Mahlknecht P, Kiechl S, Bloem BR, et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a population-based study. *PLoS One*. 2013 Jul 24;8(7): e69627. doi: 10.1371/journal.pone.0069627. Print 2013.
22. Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Sci Rep*. 2017 Jan 30;7:41637. doi: 10.1038/srep41637.
23. Замерград МВ. Возрастные аспекты диагностики и лечения головокружения. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2015. 48 с. [Zamergrad MV. Age aspects of diagnosis and treatment of dizziness. Autoref. dis. doct. med. sci. Moscow; 2015. 48 p.].
24. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of reaserch. *Gait Posture*. 2002 Aug;16(1):1-14.
25. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jan;14(1):7-23. doi: 10.1038/nrn3379.
26. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):311-22. doi: 10.1038/nrneurol.2009.54.
27. Robinson RC, Radziejewski C, Stuart DL, Jones EY. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer.

Biochemistry. 1995 Apr 4;34(13):4139-46.
28. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996 Nov 29;274(5292): 1527-31.
29. Литвиненко ИВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Миклош; 2006. 216 с. [Litvinenko IV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Miklosh; 2006. 216 p.].
30. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995 Mar;15(3 Pt 1):1768-77.
31. Seferlisa F, Chimonaa T, Papadakisa C, et al. Age related changes in ocular motor testing in healthy subjects. *J Vestib Res*. 2015;25(2):57-66. doi: 10.3233/VES-150548.
32. Shepard N, Schubert M. Background and technique of ocular motility testing. In: Jacobson G, Shepard N, editors. Balance function assessment and management. San Diego: Plural; 2008. P. 133-46.
33. Spooner J, Sakala S, Baloh R. Effect of aging on eye tracking. *Arch Neurol*. 1980 Sep; 37(9):575-6.
34. Warabi T, Kase M, Kato T. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol*. 1984 Oct;16(4):449-54.
35. Abel LA, Troost BT, Dell'Osso LF. The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision Res*. 1983;23(1):33-7.
36. Wilson SJ, Glue P, Ball D, Nutt DJ. Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan;86(1):69-74.
37. Muszbek N, Brixner A, Benedict A, et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2008 Feb; 62(2):338-51. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007. 01683.x.
38. Табеева ГР, Калимеева ЕЮ, Коберская НН, Гереева СИ. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):36-41. [Tabeeva GR, Kalimeeva EYu, Koberskaya NN, Gereeva SI. Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3): 36-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41
39. Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):32-7. [Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37
40. Шавловская ОА, Локшина АБ, Гришина ДА. Кавинтон комфорте в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):61-5. [Shavlovskaya OA, Lokshina AB, Grishina DA. Cavinton comforte in correcting cognitive impairment in chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8):61-5. (In Russ.)].
41. Mannia L, Nikolova V, Vyagova D, et al. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):169-71.
42. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham study. *Stroke*. 2013 Oct;44(10): 2768-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.113. 001447. Epub 2013 Aug 8.
43. Norton S, Matthews F, BarnesD, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
44. Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, et al. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci*. 2017 Feb 20;7(2). pii: E22. doi: 10.3390/brainsci7020022.
45. Szatmari S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119

Поступила 7.12.2018

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.

Абрамов К.Б., Сарсембаева Д.А., Хачатрян В.А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии

Цель *исследования – оценка влияния хирургического лечения медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей на частоту эпилептических приступов и качество жизни.*
Пациенты и методы. *Обследовано 80 детей 2–17 лет с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией, которые были прооперированы в 2011–2016 гг. Для оценки исходов операции применяли опросник для родителей «Качество жизни у детей с эпилепсией» (Quality of Life Childhood Epilepsy, QOLCE) и классификацию исходов хирургического лечения эпилепсии J. Engel.*
Результаты и обсуждение. *В отдаленном периоде после хирургического лечения у 54,5% детей с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией достигнут благоприятный исход (класс Engel I), выявлена значимая (p<0,05) положительная динамика в субсферах качества жизни «речь», «физические ограничения», «энергичность/слабость», «общее качество жизни».*
При сравнении качества жизни детей до и после хирургического лечения установлено его положительное влияние на субсферы «социальные контакты и активность», «поведение», «физические ограничения», «концентрация внимания», «память» и «речь». В целом наблюдалось нейтральное либо благоприятное влияние лечения на бо́льшую часть субсфер качества жизни.
Заключение*. Для создания рекомендаций высокого уровня доказательности необходимы дальнейшие мультицентровые проспективные исследования больших популяций пациентов с подробным анализом взаимосвязи факторов, влияющих на исход операции и показатели психосоциального благополучия ребенка. Более точная оценка динамики показателей здоровья и качества жизни пациентов до и после операции невозможна без стандартизации алгоритма предоперационного обследования больных и использования эквивалентных психометрических инструментов.*

Ключевые слова: *дети; височная эпилепсия; эпилепсия; хирургическое лечение эпилепсии; качество жизни.*
Контакты*: Константин Борисович Абрамов;* ***Kalyghanin@mail.ru***
Для ссылки: *Абрамов КБ, Сарсембаева ДА, Хачатрян ВА. Динамика качества жизни у детей после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):48–52.*

Changes in the quality of life of children after surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy

Abramov K.B., Sarsembaeva D.A., Khachatryan V.A.
V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Objective*: to evaluate the impact of surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy in children on seizure frequency and quality of life.*
Patients and methods*. Examinations were made in 80 children aged 2–17 years with drug-resistant temporal lobe epilepsy, who had undergone surgery in 2011–2016. To assess its outcomes, the investigators used the Quality of Life Childhood Epilepsy, QOLCE questionnaire for patients' parents and the Engel Epilepsy Surgery Outcomes Scale.*
Results and discussion*. In the long-term period after surgical treatment, 54.5% of the children with drug-resistant temporal lobe epilepsy achieved a favorable outcome (Engel class I); there were significant (p<0.05) positive changes in quality of life subdomains, such as speech, physical limitations, energy levels/weakness, and overall quality of life.*
Comparison of quality of life before and after surgical treatment established its positive impact on subdomains, such as social contacts and activity, behavior, physical limitations, attentiveness, memory, and speech. In general, there was a neutral or beneficial effect of the treatment on most of the quality of life subdomains.
Conclusion*. To make recommendations based on high-level evidence, there is a need for further multicenter prospective studies of large patient populations with a detailed analysis of the relationship of factors influencing the outcome of surgery and indicators of psychosocial well-being of a child. The preoperative and postoperative changes in health and quality of life indicators cannot be more accurately assessed in patients without standardizing their preoperative examination algorithm and using equivalent psychometric tools.*

Keywords*: children; temporal lobe epilepsy; epilepsy; epilepsy surgery; quality of life.*
Contact*: Konstantin Borisovich Abramov;* ***Kalyghanin@mail.ru***
For reference*: Abramov KB, Sarsembaeva DA, Khachatryan VA. Changes in the quality of life of children after surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):48–52.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-48-52*

Эпилепсия – одно из самых частых и тяжелых неврологических заболеваний детского возраста, ее распространенность у этой категории пациентов достигает 0,9–2% [1, 2]. Около трети (30–35%) всех случаев заболевания приходится на височную эпилепсию [3]. Даже при доступности препаратов и оптимальной схеме фармакотерапии около 30% детей не отвечают на лечение [4, 5], что приводит к существенным неблагоприятным социальным и экономическим последствиям как для самих пациентов, так и для их семей [6].

Считается, что при локальности эпилептогенной зоны в эпилептогенезе участвует весь мозг и подобный «эпилептический мозг» отличается от здорового мозга [7]. Нарушение индивидуального развития ребенка связывают с порой необратимым влиянием частых приступов и антиэпилептических препаратов на развивающийся мозг, при этом нередко не так важна этиология эпилепсии [7–14]. Доказано отрицательное влияние тяжести приступов на психосоциальный статус ребенка [10–13]. Когнитивное функционирование и поведение детей с эпилепсией нарушены не только при длительном течении заболевания, но и иногда до его манифестации [7]. Пациенты с дебютом эпилепсии в раннем возрасте, в частности с приступами, начавшимися до 2 лет, значительно чаще имеют расстройства когнитивных и психосоциальных функций, в том числе при отсутствии интеллектуальных нарушений [11, 12, 14].

Несмотря на современные достижения нейрохирургии, чрезвычайно мало пациентов направляют на хирургическое лечение [6, 15, 16]. Некоторые авторы считают минимально-инвазивную хирургию эпилепсии одним из самых недооцененных методов лечения этого заболевания в мире [16, 17]. Для пациентов с эпилепсией, особенно детского возраста, очень важно избавление от приступов и необходимости приема антиэпилептических препаратов [18–20]. Хирургическое лечение медикаментозно-резистентной формы заболевания может стать общепринятым и доступным решением этой проблемы [4, 21, 22]. Раннее избавление от приступов способствует значимому улучшению как психомоторного развития, так и общих показателей качества жизни ребенка [7, 23].

В последнее время наблюдается увеличение количества исследований, касающихся хирургического лечения эпилепсии у взрослых и детей, однако данных для формирования рекомендаций с высоким уровнем доказательности (класса I и II) пока недостаточно. Еще меньше однозначных выводов можно сделать о влиянии хирургического лечения медикаментозно-резистентных форм заболевания на когнитивную и психосоциальную сферы, особенно у пациентов раннего возраста. Существенные различия применяемых операций, а также опросников для оценки качества жизни и благоприятного исхода хирургического лечения значительно осложняют сопоставление результатов исследований, проведенных в разных странах.

Цель работы – изучение влияния хирургического лечения медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей на частоту пароксизмов и качество жизни для разработки оптимального алгоритма отбора больных для операции и выбора ее тактики.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 80 детей 2–17 лет (средний возраст 10,5±0,45 года), среди которых был 41 (51,25%) мальчик с диагностированной медикаментозно-резистентной височной эпилепсией. Истории болезни содержали информацию о результатах обследования и лечения каждого пациента, прооперированного одним хирургом в отделении нейрохирургии детского возраста Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова в 2011–2016 гг.

Оценку качества жизни до и после операции проводили с помощью опросника для родителей «Качество жизни у детей с эпилепсией» (Quality of Life Childhood Epilepsy, QOLCE) [21], адаптированного Э.Г. Меликян и соавт. (2010). Анализ исходов операции в ближайшем (до 1 года) и отдаленном (2–7 лет) периодах выполнен с использованием классификации исходов хирургического лечения эпилепсии (J. Engel, 1993).

Необходимые для исследования данные фиксировали в индивидуальной карте ребенка, а также вносили в электронную таблицу в программе Microsoft Excel и Microsoft Access 2007 для Windows. Статистический анализ проводили с помощью программной системы Statistica 10.0 и IBM SPSS 22 для Windows. Использовали описательные методы с вычислением абсолютных и относительных частот для категориальных переменных (n, %) и параметров центральной склонности (средние значения, мода, медиана) и дисперсии (минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение – SD) для непрерывных переменных. Для сравнения пропорций категориальных переменных применяли χ^2-тест Пирсона с поправкой Бонферрони при множественном сравнении. Для сопоставления исходов класса Engel и данных опросника QOLCE до и после хирургического лечения, а также исходов классов Engel I и Engel II–IV с результатами по опроснику QOLCE в группах больных использовали критерий знаковых рангов Уилкоксона и U-критерий Манна–Уитни. Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leqslant 0,05$.

Результаты. Временной промежуток между датой операции и сбором данных об отдаленном исходе составил от 1 года до 7 лет (в среднем 2,26±0,18 года). Отдаленные результаты (более 4 лет) хирургического лечения изучены у 44 (55%) больных. В отдаленном периоде исход класса Engel I (полное избавление от инвалидизирующих приступов) достигнут у 54,54% больных, Engel II – у 29,54%, Engel III – у 11,35%, Engel IV – у 4,54%.

Изучение качества жизни пациентов до и после операции с использованием опросника QOLCE выявило более высокие показатели (см. таблицу) по шкалам «социальные контакты и активность», а также «поведение» (48,33±10,1; 46,53±6,58 и 46,37±4,61 балла соответственно). При сопоставлении результатов установлено положительное влияние операции на такие субсферы качества жизни, как «физические ограничения» (+8,82 балла), «концентрация внимания» (+4,97 балла), «память» (+7,43), «речь» (+13,21), а также «общее качество жизни по оценке родителей» (+1,38). При оценке субсфер «энергичность/слабость», «другие когнитивные процессы», «социальные контакты», «самооценка» и «поведение» не выявлено значимой динамики в сравнении с состоянием до операции. Увеличилось число отрицательных значений в субсферах «тревога» и «депрессия». В послеоперационном периоде показатели в субсферах «контроль/беспомощность», «стигма» и «общее здоровье детей»

Результаты оценки качества жизни детей до и после операции по субсферам опросника QOLCE, средний балл

Субсфера	До операции	После операции	Колебания среднего значения
Физические ограничения	20,74±5,53	29,56±4,52	+8,82
Энергичность/слабость	45,83±2,95	44,53±3,78	-1,3
Концентрация внимания	31,11±7,85	36,08±5,99	+4,97
Память	37,4±8,96	44,83±6,91	+7,43
Речь (язык)	31,4±8,9	44,61±6,49	+13,21
Другие когнитивные процессы	35,64±8,59	36,97±6,76	+1,33
Депрессия	45,6±4,52	41,54±3,14	-4,06
Тревога	43,05±5,6	39,09±3,61	-3,96
Контроль/беспомощность	55,09±8,2	45,57±4,62	-9,52
Самооценка	40,97±3,73	46,33±4,35	+5,36
Социальные контакты	52,08±8,98	48,33±10,1	-3,75
Социальная активность	48,88±2,13	46,53±6,58	-2,35
Стигма	50±17,08	48,08±11,83	-1,92
Поведение	46,2±2,66	46,37±4,61	+0,17
Общее здоровье	41,67±10,2	35,3±3,75	-6,37
Общее качество жизни по оценке родителей	41,67±5,89	43,05±6,33	+1,38
Общее качество жизни (итоговый показатель всех субсфер)	41,71±3,02	40,74±3,39	-0,97

неожиданно уменьшились. В целом хирургическое лечение не оказало отрицательного влияния на качество жизни детей, а в определенных субсферах улучшило его.

Анализ зависимости результатов опросника QOLCE от исхода хирургического лечения проведен путем сравнения исходов по классам Engel I (полное избавление от инвалидизирующих приступов) и Engel II–V (урежение приступов или отсутствие значимой динамики частоты приступов).

У больных с исходом лечения класса Engel I при оценке состояния когнитивных (познавательных) функций в отдаленном периоде отмечено значимое (p=0,05) улучшение речевых функций. Кроме того, в отличие от результатов, полученных в группе пациентов с исходом операции класса Engel II–IV, у них также наблюдалось улучшение концентрации внимания, памяти и других когнитивных процессов (рис. 1).

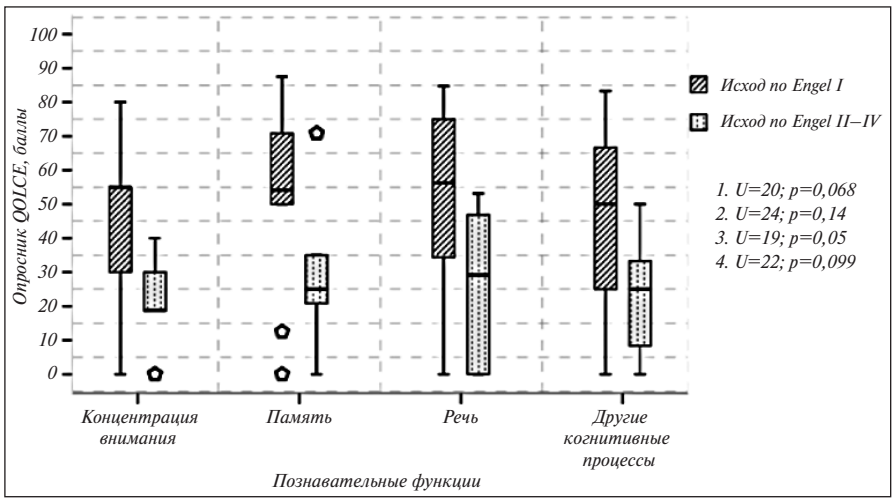


Рис. 1. *Распределение больных по результатам опросника QOLCE в субсфере «познавательные функции» в зависимости от исхода операции. Здесь и на рис. 2, 3: U – критерий Манна–Уитни*

При полном избавлении от инвалидизирующих приступов резко снижался уровень физических ограничений, родители отмечали энергичность детей и положительные изменения в их поведении. В субсферах «энергичность/слабость» и «физические ограничения» эти изменения были статистически значимыми (p<0,05; рис. 2).

У больных с исходом операции класса Engel I также обнаружено достоверное улучшение «общего качества жизни» и «общего показателя» – ито-

гового показателя для всех субсфер (p<0,05; рис. 3). Значимого влияния на субсферу «общее здоровье» не отмечалось.

Обсуждение. Оценка влияния операции на частоту приступов, по классификации J. Engel, продемонстрировала, что у 54,54% пациентов удалось добиться полного избавления от инвалидизирующих приступов в долгосрочной перспективе (от 3 до 7 лет). Эти данные совпадают с показателями благоприятных исходов, полученными другими исследователями [24, 25].

При сравнении качества жизни детей до и после хирургического лечения установлено его положительное влияние на субсферы «социальные контакты и активность», «поведение», «физические ограничения», «концентрация внимания», «память» и «речь». В целом наблюдалось нейтральное либо благоприятное влияние операции на бо́льшую часть субсфер качества жизни.

Достоверно значимая (p<0,05) положительная динамика показателей качества жизни доказана при благоприятном исходе хирургического лечения, соответствовавшем Engel I. Такие изменения произошли в субсферах «речь», «физические ограничения», «энергичность/слабость», «общее качество жизни», «общий итоговый показатель». Полученные данные согласуются с результатами других авторов, также наблюдавших улучшение речевых функций, энергичности и физического функционирования, поведения, самооценки, эмоциональной сферы и общего здоровья [7].

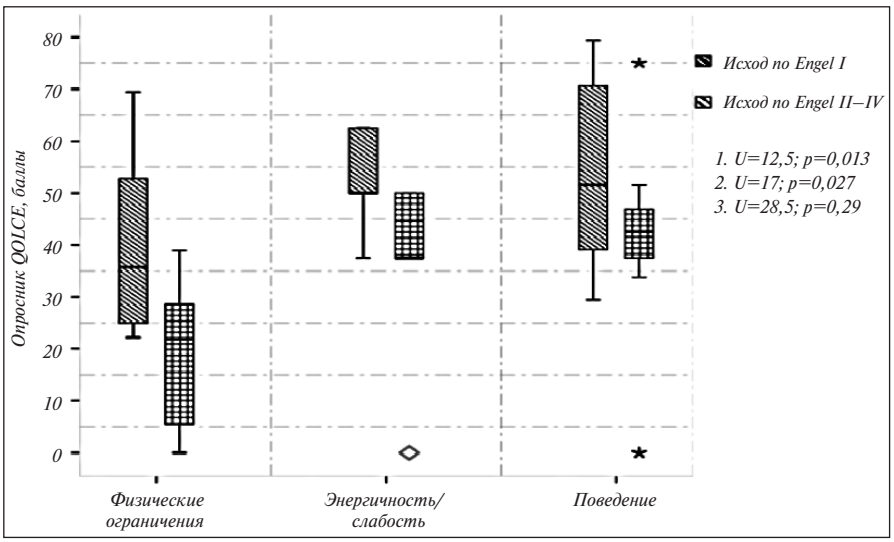


Рис. 2. *Распределение больных по результатам опросника QOLCE в субсферах «физические ограничения», «энергичность/слабость», «поведение» в зависимости от исхода операции*

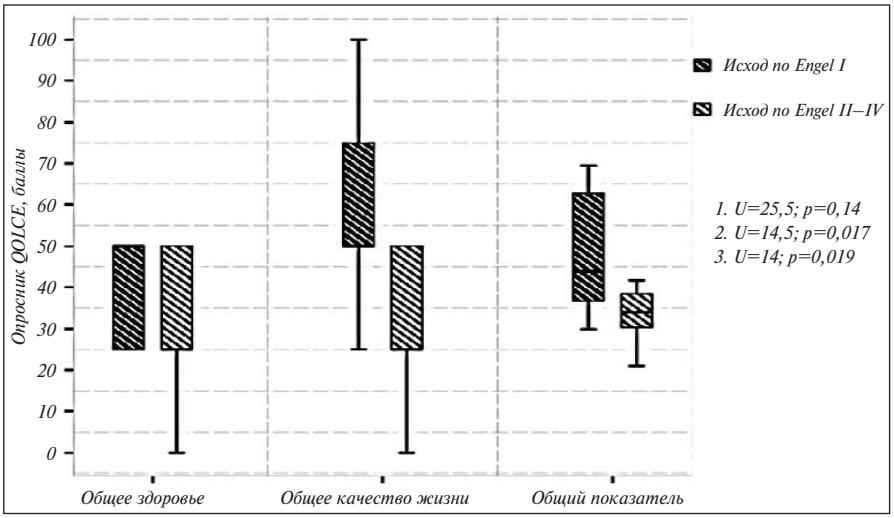


Рис. 3. *Распределение больных по результатам опросника QOLCE в субсферах «общее здоровье», «общее качество жизни», «общий показатель» по всем субсферам в зависимости от исхода операции*

Заключение. Для создания рекомендаций высокого уровня доказательности необходимы дальнейшие мультицентровые проспективные исследования на больших популяциях больных с подробным анализом взаимосвязи факторов, влияющих на исход операции и показатели психосоциального благополучия ребенка. Более точная оценка динамики показателей здоровья и качества жизни пациентов до и после операции возможна только при стандартизации алгоритма предоперационного исследования больных и использовании эквивалентных психометрических инструментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baumer F, Cardon A, Porter B. Language Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *J Pediatr.* 2018 Mar;194:13-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.031. Epub 2017 Dec 11.
2. Гузева ОВ, Гузева ВИ, Гузева ВВ и др. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией. Педиатр. 2017;8(2):32-43. [Guzeva OV, Guzeva VI, Guzeva VV, et al. The results of an evaluation of quality of care and life in children with epilepsy. *Pediatr.* 2017;8(2):32-43. (In Russ.)].
3. Baxendale S, Thompson P. Red flags in epilepsy surgery: Identifying the patients who pay a high cognitive price for an unsuccessful surgical outcome. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan; 78:269-272. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.003. Epub 2017 Nov 5.
4. Warf B. Surgery for epilepsy: the need for global acceptance and access. *Lancet Neurol.* 2016 Aug;15(9):898-899. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30141-7.
5. Holm E, Foged MT, Beniczky S, et al. Efficacy of the Danish epilepsy surgery programme. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb; 137(2):245-251. doi: 10.1111/ane.12857. Epub 2017 Oct 10.
6. Guan J, Karsy M, Ducis K, Bollo RJ. Surgical strategies for pediatric epilepsy. *Transl Pediatr.* 2016 Apr;5(2):55-66. doi: 10.21037/tp.2016.03.02.

7. Ramantani G, Reuner G. Cognitive Development in Pediatric Epilepsy Surgery. *Neuropediatrics*. 2018 Apr;49(2):93-103. doi: 10.1055/s-0037-1609034. Epub 2017 Dec 5.
8. Qualmann KJ, Spaeth CG, Myers MF, et al. Pediatric epilepsy surgery: The prognostic value of central nervous system comorbidities in patients and their families. *J Child Neurol*. 2017 Apr;32(5):467-474. doi: 10.1177/0883073816685653. Epub 2017 Jan 6.
9. Мухин КЮ, Пылаева ОА. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2017;12(3):3-13. [Mukhin KYu, Pylaeva OA. The formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with disease and treatment (a review of literature and case reports). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2017;12(3):3-13. (In Russ.)].
10. Sabaz M, Lawson J, Cairns D, et al. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):557-61.
11. Reuner G, Kadish NE, Doering JH, et al. Attention and executive functions in the early course of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Jul;60:42-49. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.011. Epub 2016 May 11.
12. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb;12(2):106-16. doi: 10.1038/nrneurol.2015.243. Epub 2016 Jan 18.
13. Меликян ЭГ, Гехт АБ. Качество жизни больных эпилепсией. Лечебное дело. 2011;(1):4-9. [Melikyan EG, Gekht AB. Life quality in epileptic patients. *Lechebnoe delo*. 2011;(1):4-9. (In Russ.)].
14. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):465-76. doi: 10.1038/nrneurol.2016.98. Epub 2016 Jul 22.
15. Wiebe S. Epilepsy: Does access to care influence the use of epilepsy surgery? *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):133-4. doi: 10.1038/nrneurol.2016.7. Epub 2016 Jan 29.
16. Хачатрян ВА, Маматханов МР, Шершевер АС. Диагностика и лечение прогредиентных форм эпилепсии. Санкт-Петербург: Десятка; 2008. 264 с. [Khachatryan VA, Mamatkhanov MR, Shershever AS. *Diagnostika i lechenie progredientnykh form epilepsii* [Diagnosis and treatment of progradient forms of epilepsy]. Saint-Petersburg: Desyatka; 2008. 264 p.]
17. Schiltz NK, Fernandez-Baca Vaca G. Epidemiologist's view: Addressing the epilepsy surgery treatment gap with minimally-invasive techniques. *Epilepsy Res*. 2018 May;142:179-181. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.01.013. Epub 2018 Feb 1.
18. Shen A, Quaid KT, Porter BE. Delay in pediatric epilepsy surgery: A caregiver's perspective. *Epilepsy Behav*. 2018 Jan;78:175-178. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.014. Epub 2017 Nov 7.
19. Хачатрян ВА, Маматханов МР, Шершевер АС. Неспецифические методы хирургического лечения эпилепсии. Тюмень: Тюменский государственный университет; 2016. 544 с. [Khachatryan VA, Mamatkhanov MR, Shershever AS. *Nespetsificheskie metody khirurgicheskogo lecheniya epilepsii* [Non-specific methods of surgical treatment of epilepsy]. Tyumen': Tyumenskii gosudarstvennyi universitet; 2016. 544 p.]
20. Cross JH, Vezyroglou K. Selecting the right paediatric patient for epilepsy surgery. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2017:1-5. https://doi:10.1016/j.paed.2017.03.003
21. Sabaz M, Cairns DR, Lawson J, et al. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Jun;41(6):765-74.
22. Лебедев КЭ, Маматханов МР. Показания и общие принципы хирургического лечения эпилепсии (обзор). Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016;(2):66–78. [Lebedev KE, Mamatkhanov MR. Indications and general principles for surgical treatment of epilepsy (review). *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2016;(2):66–78. (In Russ.)].
23. Абрамов КБ, Асатрян ЭА, Тадевосян АР. Современные проблемы хирургии эпилепсии. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017;(3):36–48. [Abramov KB, Asatryan EA, Tadevosyan AR. *Current issues of epilepsy surgery*. 2017;(3):36–48. (In Russ.)].
24. Choi SA, Kim SY, Kim H, et al. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2018 Jan;139:54-59. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.012. Epub 2017 Nov 27.
25. Hosoyama H, Matsuda K, Mihara T, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 May;19(5):606-615. doi: 10.3171/2016.12.PEDS16197. Epub 2017 Mar 3.

Поступила 25.07.2018

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.

Адлейба Б.Г., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии

Диагностика идиопатической нормотензивной гидроцефалии (иНТГ) вызывает затруднения из-за схожей симптоматики с нейродегенеративными заболеваниями. Не всегда данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и инвазивные методы (тап-тест, наружный люмбальный дренаж, инфузионный тест) позволяют точно установить диагноз иНТГ, тем более когда у пациентов имеется сопутствующая патология. В связи с этим возрастает роль биомаркеров цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в дифференциальной диагностике иНТГ и коморбидных заболеваний на ранних стадиях.
***Цель** исследования – анализ данных литературы о современных представлениях о биомаркерах в ликворе и их роли в дифференциальной диагностике иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.*
***Материал и методы.** Поиск данных литературы осуществлен в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer disease, beta-amyloid, tau-protein. Проведен обзор 53 сообщений, опубликованных с 1965 по 2018 г.*
***Результаты и обсуждение.** Наиболее информативными биомаркерами ЦСЖ для дифференциальной диагностики иНТГ в соответствии с данными литературы являются: бета-амилоид (Aβ) 42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, белки t-tau и p-tau.*
Изучение биомаркеров ЦСЖ открывает перспективы не только для выявления иНТГ, но и для проведения ее дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Альцгеймера. Определение биомаркеров может использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методам для повышения точности диагностики, а также для прогнозирования эффективности шунтирующей операции, но при условии их комплексной оценки.
***Заключение.** Анализ содержания специфических белков в ликворе является перспективным для дифференциальной диагностики иНТГ.*

***Ключевые слова:** нормотензивная гидроцефалия; гидроцефалия нормального давления; болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; биомаркеры; бета-амилоид; тау-протеин.*
Контакты**: Артём Вадимович Станишевский; **a-stan@mail.ru
***Для ссылки:** Адлейба БГ, Гаврилов ГВ, Станишевский АВ и др. Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):53–58.*

Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus

Adleyba B.G., Gavrilov G.V., Stanishevsky A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.
S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) presents difficulties because of the same symptomatology in neurodegenerative diseases. The data of brain magnetic resonance imaging (MRI) and invasive techniques (tap test, external lumbar drainage, and infusion test) not always allow an accurate diagnosis of iNPH, especially when patients have comorbidity. This increases the role of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in the differential diagnosis of iNPH and comorbidities at early stages.
***Objective**: to analyze the data available in the literature on current ideas about CSF biomarkers and their role in the differential diagnosis of iNPH and neurodegenerative diseases in the brain.*
***Material and methods**. The literature data were sought in the internet resource PubMed by the keywords: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer's disease (AD), beta-amyloid protein, and tau protein. Fifty-three communications published in 1965 to 2018 were reviewed.*
***Results and discussion**. In accordance with the data available in the literature, the most informative CSF biomarkers for the differential diagnosis of iNPH are beta-amyloid (Aβ) proteins β42, Aβ-40, Aβ -38, sAPPβ, sAPPβ, and t-tau and p-tau.*
The study of CSF biomarkers opens up prospects not only for the detection of iNPH, but also for its differential diagnosis with neurodegenerative diseases, primarily with AD. The detection of biomarkers can be used in addition to brain MRI and invasive techniques to improve the accuracy of diagnosis, as well as to predict the efficiency of bypass surgery, but provided that they are comprehensively assessed.
***Conclusion**. The analysis of the levels of specific CSF proteins holds promise for the differential diagnosis of iNPH.*

***Keywords**: normal pressure hydrocephalus; Alzheimer's disease; neurodegeneration; biomarkers; beta-amyloid protein; tau protein.*
Contact**: Artem Vadimovich Stanishevsky; **a-stan@mail.ru
***For reference**: Adleyba BG, Gavrilov GV, Stanishevsky AV, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):53–58.*
***DOI**: 10.14412/2074-2711-2019-1-53-58*

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ, синдром Хакима–Адамса) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся изменением объема желудочков (ликворосодержащие пространства) и проявляющееся триадой симптомов: изменением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания [1].

По данным разных исследований, распространенность иНТГ колеблется от 0,3 до 3% у лиц старше 65 лет [2–9] и от 0,4 до 6% у больных с деменцией [10, 11]. У лиц старше 80 лет этот показатель составляет 5,9%. Количество пожилых людей с иНТГ будет возрастать, в том числе из-за улучшения качества диагностики и осведомленности медицинских работников об этом заболевании [12].

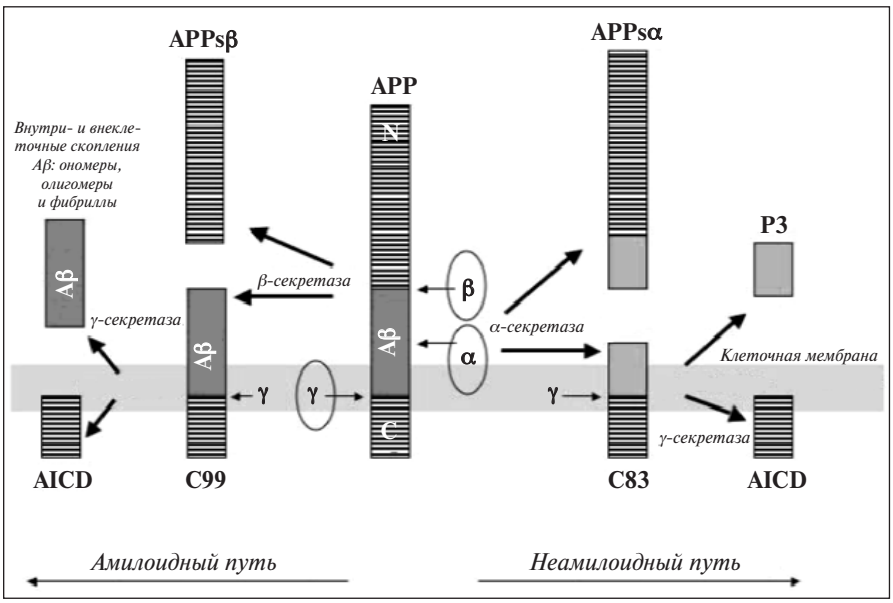


Схема развития амилоидопатии (адаптировано из [28])

При нормотензивной гидроцефалии, как правило, наблюдается положительный ответ на ликворошунтирующую операцию. Так, в ряде исследований отмечено, что шунтирование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в 60–80% случаев улучшает состояние пациентов [13]. Шунтирование является экономически выгодной операцией [14].

Для дифференциальной диагностики иНТГ с другими заболеваниями применяют ряд дополнительных методов, основными из которых являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и инвазивные методы диагностики (тап-тест, инфузионный тест, наружный люмбальный дренаж). При этом, несмотря на высокие показатели специфичности, тап-тест имеет определенные недостатки, в первую очередь низкую чувствительность [15]. Инфузионный тест может быть неинформативен, поскольку при иНТГ сопротивление оттоку ликвора не всегда повышено. Наружный люмбальный дренаж характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, однако отличается существенным риском инфекционных осложнений вследствие длительного нахождения инородного тела в ликворосодержащих полостях.

Исследованиям отдельных биомаркеров ликвора при различных заболеваниях головного мозга посвящена обширная научная литература, однако эта информация не обобщена и нуждается в тщательном анализе.

Цель исследования – анализ данных литературы о современных представлениях о биомаркерах в ликворе и их роли в дифференциальной диагностике иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материал и методы. Поиск данных литературы осуществлен в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer disease, beta-amyloid, tau-protein. Дополнительно использовали ссылки из категории References найденных оригинальных источников. Проведен обзор 53 сообщений, опубликованных с 1965 по 2018 г.

Результаты и обсуждение. Биомаркеры иНТГ. Основными биомаркерами в ЦСЖ, демонстрирующими количественные изменения при иНТГ, являются: амилоид β (Aβ) и белки-предшественники амилоида (amyloid precursor protein, APP) [16–18]; общий тау (total-tau, t-tau) и фосфорилированный тау (phosphorylated-tau, p-tau) белки [16, 19]. Вместе с тем существует мнение, что при иНТГ в ЦСЖ изменяется количество биомаркеров повреждений подкорковых структур. Они не являются специфичными для иНТГ, а отражают общую картину нейродистрофических процессов в ЦНС [20]. Из биомаркеров повреждений подкорковых структур при иНТГ наиболее информативны: легкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chains, NFL) [16, 19–23]; богатый лейцином α_2-гликопротеин (leucine-rich-α_2-glycoprotein, LRG) [24, 25].

Aβ. В 1984 г. G.G. Glenner и C.W. Wong [26] впервые выделили низкомолекулярный компонент сосудистого амилоида – β-амилоидный белок, который предполагалось использовать для диагностики болезни Альцгеймера (БА). Вскоре были выявлены APP и ферменты, воздействующие на него: α-, β- и γ-секретазы.

Первые исследования, направленные на изучение изменений Aβ при иНТГ начались в 2000-х гг. Так, в 2003 г. H. Lins и соавт. [27] установили закономерность, позволяющую дифференцировать иНТГ от болезни Паркинсона (БП) и сосудистой деменции (СД). По их данным, при синдроме Хакима–Адамса отмечалось уменьшение концентрации Aβ42.

Сегодня существует четкое представление о происхождении Aβ и его значении в диагностике болезни Альцгеймера (БА). Результаты последних исследований отражают необходимость определения уровня Aβ при дифференциальной диагностике иНТГ и БА.

Aβ является основным перспективным биомаркером при иНТГ. В различных исследованиях показано, что при иНТГ в ЦСЖ происходит уменьшение количества не только основных фрагментов амилоидных белков (Aβ-42, Aβ-38, Aβ-40), но и APP с растворимыми белками предшественника амилоида (sAPPa, sAPPβ), т. е. развивается амилоидопатия [16–18]. Схожесть клинической картины БА и иНТГ позволяет предположить, что патогенез амилоидопатии имеет общие черты при обоих заболеваниях.

В 2007 г. S.L. Cole и R. Vassar [28] представили вероятный механизм развития амилоидопатии (см. рисунок). В этом механизме различают амилоидный путь, приводящий к образованию амилоидных бляшек, и неамилоидный путь – условно безвредный путь клиренса белков-предшественников. При амилоидном пути Aβ-пептид образуется при воздействии ферментов β- и γ-секретазы на APP в амилоидном пути. При воздействии на APP β-секретазы синтезируется sAPPβ. Далее в амилоидном пути с sAPPβ взаимодействует γ-секретаза с образованием Aβ (Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38 и др. в зависимости от числа аминокислотных остатков).

В неамилоидном пути после воздействия на APP α-секретазы образуется sAPPsα. Далее при участии γ-секретазы формируются белок P3 и другие аминокислотные остатки, которые беспрепятственно вымываются из головного мозга. В целом неамилоидный путь не приводит к амилоидопатии. Таким образом, амилоидопатию можно исключить при воздействии на APP α-секретазы в неамилоидном пути [29].

При БА происходит формирование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга, при этом наблюдается снижение содержания Aβ-42 в ликворе. Однако у пациентов с БА наблюдается увеличение содержания других амилоидных фрагментов: Aβ-38, Aβ-40 и предшественников амилоида (sAPPα, sAPPβ) [29].

Как уже было сказано, во многих исследованиях при иНТГ обнаруживали уменьшение количества не только всех фрагментов амилоидных белков (Aβ-42, Aβ-38, Aβ-40), но и APP (sAPPα, sAPPβ). Это представляет интерес для дифференциальной диагностики иНТГ и БА.

Тау-белки. Тау-протеин представляет собой белок, связанный с микротрубочками. Он играет важную роль в стабилизации цитоскелета и наиболее часто встречается в нервных клетках. При развитии БА происходит гиперфосфорилирование тау-белка под воздействием ферментов с образованием нейрофибриллярных сплетений. Специфические ферменты: серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликоген-синтетаза киназа-3 (GSK-3), циклин-зависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK) вызывают его патологическое гиперфосфорилирование с разрушением цитоскелета [30].

При БА в ликворе происходит увеличение содержания и t-tau-, и p-tau-белка. В то время как при иНТГ наблюдается обратная картина: в подавляющем большинстве исследований выявлено уменьшение уровня обоих тау-белков по сравнению с таковым у здоровых (контроль) [31–33]. Помимо того, что этот факт представляет особый интерес для дифференциации иНТГ от БА, возможно, он свидетельствует о различии патоморфологических процессов при иНТГ и БА, отсутствии интенсивной нейродегенерации и образования нейрофибриллярных клубочков при иНТГ [16]. Наличие нейрофибриллярных клубочков при биопсии ткани головного мозга можно объяснить существованием у 22,2–67,6% больных иНТГ также и БА как сопутствующей патологии [34–37].

В 2015 г. T. Schirinzi и соавт. [38] определили пороговые значения t-тау ⩽ 386 пг/мл и p-тау ⩽46 пг/мл у пациентов с иНТГ, при этом чувствительность и специфичность этого исследования составили 100 и 93,8% соответственно.

Биомаркеры повреждений подкорковых структур. Изменения в циркуляции ликвора при иНТГ приводят к морфологическим изменениям головного мозга. Увеличение желудочков головного мозга в течение длительного времени приводит к кумулятивному повреждению головного мозга, нарастает гипоперфузия в перивентрикулярных областях. Эти процессы способствуют развитию типичной подкорковой нейродегенерации [39]. Перечисленные процессы находят отражение в ЦСЖ в виде повышения клиренса биомаркеров повреждений подкорковых структур. Наиболее информативными из них являются NFL и LRG.

NFL. Нейрофиламенты – основные структурные элементы нервной клетки, их роль заключается в поддержании калибра аксонов, формы и размера нейронов. Таким образом, они являются критическими для морфологической целостности нейронов и проведения нервных импульсов по нервному волокну. Они состоят из трех субъединиц, различных по молекулярной массе: легкие, средние и тяжелые. NFL образуют их основу и могут самособираться. Увеличение уровня NFL в ликворе отражает дегенерацию крупных миелинизированных аксонов [20]. Во многих исследованиях обнаружено повышение уровня NFL у пациентов с иНТГ по сравнению с таковым в контроле [16, 19, 22, 23]. Особый интерес представляет исследование M. Tullberg и соавт. [21], в котором была обнаружена прямая связь выраженности перивентрикулярного отека по данным МРТ с повышением содержания NFL в ликворе. Выявлено, что содержание NFL в ликворе и МР-признаки перивентрикулярного отека после шунтирования когерентно уменьшаются. В 2008 г. эти же авторы установили, что более высокий уровень NFL в ликворе коррелирует с более тяжелым течением заболевания [22]. Также титр NFL в ликворе позволяет прогнозировать ответ на шунтирование.

LRG. Это астроцитарный белок, периваскулярная экспрессия которого в мозг увеличивается с возрастом и по мере накопления неспецифических воспалительных изменений. LRG содержится во всех клетках головного мозга и наиболее активен в глубоких слоях коры [17, 24]. Выявлено, что при иНТГ его содержание увеличивается [17, 24, 25]. LRG не является специфическим биомаркером для иНТГ, однако комбинация положительного тап-теста и повышенного содержания LRG позволяет надежно прогнозировать эффект шунтирования [24].

Наличие биомаркеров повреждений подкорковых структур в чистом виде не подтверждает развития заболевания, но в совокупности с другими биомаркерами может служить для дифференциации иНТГ и нейродегенеративных заболеваний [40].

Другие биомаркеры. Существуют и прочие биомаркеры, которые использовались для диагностики иНТГ: основной белок миелина (myelin basic protein, MBP); трансформирующий ростовой фактор β (transforming growth factor beta, TGFβ); интерлейкины 1, 6, 10; фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor alfa, TNFα); трансферрин, однако результаты проведенных исследований являются сомнительными, убедительных доказательств в пользу целесообразности их обязательного использования при диагностике синдрома Хакима–Адамса нет [9, 16, 23, 25, 41, 42].

Наиболее информативные сообщения представлены в табл. 1.

Ввиду схожести клинических проявлений иНТГ и нейродегенеративных заболеваний, в частности БА, на ос-

Таблица 1. *Биомаркеры ЦСЖ, применяемые для дифференциальной диагностики иНТГ и дегенеративных заболеваний, по данным разных авторов*

Источник	Число пациентов	Био-маркеры	Результаты	Комментарий
A. Jeppsson и соавт., 2013 [16]	48 (26 мужчин и 22 женщины)	Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау, NFL, MBP	Aβ-42 – 221 нг/л (156–325), Aβ-40 – 5,067 нг/л (3,634–6,573), Aβ-38 – 637 нг/л (438–839), sAPPα – 505 нг/мл (338–739), sAPPβ – 176 нг/мл (110–258), t-тау – 39 нг/л (34–50), p-тау – 39 нг/л (33–50), NFL – 1,260 нг/л (840–2,290), MBP – 1,5 нг/л (1,1–1,9)	Уровни Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, а уровень NFL – выше
M. Miyajima и соавт., 2013 [17]	64 (36 мужчин и 28 женщин)	Aβ-42, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 314 пг/мл, sAPPα – 152 нг/мл, sAPPβ – 159 нг/мл, t-тау – 152 пг/мл, p-тау – 24,2 пг/мл	Уровни sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, тогда как содержание Aβ-42 – выше; sAPPα выделен как наиболее надежный биомаркер для диагностики иНТГ, при его уровне ⩽ 234,5 нг/мл чувствительность – 95,5%, специфичность – 100%
B. Ray и соавт., 2011 [18]	32	Aβ-42, Aβ-40, sAPPα, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 190,956 пг/мл, Aβ-40 – 2278,8 пг/мл, sAPPα – 9,605 пг/мл, t-тау – 188,244 пг/мл, p-тау – 26,713 пг/мл	Уровни Aβ-42, Aβ-40, sAPPα, t-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, тогда как содержание p-тау – выше. Ключевыми были признаны изменения уровней Aβ-42 и sAPPα
N. Jingami и соавт., 2015 [32]	93	t-тау, p-тау, LRG	t-тау – 297 (232–440) пг/мл, p-тау – 16,0 (11,3–23,7) пг/мл, LRG – 33,8 (20,2–37,0)	Уровни t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и существенно ниже, чем у пациентов с БА. LRG не был существенно изменен. Т-тау и p-тау имеют ключевое значение для дифференциальной диагностики иНТГ и БА
T. Schirinzi и соавт., 2018 [40]	56	Aβ-42, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 477,5 пг/мл, t-тау – 183,36 пг/мл, p-тау – 25,36 пг/мл	Уровни t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и существенно ниже, чем у пациентов с БА. Содержание Aβ-42 было существенно ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и немного ниже, чем у больных БА. Критерий дифференциальной диагностики с БА: при уровне t-тау ⩽ 386 пг/мл чувствительность и специфичность равны 100 и 93,8%, при уровне p-тау ⩽46 пг/мл – также 100 и 93,8% соответственно
A. Agren-Wilsson и соавт., 2007 [19]	111	Aβ-42, t-тау, p-тау, NFL	Aβ-42 – 503 нг/л, t-тау – 171 нг/л, p-тау – 33 нг/л, NFL – 854 нг/л	Уровни Aβ-42, t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, а уровень NFL был повышен. Авторы считают наиболее показательным для диагностики иНТГ комбинированное изменение всех исследуемых биомаркеров
X. Li и соавт., 2006 [25]	27	LRG	LRG – 113,6±6,46 пг/100 мл	Авторы предполагают, что содержание LRG может являться ценным биомаркером иНТГ. В контрольной группе уровень LRG составил 46,3±3,26 пг/100 мл

новании анализа данных литературы можно выделить решающие признаки, которые помогут дифференцировать иНТГ от БА (табл. 2).

Таким образом, как видно из табл. 2, при иНТГ наблюдается снижение уровня Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau. При БА происходит снижение концен-

трации Aβ-42 и возрастание – Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau.

Заключение. Определение содержания биомаркеров в ликворе сегодня выполняется преимущественно в научных целях. Однако результаты многочисленных работ доказывают необходимость проведения таких исследований в рутинной практике. Наибольший интерес представляют: Aβ-амилоид и его предшественники, белки t-tau и p-tau, NFL, LRG. Изучение биомаркеров ЦСЖ открывает перспективы не только для выявления иНТГ, но и для проведения ее дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с БА. Однако следует помнить, что у пациентов с иНТГ существует высокая вероятность наличия коморбидных состояний, в частности БА, которая выявляется в 22,2–67,6% таких случаев [34–37].

Определение биомаркеров может использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методам для повышения точности диагностики. Также некоторые биомаркеры и их соотношения могут быть использованы для прогнозирования эффективности шунтирующей операции, но при условии их комплексной оценки, так как ни один биомаркер не обладает абсолютной прогностической точностью в отношении ответа на шунтирование [43, 44].

Таким образом, наиболее интересными и перспективными для проведения дальнейших клинических исследований у пациентов с иНТГ являются следующие биомаркеры ЦСЖ: Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, белки t-tau и p-tau.

Таблица 2. *Дифференциальная диагностика иНТГ и БА*

Биомаркеры	иНТГ	БА
Aβ-42	↓↓	↓
SAPPα, sAPPβ, Aβ-38, Aβ-40	↓	↑
T-tau, p-tau	↓	↑

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with «normal» cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965 Jul 15;273:117-26.
2. Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2005 Aug;112(2):72-5.
3. Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus*. 2007 Apr 15;22(4):E1.
4. Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008 May; 48(5):197-99; discussion 199-200.
5. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *ActaNeurol Scand*. 2008 Jul;118(1):48-53. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x. Epub 2008 Jan 16.
6. Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, et al. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):171-5. doi: 10.1159/000186501. Epub 2008 Dec 19.
7. Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15;277(1-2):54-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.10.004. Epub 2008 Nov 5.
8. Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, et al. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J*. 2016 May 26;10:15-24. doi: 10.2174/1874205X01610010015. eCollection 2016.
9. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas*. 2017 Jul 24;38(8):R143-R182. doi: 10.1088/1361-6579/aa7256.
10. Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk fl ow hypothesis. *Neurosurg Rev*. 2004 Oct;27(4):299-300. Epub 2004 Jul 23.
11. Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, et al. Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2016 Oct 15;369:236-241. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.040. Epub 2016 Aug 19.
12. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014 Apr 22;82(16): 1449-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342. Epub 2014 Mar 28.
13. Ghosh S, Lippa C. Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014 Nov; 29(7):583-9. doi: 10.1177/1533317514523485. Epub 2014 Feb 18.
14. Kameda M, Yamada S, Atsuchi M, et al; SINPHONI and SINPHONI-2 Investigators. Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the SINPHONI and SINPHONI-2 trials. *ActaNeurochir (Wien)*. 2017 Jun;159(6):995-1003. doi: 10.1007/s00701-017-3115-2. Epub 2017 Mar 1.
15. Mihalj M, Dolic K, Kolic K, Ledenko V. CSF tap test—obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 2016 Mar 15;362:78-84. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.028. Epub 2016 Jan 22.
16. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology*. 2013 Apr 9;80(15): 1385-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fda. Epub 2013 Mar 13.
17. Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, et al. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2): 236-42. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03781.x. Epub 2012 Jun 4.
18. Ray B, Reyes PF, Lahiri DK. Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (Aβ) peptide and phospho-tau. *J Psychiatr Res*. 2011 Apr;45(4):539-47. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.07.011. Epub 2010 Sep 9.
19. Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjëberg W, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2007 Nov;116(5):333-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00890.x
20. Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10): 1065-75. doi: 10.1136/jnnp-2013-307539.
21. Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, et al. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2007 Mar; 14(3):248-54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01553.x
22. Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, et al. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008 Apr 25;5:9. doi: 10.1186/1743-8454-5-9.

23. Pyykkö OT, Lumela M, Rummukainen J, et al. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3): e91974. doi: 10.1371/journal.pone.0091974. eCollection 2014.
24. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al. Leucine-rich α-2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun;153(6):1339-46; discussion 1346. doi: 10.1007/s00701-011-0963-z.
25. Li X, Miyajima M, Mineki R, et al. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Aug; 148(8):859-64. doi: 10.1007/s00701-006-0787-4.
26. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 May 16;120(3):885-90.
27. Lins H, Wichart I, Bancher C, et al. Immunoreactivities of amyloid beta peptide (1–42) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Mar;111(3):273-80. Epub 2003 Dec 3.
28. Cole SL, Vassar R. The Alzheimer's disease β-secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener*. 2007 Nov 15;2:22.
29. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):131-44. doi: 10.1038/nrneurol.2010.4.
30. Hanger DP, Seereeram A, Noble W. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2009 Nov;9(11):1647-66. doi: 10.1586/ern.09.104.
31. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, et al. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol*. 2015 Oct-Dec;30(4): 217-28.
32. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):109-15. doi: 10.3233/JAD-142622.
33. Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, et al. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Front Neurol*. 2015 Apr 23; 6:86. doi: 10.3389/fneur.2015.00086. eCollection 2015.
34. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, et al. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *ActaNeurochir (Wien)*. 1999;141(6):633-9.
35. Cabral D, Beach TG, Vedders L, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement*. 2011 Sep; 7(5):509-13. doi: 10.1016/j.jalz.2010.12.008. Epub 2011 Jul 1.
36. Hamilton R, Patel S, Lee EB, et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann Neurol*. 2010 Oct;68(4):535-40. doi: 10.1002/ana.22015.
37. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):157-61. Epub 2006 Sep 29.
38. Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, et al. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Front Neurol*. 2015 Apr 23; 6:86. doi: 10.3389/fneur.2015.00086. eCollection 2015.
39. Hamlat A, Sid-Ahmed S, Adn M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology. *Med Hypotheses*. 2006;67(1):110-4. Epub 2006 Mar 7.
40. Schirinzi T, Sancesario GM, Di Lazzaro G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Apr; 125(4): 673-679. doi: 10.1007/s00702-018-1842-z.
41. Sosvorova L, Vcelak J, Mohapl M, et al. Selected pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid in normal pressure hydrocephalus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(7): 586-93.
42. Murakami Y, Matsumoto Y, Hoshi K, et al. Rapid increase of «brain-type» transferrin in cerebrospinal fluid after shunt surgery for idiopathicnormal pressure hydrocephalus: a prognosis marker for cognitive recovery. *J Biochem*. 2018 Sep 1;164(3):205-213. doi: 10.1093/jb/mvy043.
43. Luikku AJ, Hall A, Nerg O, et al. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *ActaNeurochir (Wien)*. 2016 Dec;158(12):2311-2319. Epub 2016 Oct 14.
44. Pfanner T, Henri-Bhargava A, Borchert S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers as Predictors of Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2018 Jan;45(1):3-10. doi: 10.1017/cjn.2017.251. Epub 2017 Nov 10.

Поступила 22.08.2018

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.

Бойко О.В.[1,2], Петров С.В.[2], Лащ Н.Ю.[1], Гусева М.Р.[1], Бойко А.Н.[1,2]
[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]Юсуповская больница, ООО «Нейро-клиника», Москва, Россия
[1]117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [2]117186, Москва, ул. Нагорная, 17, корп. 6

Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза

Одним из перспективных направлений патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) является анти-В-клеточная терапия с использованием окрелизумаба – моноклонального антитела против CD20-рецептора. Препарат показан при первично-прогрессирующем (ППРС), вторично-прогрессирующем (ВПРС) с обострениями и высокоактивном РС.
***Цель** исследования – анализ применения препарата в условиях повседневной неврологической практики у 32 больных с разными типами течения РС.*
***Пациенты и методы**. В исследование включено 32 больных с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г.: 12 – с ППРС, 12 – с высокоактивным РС и 8 – ВПРС с обострениями. Средний индекс EDSS (Expanded Disability Status Scale) составлял 4,0 балла, наиболее тяжелое течение заболевания наблюдалось у пациентов с ВПРС. Все пациенты получили курс лечения окрелизумабом: 600 мг каждые 6 мес в виде внутривенных введений (с помощью инфузомата), начальная доза – по 300 мг через 2 нед. Срок наблюдения – от 6 до 18 мес.*
***Результаты и обсуждение.** У пациентов с ППРС на фоне терапии окрелизумабом произошла стабилизация показателя EDSS, а у 6 (50%) – даже его небольшое снижение на 0,5–1,0 балл, что может быть связано с компенсацией имевшихся симптомов под влиянием курса патогенетического лечения. При высокоактивном РС только у 1 из 12 больных, получавших окрелизумаб, отмечено продолженное обострение заболевания. При последующем наблюдении на протяжении 6–18 мес ни у одного из пациентов не выявлено проявлений активности РС по данным магнитно-резонансной томографии, у всех больных балл EDSS снизился, что указывает на достижение стойкой ремиссии. При ВПРС с обострениями у 6 (75%) из 8 пациентов также установлено снижение показателя EDSS при отсутствии обострений. Нежелательных явлений, в том числе инфузионных реакций, на фоне введения препарата не зафиксировано. Препарат имеет хороший профиль переносимости и безопасности, удобен в применении.*
***Заключение.** Терапия окрелизумабом позволит улучшить качество лечения пациентов с различными типами РС, что имеет большое медико-социальное значение.*

***Ключевые слова:** рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; патогенетическое лечение; окрелизумаб.*
Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; **boykoan13@gmail.com
***Для ссылки:** Бойко ОВ, Петров СВ, Лащ НЮ и др. Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):59–65.*

Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis

Boyko O.V.[1,2], Petrov S.V.[2], Lashch N.Yu.[1], Guseva M.R.[1], Boyko A.N.[1,2]
[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]Yusupov Hospital, OOO «Neuro-Clinic», Moscow, Russia
[1]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; [2]17, Nagornaya St., Build. 6, Moscow 117186

One of the promising areas in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis (MS) is anti-B-cell therapy using ocrelizumab, an anti-CD20 monoclonal antibody. The drug is indicated for primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS) and exacerbations, and highly active MS.
***Objective**: to analyze the use of the drug in 32 patients with different types of MS in everyday neurological practice.*
***Patients and methods**. The investigation included 32 patients diagnosed with MS using the 2017 McDonald criteria: 12 patients with PPMS, 12 with highly active MS and 8 with SPMS and exacerbations. The median Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 4.0; the most severe course of the disease was observed in patients with SPMS. All the patients received a treatment cycle of 600-mg intravenous ocrelizumab injections (with an infusion pump) every 6 months; the initial dose was by 300 mg every 2 weeks. The follow-up period was 6 to 18 months.*
***Results and discussion.** During ocrelizumab therapy, the patients with PPMS showed stabilization of EDSS score; and 6 (50%) had even its slight decrease by 0.5–1.0 scores, which may be caused by compensation for the existing symptoms due to pathogenetic treatment. In highly active MS, only 1 of the 12 ocrelizumab-treated patients had an ongoing exacerbation of the disease. During a subsequent 6–18-month follow-up, magnetic resonance imaging revealed that none of the patients had manifestations of MS activity; the EDSS score decreased in all the patients, indicating their achievement of stable remission. Six (75%) of the 8 patients with SPMS and exacerbations also displayed a decrease in EDSS score in the absence of exacerbations. No adverse events, including infusion reactions, were recorded during drug administration. The drug has a good tolerance and safety profile and ease-to-use.*
***Conclusion**. Ocrelizumab therapy with will be able to improve the quality of treatment in patients with different types of MS, which is of great medical and social importance.*

***Keywords**: multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; pathogenetic treatment; ocrelizumab.*
Contact**: Aleksey Nikolaevich Boyko;* ***boykoan13@gmail.com
***For reference:** Boyko OV, Petrov SV, Lashch NYu, et al. Experience with anti-B-cell therapy in the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):59–65.*
***DOI**: 10.14412/2074-2711-2019-1-59-65*

Перспективным направлением патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) является селективная иммуносупрессия с использованием моноклональных антител (МАТ). Среди препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), все чаще используют МАТ, особенно при активном течении заболевания. Одним из наиболее востребованных на сегодняшний день препаратов МАТ является окрелизумаб – гуманизированное МАТ против CD20-рецептора, который экспрессируется преимущественно на В-клетках, в основном на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти [1]. После связывания с антигеном CD20 окрелизумаб селективно уменьшает количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. При этом сохраняются предшественники В-клеток и плазматические клетки, т. е. возможно восстановление клеточного пула и наличие существующего гуморального иммунитета [2]. В-клетки участвуют в иммунопатогенезе РС путем продукции аутоантител и активационных цитокинов, а также представляя антигены сенсибилизированным клеткам, в том числе при формировании эктопических лимфоидных фолликулов в оболочках мозга [3, 4]. Образование этих фолликулов наиболее выражено при прогрессирующем течении РС, связано с развитием кортикальных очагов демиелинизации и диффузной атрофии, являясь одной из целей анти-В-клеточной терапии [5–7]. Часть активированных Т-клеток также экспрессируют CD20-рецептор и служат мишенью для окрелизумаба [8].

В настоящее время все большее распространение получает классификация РС по типу течения, в которой выделяют РС с обострениями (РСО), в том числе ремиттирующий РС (РРС) и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) с обострениями, а также прогрессирующий РС, в том числе первично-прогрессирующий (ППРС) [9]. В крупных рандомизированных двойных слепых мультицентровых клинических исследованиях доказана высокая эффективность окрелизумаба при лечении как РСО по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а (ИФНβ) 44 мкг подкожно 3 раза в неделю [10], так и ППРС по сравнению с плацебо [11].

У пациентов с РСО окрелизумаб по сравнению с ИФНβ достоверно снижал среднегодовую частоту обострений на 46% (p<0,0001), а также риск прогрессирования инвалидизации – относительное снижение риска прогрессирования по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (**E**xpanded **D**isability **S**tatus **S**cale) составило 40% [10]. Во время курса терапии окрелизумабом отмечено практически полное подавление МР-активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: общее количество накапливающих контрастное вещество очагов на Т1-взвешенных изображениях (Т1-ВИ) оказалось на 94% меньше при лечении окрелизумабом, чем при терапии ИФНβ (p<0,0001) [10]. Статус NEDA (**N**o **E**vidence of **D**isease **A**ctivity), при котором нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования РС, за двухлетний период достигнут у 48% пациентов в группе окрелизумаба, что существенно выше, чем в группе ИФНβ (25–29%).

При ППРС окрелизумаб достоверно замедлял прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS на 24% по сравнению с плацебо [11]. Общий объем очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) при ППРС увеличился на 7,4% в группе плацебо, тогда как в группе окрелизумаба он уменьшился на 3,4% (p<0,001). Менее выраженной была атрофия головного и спинного мозга (0,90% в группе окрелизумаба и 1,09% в группе плацебо; p=0,02) [11]. Таким образом, окрелизумаб является первым и пока единственным препаратом для патогенетического лечения ППРС.

Учитывая эти данные, окрелизумаб может быть рекомендован при лечении практически всех форм течения РС (за исключением ВПРС без обострений), но наиболее активно его назначают больным с ППРС, высокоактивным РСО (т. е. при частых обострениях), а также при ВПРС с обострениями при неэффективности высокодозного ИФНβ (препарат первой линии терапии при этом типе течения РС) [12].

На кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и в Юсуповской больнице («Нейро-клиника») окрелизумаб применяется в патогенетическом лечении РС в течение нескольких лет.

Цель исследования – анализ применения препарата в условиях повседневной неврологической практики у 32 больных с разными типами течения РС.

Пациенты и методы. Курс окрелизумаба (Окревус, Рош, Швейцария) получили 32 пациента с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г. [13]. Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Среди них было 16 (50%) женщин (в группе ППРС было больше муж-

Таблица 1. *Клинико-демографические характеристики 32 больных РС до начала терапии окрелизумабом*

Показатель	ППРС (n=12)	Тип течения РС высокоактивный РРС (n=12)	ВПРС с обострениями (n=8)
Женщины, n (%)	5 (42)	6 (50)	5 (62,5)
Возраст, годы*	49,1 (29–58)	28,5 (19–48)	39,3 (28–58)
Длительность РС, годы*	6,2 (3–10)	1,8 (0,5–2)	7,7 (6–13)
Число обострений, n*	0	3,6 (2–5)	5,7 (3–10)
EDSS, баллы*	3,6 (2,5–5,5)	3,7 (3,0–5,0)	4,6 (3,5–5,5)

*Представлены среднее значение и разброс показателей.

чин), возраст больных составлял от 19 до 58 лет (в среднем 38,8 года, самые старшие пациенты были в группе ППРС, а самые молодые – в группе высокоактивного РС), длительность РС колебалась от 6 мес до 13 лет (в группе высокоактивного РС она составляла менее 2 лет, а в группе ВПРС – более 6 лет). Число обострений при РСО до начала лечения варьировало от 2 до 10, при этом при высокоактивном РС у всех пациентов было более 2 обострений за 6–12 мес наблюдения. По тяжести РС (показатели EDSS [14]) пациенты были близки, наиболее тяжелыми были пациенты с ВПРС.

У 12 пациентов имелся ППРС длительностью в среднем 6,2 года. Этот тип течения характеризуется постепенным неуклонным прогрессированием инвалидизации с самого начала заболевания, возможно, с эпизодами более активного нарастания тяжести, которое иногда обозначают как обострение при ППРС, но без ремиссий [15, 16], в соответствии с критериями МакДональда 2017 г. [13]. У таких пациентов инвалидизация происходит быстрее, чем у больных РРС, наиболее выражены медико-социальные проблемы и ухудшение качества жизни [16, 17]. У 12 больных, включенных в данное исследование, чуть более чем за 6 лет течения РС тяжесть состояния по шкале EDSS увеличилась в среднем до 3,6 балла, т. е. неуклонно нарастала в среднем на 0,5–1,0 балл в год.

В 12 случаях наблюдалось высокоактивное течение РС. У всех этих пациентов с РРС было 2 и более тяжелых обострения, приведших к нарастанию неврологического дефицита на ⩾1 балл по шкале EDSS, при активных изменениях на МРТ. В таких случаях рекомендуется сразу начинать лечение ПИТРС второй линии, в том числе окрелизумабом [18, 19].

ВПРС с обострениями страдали 8 больных. При этом типе течения период с обострениями и ремиссиями (РРС) сменяется неуклонным нарастанием тяжести состояния с обострениями (ВПРС с обострениями). Согласно международным и российским рекомендациям, окрелизумаб в таких случаях назначают как препарат второй линии при неэффективности высокодозного ИФНβ [12, 19]. Все эти пациенты ранее в течение 2–12 лет получали лечение высокодозным ИФНβ, на фоне которого сохранялись обострения и прогрессирование EDSS, что было расценено как неоптимальный ответ на терапию [20]. Им проводили эскалацию терапии и назначали окрелизумаб как ПИТРС второй линии.

Курс окрелизумаба составляет 600 мг каждые 6 мес в виде внутривенных (в/в) инфузий. Начальную дозу препарата вводили в виде двух отдельных в/в инфузий: 1-я инфузия – 300 мг, через 2 нед – еще 300 мг. Следующую дозу вводили через 6 мес после 1-й инфузии начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. В нашем исследовании более 50% пациентов получили два курса окрелизумаба. До начала курса проводили: 1) клиническое обследование, включавшее подробный сбор анамнеза, полный неврологический осмотр; 2) клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой; 3) биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, печеночных ферментов; 4) анализ на гепатит В, С, ВИЧ; 5) обзорную рентгенографию органов грудной клетки (для исключения туберкулеза) и диаскинтест; 6) тест на беременность у женщин детородного возраста; 7) МРТ головного мозга не менее чем за 3 мес до начала терапии; 8) онкологический скрининг, согласно возрастным и половым рекомендациям. Перед каждой инфузией повторно выполняли развернутый клинический и биохимический анализы крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатит В и С), скрининг на туберкулез (1 раз в год).

Препарат назначали с учетом показаний и противопоказаний, согласно инструкции [21]. Окрелизумаб вводили с помощью инфузомата, медленно, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения инфузионных реакций, с последующим наблюдением не менее 1 ч после завершения инфузии. Перед каждым введением окрелизумаба проводили премедикацию метилпреднизолоном 100 мг в/в за 30 мин и антигистаминным препаратом (дифенгидрамин или цетиризин) за 30–60 мин до каждой инфузии. В случае клинической необходимости дополняли премедикацию антипиретиком (ацетаминофен или парацетамол) примерно за 30–60 мин до каждой инфузии окрелизумаба. Осуществляли контроль артериального давления, поскольку на фоне терапии окрелизумабом возможно его снижение.

В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфузионные реакции (ИР) различной степени тяжести, развитие которых может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы ИР могут развиться во время любой инфузии, но наиболее часто они возникают в течение 24 ч после первого введения окрелизумаба [10, 11]. ИР могут проявляться в виде зуда, сыпи, крапивницы, эритемы, раздражения горла, боли в ротоглотке, одышки, отека глотки или гортани, приливов, снижения артериального давления, повышения температуры тела, повышенной утомляемости, головной боли, головокружения, тошноты и тахикардии. На момент подготовки публикации половина больных получили два и более введений препарата. Ни в одном случае не отмечено развития ИР.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с ППРС наблюдалась стабилизация показателя EDSS, а у 6 (50%) – даже его небольшое снижение на 0,5–1,0 балл. Это может быть связано с компенсацией имевшихся симптомов на фоне курса патогенетического лечения. В исследовании III фазы, включавшем пациентов с ППРС, улучшение ряда показателей неврологического статуса выявлено в 20% случаев, наиболее часто у молодых пациентов с активным течением ППРС и наличием новых очагов по данным МРТ [22]. В нашем исследовании у 8 (66,7%) из 12 больных ППРС за 6 мес до начала лечения отмечено существенное нарастание тяжести состояния, а у 5 из 12 (41,7%) при МРТ выявлены новые очаги в головном или спинном мозге на Т2-ВИ. На рис. 1 представлены кривые изменения показателя EDSS (за 6 мес до начала лечения, на момент проведения 1-й инфузии окрелизумаба и через 6 и 12 мес после нее). Как видно на рисунке, ни у одного из получавших лечение пациентов в последующие 6–12 мес не выявлено нарастания балла по EDSS. По данным этого исследования, конечно, нельзя утверждать, что прогрессирование ППРС прекратилось, но темпы инвалидизации отчетливо снизились.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

***Пациент А.**, 46 лет, страдает РС на протяжении 10 лет. Начало заболевания с шаткости при ходьбе, через 2 года из-за*

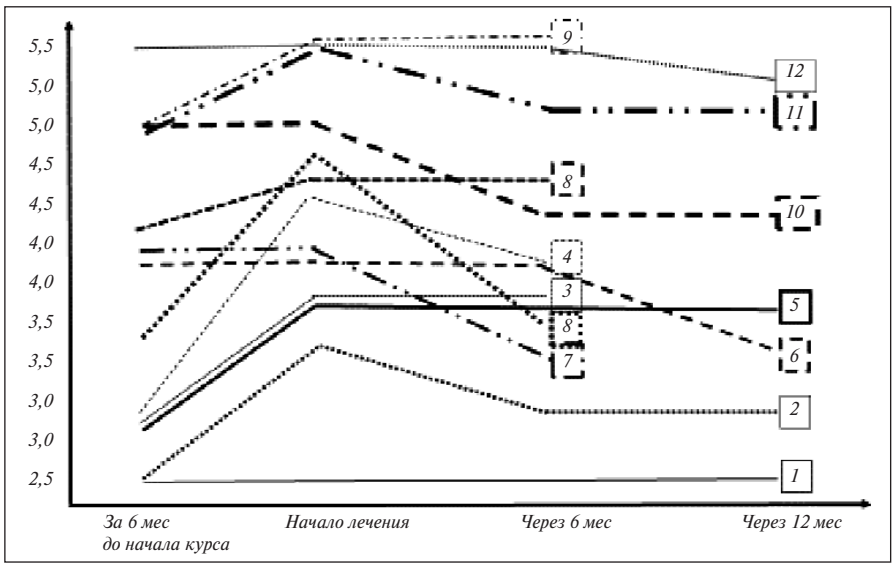


Рис. 1. *Динамика показателя EDSS у 12 больных с ППРС, получивших лечение окрелизумабом: за 6 мес до начала лечения, на момент 1-й инфузии, через 6 и 12 мес*

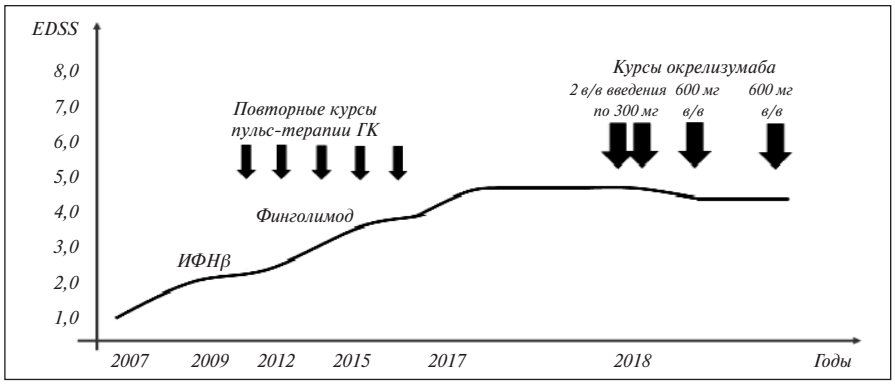


Рис. 2. *Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациента А., 46 лет, с ППРС*

нарастания нарушений походки проведена МРТ головного мозга, при которой выявлены множественные очаги повышенной интенсивности на Т2-ВИ перивентрикулярно и в мозолистом теле, без накопления контрастного вещества. Получал высокодозный ИФНβ, на фоне лечения продолжала нарастать слабость в ногах. Четких обострений и ремиссий не было. В 2012 г. в связи с неэффективностью ИФНβ был отменен и начата терапия финголимодом, который пациент получал на протяжении года без существенных изменений в темпах нарастания слабости в ногах и пошатывания при ходьбе. При этом неоднократно в разных стационарах, несмотря на диагноз ППРС, проводились курсы пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК, метилпреднизолон и дексаметазон) также без существенного улучшения состояния. В 2017 г. обратился в Юсуповскую больницу, где при проведении дообследования выявлены олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости, изменения зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, исключены другие причины прогрессирующего поражения ЦНС. При осмотре в клинической картине преобладал нижний спастический парапарез с высоким мышечным тонусом и патологическими стопными знаками, также в координаторных пробах отмечены интенция и дисметрия с двух сторон, больше справа, в позе Ромберга – пошатывание во все стороны, депрессия. При повторном осмотре через 6 мес отмечено нарастание слабости в ногах и появление слабости в левой руке, задержки мочеиспускания, EDSS – 5,0 баллов. При МРТ определялся новый очаг на Т2-ВИ в грудном отделе спинного мозга. Было принято решение о назначении окрелизумаба. В настоящее время проведено уже три курса введения препарата, после первого курса показатель EDSS незначительно снизился (до 4,5 балла), регрессировала слабость в руке, отмечается стабилизация EDSS (рис. 2). При комплексном обследовании НЯ не выявлено, сохраняется снижение уровня CD19+ клеток в крови.

При высокоактивном РС у больных в среднем за 1,8 года течения РРС возникло от 2 до 5 обострений (в среднем 3,6), что привело к развитию инвалидизации от 3 до 5 баллов (в среднем 3,7 балла по EDSS). Активное течение РС проявлялось и на МРТ в виде большого количества новых очагов на Т2-ВИ и активных (накапливающих контрастное вещество) очагов на Т1-ВИ. Этим пациентам сразу была начата терапия второй линии ПИТРС – окрелизумабом. У 1 пациента после первого введения 300 мг препарата отмечено усиление слабости в левой ноге. При проведении повторной МРТ выявлен очаг в спинном мозге, активно накапливающий контрастное вещество на Т1-ВИ. После пульс-терапии метилпреднизолоном слабость в ноге регрессировала.

Таблица 2. *Течение РС с обострениями (высокоактивный РРС и ВПРС с обострениями) у пациентов на фоне терапии окрелизумабом*

Показатель	Тип течения РС	
	высокоактивный РРС	ВПРС с обострениями
Число больных, n	12	12
Проведено не менее 2 курсов, n (%)	6 (50)	3 (37,5)
Число обострений, n	1*	0
Прогрессирование по EDSS, n	0	0
Снижение балла EDSS (⩾0,5), n (%)	12 (100)	6 (75)

*Продолженное обострение, не прекратившееся после первого введения окрелизумаба, случай репортирован в Росздравнадзор.

Данный случай был репортирован в Росздравнадзор. В последующем ни у одного из леченных нами пациентов на протяжении 6–12 мес наблюдения не выявлено клинических и МРТ-проявлений активности РС, у всех пациентов наблюдалось снижение показателей EDSS на 0,5–2 балла, что указывает на достижение ремиссии (табл. 2). НЯ на фоне введения препарата не отмечено.

В качестве иллюстрации приводим еще одно клиническое наблюдение.

***Пациент Н.**, 24 лет, заболел остро в мае 2017 г., когда развился оптический неврит справа, с выраженной болью за глазом и снижением остроты зрения до 0,3. На фоне пульс-терапии ГК симптомы регрессировали. При МРТ выявлены множественные очаги повышенной интенсивности на Т2-ВИ. В сентябре 2017 г. – повторное обострение в виде неустойчивости и пошатывания при ходьбе. При МРТ выявлены новые очаги на Т2-ВИ и активный очаг, накапливающий контрастный препарат на Т1-ВИ. Проведена пульс-терапия ГК с положительным эффектом. Но в декабре 2017 г. возникли левосторонний гемипарез (больше в руке, по типу афферентного), онемение в левой руке с распространением на ногу и туловище, симптом Лермитта. При МРТ обнаружены новые очаги перивентрикулярно и очаг в шейном отделе спинного мозга, активно накапливающий контрастное вещество на Т1-ВИ. При дообследовании выявлены олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости, изменения зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, исключены другие причины поражения ЦНС. Несмотря на два курса ГК, симптомы сохранялись. При осмотре в январе 2018 г. выявлены горизонтальный мелкоразмашистый нистагм в обе стороны, межъядерная офтальмоплегия. Парез левой руки, более отчетливо в пробах на адиадохокинез, снижение мышечного тонуса больше слева, сухожильные и периостальные рефлексы с рук оживлены с двух сторон, с ног повышены, больше слева, брюшные рефлексы отсутствуют, симптом Бабинского слева. Парестезии в левой кисти. Симптом Лермитта. Снижение глубокой чувствительности на конечностях слева. Дисметрия в координаторных пробах слева. Дисфория, астения. EDSS – 3,5 балла. В январе 2018 г. при МРТ головного мозга определялось 9 очагов повышенной интенсивности на Т2-ВИ перивентрикулярно, в мозолистом теле, стволе мозга и мозжечке, а при МРТ спинного мозга – 2 очага в шейном отделе (рис. 3). Один очаг в головном мозге и новый очаг в спинном мозге накапливали контрастное вещество на Т1-ВИ. Учитывая высокоактивное течение РРС с тремя обострениями за 8 мес заболевания, принято решение о проведении курса терапии окрелизумабом: первое введение – в феврале, повторный курс – в августе. НЯ при введении препарата не отмечено. На этом фоне произошел существенный регресс симптоматики (EDSS 1,5 балла), в течение года наблюдения обострений не было.*

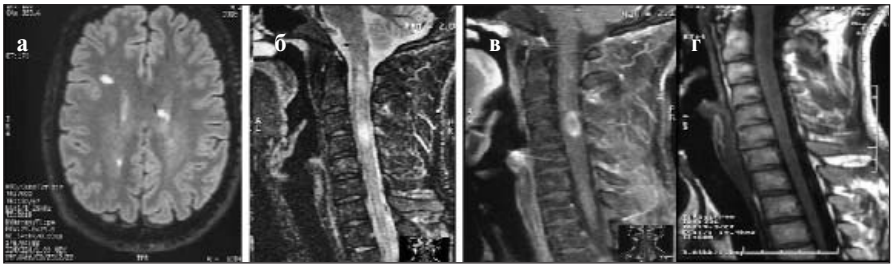


Рис. 3. *МРТ головного и спинного мозга пациента Н., 24 лет. Январь 2018 г.: на Т2-ВИ отмечаются несколько очагов перивентрикулярно (а), два очага в спинном мозге (б), один из которых активно накапливает парамагнитное контрастное вещество на Т1-ВИ (в). Август 2018 г.: накопления контрастного препарата очагом в спинном мозге не выявлено (г)*

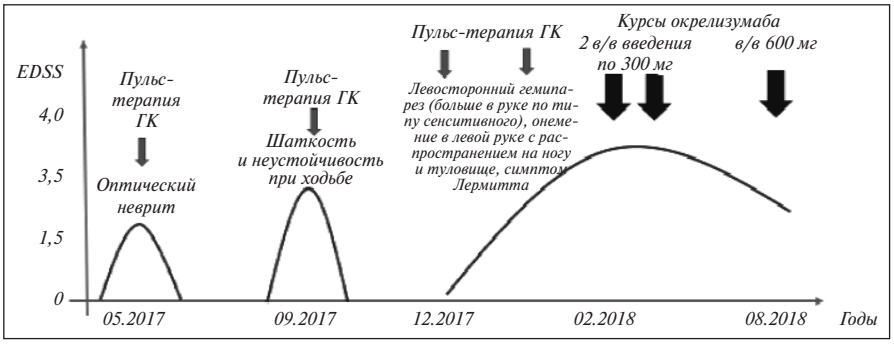


Рис. 4. *Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациента Н., 24 лет, с высокоактивным РС*

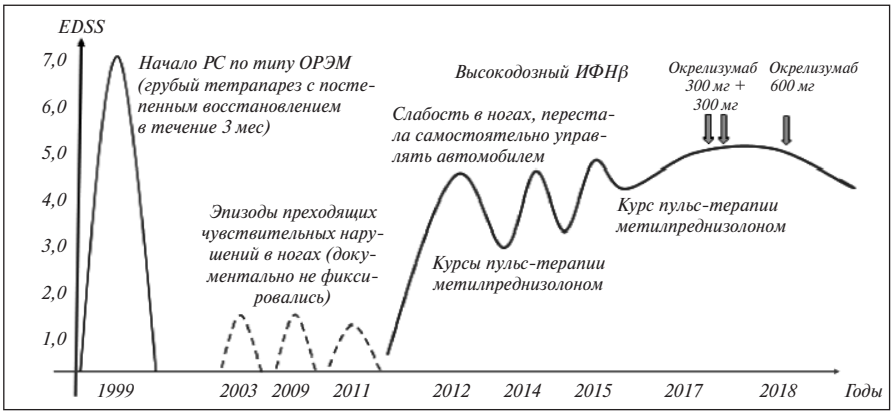


Рис. 5. *Динамика течения заболевания и показателя EDSS у пациентки Н., 41 года, с ВПРС с обострениями и недостаточной эффективностью курса терапии высокодозным ИФНβ*

На рис. 4 представлена динамика состояния пациента. Своевременное назначение высокоэффективного препарата МАТ второй линии позволило снизить аутоиммуно-воспалительную активность заболевания. При повторном проведении МРТ в августе 2018 г. новых или активных очагов в головном и

спинном мозге не выявлено. В феврале 2019 г. планируется повторное введение препарата.

Третья группа пациентов включала 8 больных (5 женщин) ВПРС с обострениями. У этих пациентов длительность РС составляла от 6 до 13 лет (в среднем 7,7 года), сохранялись обострения заболевания, несмотря на длительный курс лечения высокодозным ИФНβ. При этом отмечалось неуклонное нарастание тяжести состояния по EDSS вне обострений, что позволило диагностировать ВПРС с обострениями. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями единственным препаратом второй линии при данном типе течения РС является окрелизумаб [12, 19]. На фоне 6–12-месячного курса терапии этим препаратом ни в одном случае не отмечено обострения ВПРС, а у 6 (75%) из 8 пациентов балл по EDSS снизился, что, безусловно, можно расценить как очень позитивный результат при ВПРС (см. табл. 2).

Приводим следующее наблюдение.

***Пациентка Н.**, 41 года, заболела в 1999 г., начало заболевания тяжелое, по типу острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) с хорошим регрессом симптомов после курса пульс-терапии ГК. В 2003–2011 гг. пациентка неоднократно отмечала преходящие ухудшения состояния в виде нарастания слабости и координаторных нарушений, которые регрессировали самостоятельно. В 2012 г. – тяжелое обострение с двигательными нарушениями, после которого был проведен курс лечения высокодозным ИФНβ. Несмотря на терапию ПИТРС, в 2014 и 2015 гг. возникали повторные обострения. Слабость в ногах стала нарастать и между обострениями. Последний курс пульс-терапии ГК – в конце 2017 г., наблюдался умеренный эффект, показатель EDSS сохранялся на уровне 5 баллов. Учитывая недостаточную эффективность ИФНβ, проведена эксалация терапии ПИТРС, в качестве ПИТРС второй линии назначен окрелизумаб. Проведено два курса лечения этим препаратом, за 10 мес наблюдения обострений не было, отмечается улучшение состояния со снижением показателя EDSS до 4 баллов. На рис. 5 показана динамика состояния этой пациентки.*

Заключение. Таким образом, показаниями для проведения курса МАТ препаратом окрелизумаб является диагноз ППРС, высокоактивного РРС или ВПРС с обострениями. При всех этих вариантах течения РС отмечается позитивная клиническая динамика на фоне снижения активности патологического процесса, отсутствия обострений, стабилизации, а в некоторых случаях и уменьшения степени инвалидизации. При ППРС окрелизумаб – пока единственный ПИТРС [12]. На основании подгруппового анализа данных клинического исследования показано, что препарат может обладать максимальной эффективностью у тех пациентов с ППРС, которые имели признаки активности (клинически в виде обострений или по данным МРТ), а также были моложе 45 лет [23]. Также этот препарат пока является единственным методом эскалации терапии при ВПРС с обострениями, т. е. при неэффективности ИФНβ [12]. При высокоактивном течении РС окрелизумаб – один из препаратов первого выбора наряду с другими МАТ.

Препарат имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Наиболее частыми НЯ при лечении окрелизумабом являются ИР, число которых в клинических исследованиях было максимальным во время 1-й инфузии начальной дозы окрелизумаба (27,5%) и снижалось до <10% на момент введения 4-й дозы [10, 11]. Большинство инфузионных реакций в исследованиях III фазы были легкой или умеренной степени тяжести. В нашей группе у 32 пациентов не отмечено ни одного случая НЯ в виде ИР. На фоне анти-В-клеточной терапии в исследованиях II и III фаз с участием большого количества пациентов [10, 11] не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций. Особо обсуждается вопрос о повышении риска онкологических заболеваний при лечении окрелизумабом. При объединении данных трех исследований III фазы оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6 пациенток в группе окрелизумаба [10, 11], хотя эти показатели не выходили за рамки ожидаемых, по данным эпидемиологических исследований при РС [24]. У наших 32 пациентов в течение 6–12 мес не выявлено ни одного подобного случая, что не исключает необходимость тщательного контроля в последующем. При этом окрелизумаб удобен в применении – в/в раз в 6 месяцев. Активное внедрение окрелизумаба в повседневную практику неврологов позволит существенно повысить качество лечения пациентов с разными типами течения РС, что имеет большое медико-социальное значение, особенно при активном течении РС у молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:140-74. doi: 10.1159/000082102
2. Klein C, Lammens A, Schafer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb;5(1):22-33. doi: 10.4161/mabs.22771. Epub 2012 Dec 4.
3. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
4. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jan;10(1):51-66. doi: 10.1177/1756285616666741. Epub 2016 Sep 2.
5. Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 7;85(1):18-28. doi: 10.1212/WNL.0000000000001587. Epub 2015 Apr 17.
6. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.
7. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Возможные дополнительные механизмы действия окрелизумаба при рассеянном склерозе (на примере клинического случая). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(2):116-20. [Boiko OV, Khoroshilova II, Petrov SV, et al. Possible additional mechanisms of action of ocrelizumab in multiple sclerosis (on the example of a clinical case). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(2):116-20. (In Russ.)].
8. Gingele S, Jacobus TL, Konen FF, et al. Ocrelizumab depletes CD20? T cells in multiple sclerosis patients. *Cells*. 2018 Dec 28;8(1). pii: E12. doi: 10.3390/cells8010012.
9. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol. 2014;72 Suppl 1: 1-5. doi: 10.1159/000367614. Epub 2014 Sep 26.
10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.

11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3): 209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
12. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17) 30470-2. Epub 2017 Dec 21.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11): 1444-52.
15. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al.The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):584-94. Epub 2006 Jan 9.
16. Попова ЕВ, Брюхов ВВ, Бойко АН, Кротенкова МВ. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(2):42-6. [Popova EV, Bryukhov VV, Boiko AN, Krotenkova MV. Primary-progressive multiple sclerosis as atypical demyelinating process. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(2):42-6. (In Russ.)].
17. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(2):40-6. [Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, et al. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: medical and sociological research involving patients and neurologists. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; (2):40-6. (In Russ.)] .
18. Soerensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO. 0000000000000096.
19. 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;(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 psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; (2):92-106. (In Russ.)].
20. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;(8-2):44. [Criteria of treatment failure and the cancellation of PITRS of the first line and replace to second-line drugs. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;(8-2):44. (In Russ.)].
21. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS®). Ministry of health of the Russian Federation.] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=c1311926-a0fe-4493-ba2b-e2874b4190f7.
22. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018 Dec;24(14):1862-1870. doi: 10.1177/1352458518808189. Epub 2018 Nov 12.
23. Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23-25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
24. Hauser SL, Belachew S, Kappos L. Ocrelizumab in primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076.

Поступила 30.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ЗАО «РОШ-Москва». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Парфенов В.А.[1], Калимеева Е.Ю.[1], Герасимова О.Н.[2]
[1]Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Поликлиника №6 ЗАО «Медицинские услуги», Москва, Россия
[1]119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; [2]129329, Москва, ул. Кольская, 2

Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад

Ведение пациентов с острой болью в спине представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины.
***Цель** исследования – оценка ведения пациентов с острой и подострой болью в спине в 2007–2008 и 2017–2018 гг.*
***Пациенты и методы.** Представлен собственный опыт лечения 140 пациентов (средний возраст 50,7±17,6 года, 87 женщин и 53 мужчины) в настоящее время и 70 пациентов (средний возраст 46,5±15,0 лет, 40 женщин и 30 мужчин) 10 лет назад.*
***Результаты и обсуждение.** Наш опыт показывает высокую эффективность ведения пациентов с острой болью в спине на фоне информирования (образовательной беседы), персонализированного подхода (лечение сочетанных заболеваний и состояний) и применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако эти методы в настоящее время, как и 10 лет назад, не получили широкого распространения в общей клинической практике.*
***Заключение.** Для улучшения качества оказания медицинской помощи необходимы дополнительное образование и повышение квалификации врачей в области ведения пациентов с болью в спине.*

***Ключевые слова:** острая дорсалгия; подострая дорсалгия; дискогенная радикулопатия; школа при боли в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам.*
Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; **vladimirparfenov@mail.ru
***Для ссылки:** Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ, Герасимова ОН. Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):66–71.*

Management of patients with acute back pain now and 10 years ago

Parfenov V.A.[1], Kalimeeva E.Yu.[1], Gerasimova O.N.[2]
[1]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; [2]ZAO "Meditsinskie Uslugi" (Medical Services), Polyclinic Six, Moscow, Russia
[1]11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; [2]2, Kolskaya St., Moscow 129329

Management of patients with acute back pain is one of the urgent problems in modern medicine.
***Objective**: to assess the management of patients with acute and subacute back pain in 2007–2008 and 2017–2018.*
***Patients and methods**. The authors present their own experience in treating 140 patients (87 women and 53 men) (mean age, 50.7±17.6 years) at present and 70 patients (40 women and 30 men) (mean age, 46.5±15.0 years) 10 years ago.*
***Results and discussion.** The experience shows the high efficiency of managing patients with acute back pain during information sharing (an educational conversation), a personalized approach (treatment of concomitant diseases and conditions) and, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, these methods are not widely used in general clinical practice now, as 10 years ago.*
***Conclusion**. To improve the quality of medical care, the additional education and training of physicians are required for the management of patients with back pain.*

***Keywords:** acute dorsalgia; subacute dorsalgia; discogenic radiculopathy; back pain school; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.*
Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov; **vladimirparfenov@mail.ru
***For reference:** Parfenov VA, Kalimeeva EYu, Gerasimova ON. Management of patients with acute back pain now and 10 years ago. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(1):66–71.*
***DOI**: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71*

Боль в спине (дорсалгия) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. В России практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с болью, при этом в половине таких обращений присутствует жалоба на боль в спине [2]. Боль в нижней части спины наряду с большим депрессивным расстройством являлась одной из основных 10 причин нетрудоспособности в 188 странах мира в период с 1990 по 2013 г. [1]. Согласно нескольким опубликованным международным рекомендациям по ведению пациентов с поясничной болью, основанным на результатах большого числа рандомизированных исследований, у пациентов с острой болью в спине необходимо исключить ее специфические причины (опухоль, перелом, инфекционное поражение и др.), для этого в первую очередь проводят

анализ жалоб, анамнеза заболевания, краткое соматическое и неврологическое обследование [3–7]. Международные рекомендации разработаны в основном для ведения пациентов с болью в нижней части спины (люмбалгия), однако лечебная тактика существенно не меняется и при другой локализации боли (цервикалгия и торакалгия) [8]. У большинства пациентов с острой дорсалгией выявляются неспецифическая (скелетно-мышечная) боль (90–99%) и/или дискогенная радикулопатия (1–5%). При этом нет необходимости в каких-либо дополнительных инструментальных или лабораторных методах обследования, применяемых лишь при подозрении на специфическую природу боли [2, 3, 7].

Роль остеохондроза как дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника в генезе боли в спине значительно переоценивается в нашей стране, что не соответствует современным представлениям. Выявляемые остеофиты, протрузии и небольшие грыжи дисков, грыжи Шморля, с которыми ошибочно связывают появление болевого синдрома, на самом деле практически всегда являются «случайными находками» при проведении дополнительных обследований и не имеют отношения к обострению дорсалгии.

При неспецифической боли в спине (НБС) пациент должен быть проинформирован о доброкачественном характере заболевания и благоприятном прогнозе, необходимости сохранять умеренную двигательную активность и исключать избыточные физические и статические нагрузки. Медикаментозная терапия НБС в соответствии с международными рекомендациями включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапевтических дозах и относительно коротким курсом [3–7].

К сожалению, рекомендованные методы ведения пациентов с острой и подострой болью в спине не используются широко в общей клинической практике, что отражает собственный опыт ведения пациентов в настоящее время и 10 лет назад.

Цель исследования – оценка ведения пациентов с острой и подострой болью в спине в 2007–2008 и в 2017–2018 гг.

Пациенты и методы. В 2007–2008 гг. под нашим наблюдением находились 70 пациентов (40 женщин и 30 мужчин) в возрасте от 22 до 79 лет (в среднем 46,5±15,0 лет) с жалобами на острую боль в спине [9]. Все пациенты обратились за консультацией к неврологу в поликлинику № 2 «Медицинские услуги» г. Москвы. На основании соматического и неврологического обследования, использования (у части пациентов) дополнительных методов исследования: магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгеновской компьютерной томографии (КТ), рентгенографии позвоночника был исключен специфический характер боли. Радикулопатия выявлена у 10 (14,3%) пациентов. В качестве НПВП применяли мелоксикам (Мовалис®). Более половины пациентов (51,4%) принимали препарат внутрь в дозе 15 мг/сут, остальные (48,6%) получали его в течение 3–5 дней в виде внутримышечных (в/м) инъекций (15 мг/сут), а затем принимали внутрь по 15 мг/сут. При риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к терапии добавляли ингибитор протонной помпы (ИПП). При дискогенной радикулопатии пациентам дополнительно назначали габапентин. Многие пациенты (почти 80%) принимали миорелаксанты (преимущественно толперизон), часть пациентов (5,2%) из-за выраженной тревожности использовали аксиолитики.

В 2017–2018 гг. мы наблюдали 140 пациентов (87 женщин и 53 мужчины) с болью в спине длительностью до 60 дней (в среднем 11,9±1,0 день), средний возраст которых составил 50,7±17,6 года (17–86 лет) [10]. Исследование проведено в том же лечебном учреждении. Специфический характер боли исключался по результатам расспроса, соматического и неврологического осмотра и у части пациентов (27,1%) после проведения МРТ или КТ позвоночника, лабораторных обследований. У 127 (91%) пациентов была установлена НБС, у 13 (9%) – дискогенная радикулопатия. Использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ) боли, шкалу Роланда–Морриса (ШРМ) для оценки ограничения функциональной активности в начале и в конце наблюдения. Все пациенты получали в качестве НПВП мелоксикам (Мовалис®). Более половины из них (51%) получали препарат по 15 мг/сут внутрь, 49 (35%) – в виде в/м инъекций по 15 мг/сут в течение 3–5 дней, а затем – по 15 мг/сут внутрь, 20 (14%) пациентам назначали Мовалис® только в/м по 15 мг/сут. Многие (77,9%) пациенты принимали миорелаксанты (преимущественно толперизон). При дискогенной радикулопатии в ряде случаев использовался прегабалин (75–150 мг/сут). Части (10,7%) пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами назначали антидепрессанты (амитриптилин) или анксиолитики. У 20,7% пациентов с заболеваниями ЖКТ для профилактики возможных осложнений применяли ИПП.

В период наблюдения все пациенты были проинформированы о доброкачественном характере и благоприятном прогнозе заболевания. Пациентам были рекомендованы отказ от длительного постельного режима или избыточного ограничения физической активности, при возможности продолжение профессиональной, социальной и бытовой деятельности. Всем пациентам были вручены информационные листы с рекомендациями избегать неадекватных физических нагрузок и неудобных статических поз. У пациентов не использовали методы физиотерапии, массаж, мануальную терапию, рефлексотерапию.

Результаты. У обследованных боль локализовалась преимущественно в поясничной области или в поясничной области и ноге, реже – в шее и еще реже – в грудной клетке. Данные исследований, проведенных в 2007–2008 и 2017–2018 гг., представлены на рис. 1.

К моменту включения в исследования длительность боли в 2007–2008 гг. составляла 8,1±6,0 дней, в 2017–2018 гг. – 11,92±1,04 дня (при дискогенной радикулопатии – 21,7±4,4 дня); интенсивность боли по ЦРШ в начале наблюдений была >6 баллов, а после лечения – уже <1 балла (рис. 2).

В результате лечения у всех пациентов уменьшилась или полностью регрессировала боль в спине, а также значительно возросла или полностью нормализовалась повседневная активность. Существенное снижение интенсивности боли и уменьшение связанной с ней инвалидизации отмечено не только при НБС, но и при дискогенной радикулопатии, при этом у пациентов с дискогенной радикулопатией интенсивность боли и инвалидизация были выше как исходно, так и в конце наблюдения.

Анализ данных анамнеза показал, что до настоящего наблюдения многие пациенты уже обращались к врачам, но, к сожалению, ни 10 лет назад, ни в настоящее время не получили информации о прогнозе заболевания, двигатель-

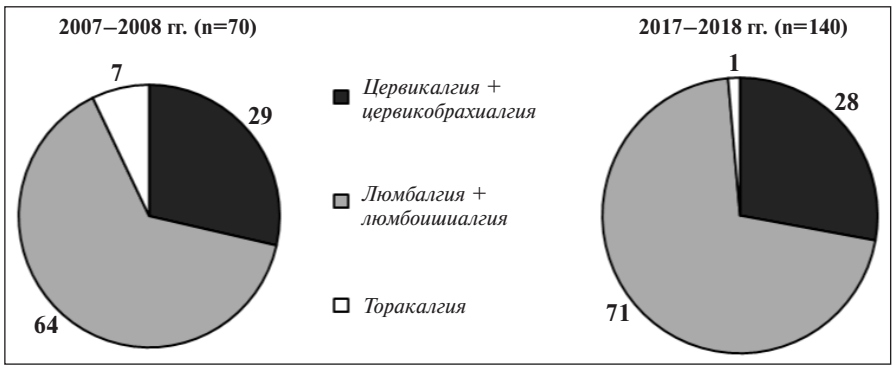


Рис. 1. *Локализация боли в спине (в %)*

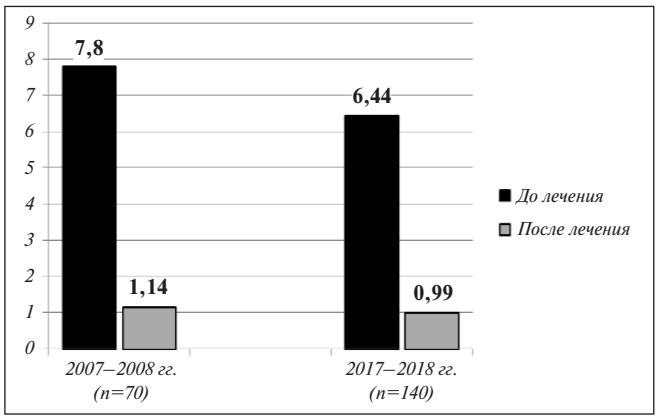


Рис. 2. *Интенсивность боли по ЦРШ (в баллах) до и после лечения у 210 пациентов с болью в спине во время наблюдения в 2007–2008 и 2017–2018 гг., различия достоверны (p<0,001)*

ной активности и т. п. Значительная часть пациентов до начала наблюдения уже получала НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак и др.), но такое лечение не дало существенного улучшения и сопровождалось нежелательными эффектами. Во многом это связано с тем, что пациенты с риском заболеваний ЖКТ в комбинации с НПВП не использовали ИПП.

Таблица 1. *Сочетанные заболевания у пациентов с дорсалгией (в %)*

Заболевание	2007–2008 гг. (n=70)	2017–2018 гг. (n=140)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка или другие заболевания ЖКТ в анамнезе	12,9	16,4
АГ	21,4	12,1
Перенесенный инсульт или ИМ либо ИБС в анамнезе	12,9	3,6
Онкологические заболевания в анамнезе	4,3	2,9
Наличие одного или нескольких сопутствующих хронических заболеваний у пациентов 50 лет и старше	74,2	77,9

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

У многих пациентов (преимущественно пожилого возраста) имелись сочетанные хронические заболевания (табл. 1).

Сравнение разных методов введения мелоксикама (таблетки; в/м инъекции + таблетки; в/м инъекции) в обоих наблюдениях не показало достоверных различий: при всех формах назначения отмечались существенное снижение боли по ЦРШ и улучшение качества жизни по ШРМ (табл. 2).

За время наблюдения только у 3 из 210 пациентов отмечена боль в животе или вздутие, что лишь в 1 случае послужило причиной прекращения лечения, при этом интенсивность боли в спине также существенно снизилась.

Обсуждение. Результаты наших исследований показывают благоприятное течение острой и подострой НБС при адекватном ведении пациентов [9, 10], что согласуется с данными других авторов [11]. Установлена высокая эффективность лечения – быстрое купирование острой и подострой НБС и связанной с ней инвалидизации, оцениваемой по ШРМ. Хотя применение НПВП при дискогенной радикулопатии не имеет высокого уровня доказательности, у небольшой группы наших пациентов с признаками компрессии спинномозгового корешка также наблюдался хороший эффект терапии [3–7]. В данном случае успех лечения, вероятно, связан с тем, что, помимо дискогенной радикулопатии, у этих пациентов имелись признаки скелетно-мышечной боли, в отношении которой и были эффективны НПВП.

Одно из ведущих направлений терапии НБС и дискогенной радикулопатии – информирование пациентов о доброкачественном характере и наиболее вероятном благоприятном исходе заболевания, нецелесообразности длительного постельного режима, желательном сохранении двигательной активности и при возможности продолжении работы [3–7]. Такие краткие сведения и советы считаются достаточными при лечении острой и подострой дорсалгии.

Значительная часть пациентов с НБС имеют неверные представления о природе и прогнозе заболевания [12–14]. В качестве примера приводим результаты анкетирования 85 пациентов (61 женщина и 24 мужчины) с неспецифической поясничной болью в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст 49,99±1,746 года), проведенного в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2014–2016 гг. Большинство пациентов (62,7%) ранее неоднократно получали амбулаторное или стационарное лечение в других учреждениях. Было установлено, что только 20% пациентов верно представляли себе причину боли, а остальные имели неправильные (38,8%) или не полностью правильные (41,2%) понятия. Значительная часть (65,9%) пациен-

Таблица 2. *Интенсивность боли по ЦРШ и ухудшение качества жизни по ШРМ в начале и в конце наблюдения у 140 пациентов с болью в спине при различных схемах назначения мелоксикама*

Форма введения	ЦРШ1	ЦРШ2	ШРМ1	ШРМ2
Таблетки	6,32±0,219	0,99±0,199	7,04±0,459	1,63±0,153
Инъекции	5,65±0,274	0,30±0,147	4,15±0,865	0,60±0,234
Инъекции + таблетки	6,94±0,252	1,29±0,314	7,47±0,598	1,51±0,163

Примечание. ЦРШ1, ШРМ1 – в начале наблюдения; ЦРШ2, ШРМ2 – в конце наблюдения.

тов полагали одной из основных причин боли в спине «защемление нерва» и/или «грыжу/повреждение диска». Около трети пациентов считали, что любая физическая нагрузка, в том числе работа по дому и ходьба, может способствовать ухудшению течения заболевания, увеличению размеров грыжи и защемлению нерва [12]. Подобную неосведомленность пациентов и ее роль в хронизации болевого синдрома отмечают и другие авторы [13, 14].

В работе Е.А. Черепанова и А.В. Гладкова [15] также продемонстрирована весьма невысокая осведомленность медицинских работников (48 студентов IV–V курсов медицинского института и 62 врача с опытом работы около 10 лет), которым предлагалось оценить 36 утверждений о боли в спине. В результате доля неправильных ответов у студентов составила в среднем 60% (от 36 до 83%), а у врачей – в среднем 63% (от 22 до 94%).

Согласно результатам исследований, при острой или подострой боли в спине простое информирование пациента лечащим врачом не уступает по эффективности обучению в «школе боли в спине» [16]. Такие более затратные мероприятия, как когнитивно-поведенческая терапия, обоснованы при хроническом течении болевого синдрома [17]. К сожалению, информирование пациентов в нашей стране, как в настоящее время, так и 10 лет назад, не используется широко в повседневной клинической практике. Ни один из включенных в наши исследования пациентов, который ранее обращался к другим специалистам, не получил подробной достоверной информации. Вместо этого пациентам зачастую назначали инструментальные обследования (рентгенография, КТ или МРТ позвоночника), хотя в настоящее время их проведение не рекомендуется при острой дорсалгии, если нет признаков «серьезного заболевания» [3–7]. Обнаруженные при обследовании грыжи дисков или другие признаки остеохондроза часто расценивали как причину болевого синдрома (даже при отсутствии клинических данных, указывающих на дискогенную радикулопатию). При выявлении дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, которые, по сути, являются нормой, пациенты акцентируют внимание на их необратимости, и, как следствие, происходит катастрофизация боли, что замедляет функциональное восстановление и отрицательно влияет на прогноз заболевания. У таких пациентов возрастает риск хронического течения дорсалгии. Мы использовали элементы «школы боли в спине», информируя пациентов о потенциально опасных позах и двигательных привычках, необходимости их избегания, что сопровождали иллюстративным материалом, хотя эти меры не имеют научных доказательств эффективности при острой боли в спине. По нашему мнению, добавление таких подробностей при общении с пациентом помогает в профилактике повторных обострений, которые способствуют формированию хронического варианта течения заболевания [13, 14].

Если пациент из-за интенсивной боли вынужден ограничивать свою подвижность, продолжительность постельного режима не должна превышать 2 дней. Нужно объяснить пациенту, что постельный режим при интенсивной боли помогает лишь на время уменьшить боль, не являясь методом лечения, а длительное избыточное ограничение двигательной активности ухудшает течение заболевания [3].

При острой дорсалгии не рекомендуется выполнение каких-либо специальных физических упражнений, так как в ряде случаев они могут вызвать ухудшение состояния. При стихании обострения также не следует использовать некоторые упражнения, способные спровоцировать усиление боли (значительные сгибания, разгибания или вращения туловищем). После регресса боли регулярные физические упражнения, плавание, пешие прогулки уменьшают вероятность ее рецидивов [18, 19].

При острой боли в спине не доказана эффективность таких методов, как физиотерапевтическое лечение, массаж, иглорефлексотерапия и мануальная терапия [3–7]. Однако эти методы остаются очень популярными как среди пациентов, так и среди врачей в нашей стране. Нередко пациенты, которым наряду с медикаментозной терапией (НПВП и миорелаксанты) назначали один или несколько из этих недоказанных методов, связывают выздоровление именно с таким лечением, а лекарственная терапия ими игнорируется и обесценивается. Дополнение лечения этими мероприятиями значительно повышает его стоимость, а иногда и длительность. В наблюдаемых нами группах пациентов положительный эффект был достигнут без использования этих методов. Следует отметить, что применение мануальной терапии может спровоцировать увеличение размеров грыжи межпозвоночного диска [20], а добавление массажа в острый период – усиление интенсивности болевого синдрома.

Международные рекомендации касаются преимущественно пациентов с люмбалгией ввиду большей распространенности именно этой локализации боли в спине. Однако врачебная тактика и ее эффективность существенно не меняются и при цервикалгии или торакалгии [8]. В наших наблюдениях положительный эффект лечения отмечался при боли во всех отделах спины [9, 10].

Более чем у трети пациентов лечение боли в спине начиналось с применения различных НПВП, но оно оказалось недостаточно эффективным и/или сопровождалось побочными явлениями, которые приводили к прекращению лечения до наступления положительного эффекта. Значительная часть пациентов была в возрасте 50 лет и старше, имела желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и другие заболевания, что повышало вероятность развития возможных нежелательных эффектов при использовании НПВП [21]. Однако в наблюдаемой группе пациентов на фоне применения Мовалиса® не отмечено ни одного серьезного побочного явления. Во многом это вызвано тем, что

подход к ведению пациентов был индивидуальным: при выявлении сочетанных заболеваний назначали адекватное лечение в комбинации с Мовалисом®.

В частности, все пациенты с высоким риском желудочно-кишечных осложнений получали также ИПП, а при существенном снижении боли прекращали прием НПВП, что приводило к сокращению курса терапии. В большинстве случаев длительность лечения составляла не более 2 нед, что также снижало риск осложнений. Примененная нами тактика соответствует рекомендациям по использованию НПВП при скелетно-мышечной боли [22]. Во всех случаях сердечно-сосудистых заболеваний проводился контроль артериального давления, пациент был проинформирован о необходимости продолжения регулярного приема антигипертензивных и других средств в комбинации с НПВП. При наличии депрессивных и/или тревожных расстройств, которые рассматриваются в качестве факторов, способствующих хроническому течению боли в спине, проводилась их коррекция.

В наших исследованиях применялись три возможные схемы терапии Мовалисом®: в/м инъекции; в/м инъекции + таблетки; таблетки. В настоящее время не доказано преимущество какой-либо из этих схем, но следует учитывать, что в/м введение препарата не снижает риск осложнений со стороны ЖКТ, при этом риск побочных эффектов при проведении инъекций повышается. Нами также не обнаружено преимуществ ни одной из форм введения – положительный результат был отмечен при всех вариантах. На наш взгляд, при выборе той или иной схемы применения Мовалиса® следует руководствоваться возможностью выполнения инъекций в амбулаторных условиях и особенностями пациента: часть пациентов имеют проблемы с глотанием, другие испытывают страх перед инъекциями или имеют устойчивые личные предпочтения. При назначении того или иного варианта необходимо информировать пациента о возможных рисках при различных формах применения препарата.

Безопасность мелоксикама отмечена во множестве крупных исследований. В большом сравнительном исследовании, объединившем данные более 9 тыс. пациентов, отмечена достоверно более низкая частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.) у получавших мелоксикам (Мовалис®) в сравнении с пациентами, получавшими диклофенак [23]. Метаанализ 28 клинических исследований (суммарно более 24 тыс. пациентов) продемонстрировал более низкое число тромбоэмболических осложнений по сравнению с диклофенаком и меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений по сравнению с диклофенаком, напроксеном и пироксикамом при использовании мелоксикама [24]. В более позднем обзоре Y.F. Chen и соавт. [25], посвященном анализу безопасности и эффективности применения мелоксикама (Мовалис®) у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом, при оценке объединенных данных также оказалось, что его эффективность была сопоставима с таковой неселективных НПВП, при этом частота желудочно-кишечных осложнений была на 70% ниже.

Заключение. В целом отмечена высокая эффективность ведения пациентов с острой и подострой дорсалгией на фоне информирования (образовательной беседы с элементами «школы боли в спине»), применения Мовалиса®, персонализированного подхода (коррекция сочетанных заболеваний и состояний). Отказ от методов физиотерапии, массажа, иглорефлексотерапии и мануальной терапии существенно снизил стоимость лечения. Установлена высокая эффективность и безопасность применения мелоксикама (Мовалис®) при лечении пациентов с острой и подострой дорсалгией. К сожалению, в настоящее время, как и 10 лет назад, информирование пациентов с болью в спине не осуществляется должным образом. Часто происхождение боли в спине связывают с грыжами или протрузиями дисков, что у части пациентов способствует катастрофизации боли и избыточному ограничению двигательной активности и, как следствие, ухудшению прогноза в отношении длительности обострения.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи необходимы дополнительное образование и повышение квалификации врачей в области ведения пациентов с болью в спине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995): 743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
2. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;(3):10-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegin AV. The results of the open multicenter study MERIDIAN to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10-4. (In Russ.)].
3. 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.
4. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (7):514-530.
5. 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.
6. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5
7. 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.
8. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017 Aug 14;358:j3221. doi: 10.1136/bmj.j3221
9. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3-4): 40-6. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Treatment for acute nonspecific back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology,*

Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2009;1(3-4): 40-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-54
10. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):36–41. [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):36–41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41
11. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337:a171. doi: 10.1136/bmj.a171.
12. Калимеева ЕЮ, Парфенов ВА. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины. Медицинский совет. 2016;9: 19-22. [Kalimeeva EY, Parfenov VA. Optimizing management of patients with low back pain. *Medical Council*. 2016;9:19-22. (In Russ.)].
13. Rainville J, Smeets RJ, Bendix T, et al. Fear-avoidance beliefs and pain avoidance in low back pain – translating research into clinical practice. *Spine J*. 2011 Sep;11(9):895-903. doi: 10.1016/j.spinee.2011.08.006. Epub 2011 Sep 9.
14. Urquhar DM, Bell RJ, Cicuttini FM, et al. Negative beliefs about low back pain are associated with high pain intensity and high level disability in community-based women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:148. doi: 10.1186/1471-2474-9-148
15. Черепанов ЕА, Гладков АВ. Распространенность заблуждений о болях в спине в медицинской среде. Травматология и ортопедия России. 2012;3(65):111–117. [Cherepanov EA, Gladkov AV. Distribution of Misbeliefs about back pain among medical staff. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012; 3(65):111–117. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2012-3-111-117
16. Poquet N, Lin CW, Heymans MW, et al. Back schools for acute and subacute non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 26;4:CD008325. doi: 10.1002/14651858.CD008325.pub2.
17.Van Hooff ML, Ter Avest W, Horsting PP, et al. A short, intensive cognitivebehavioral pain management program reduces health-care use in patients withchronic low back pain: two-year follow-up results of a prospective cohort. *Eur Spine J*. 2012 Jul;21(7):1257-64. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00586-011-2091-0.
18. Ojha HA, Wyrsta NJ, Davenport TE, et al. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016 Feb;46(2):56-70. doi: 10.2519/jospt.2016.6138. Epub 2016 Jan 11.
19. Vanti C, Andreatta S, Borghi S, et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2017 Dec 5:1-11. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730. [Epub ahead of print].
20. Hincapie CA, Cassidy JD, Cote P, et al. Chiropractic spinal manipulation and the risk for acute lumbar disc herniation: a belief elicitation study. *Eur Spine J*. 2018 Jul;27(7):1517-25. doi: 10.1007/s00586-017-5295-0. Epub 2017 Sep 18.
21. Ferrell B, Argoff CE, Epplin J, et al. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-146. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x.
22. 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
23. Hawkey C, Kahan A, Steinbrü ck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study SafetyAssessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
24. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15; 117(2):100-6.
25. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2008;12(11): 1–178. doi: 10.3310/hta12110. http://www.hta.ac.uk/project/1383.asp.

Поступила 10.01.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». 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.

Тютюмова Е.А., Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Джутова Э.Д.
Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции

Цель *исследования – оценка изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных в разные сроки восстановительного периода ишемического инсульта (ИИ).*
Пациенты и методы. *В исследование включено 73 пациента, перенесших ИИ. В зависимости от давности инсульта пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 41 пациент, у которого с момента развития инсульта прошло от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период); 2-я группа – 32 пациента с давностью инсульта от 7 до 12 мес (поздний восстановительный период). Кроме того, была выделена группа пациентов с повторным инсультом для оценки эффективности вторичной профилактики. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Все пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК).*
Проведен анализ данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза изучали агрегацию тромбоцитов с индукторами путем оптической агрегометрии, с помощью метода иммуноферментного анализа определяли концентрацию маркера воспаления миелопероксидазы, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) sICAM-1, sE-селектина.
Результаты и обсуждение. *У пациентов в восстановительном периоде инсульта выявлено усиление агрегации тромбоцитов с индукторами, причем у пациентов с повторным инсультом более выраженное по сравнению с пациентами с впервые возникшим ИИ. Это свидетельствует о вкладе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в прогрессирование и неблагоприятное течение заболевания и диктует необходимость контроля данных параметров для выбора оптимальных методов вторичной профилактики – замены АСК клопидогрелом или использования ее комбинации с дипиридамолом. Установлено усиление активности процессов хронического иммунного воспаления, ЭД, что может способствовать усугублению сосудисто-мозговой недостаточности и развитию острого нарушения мозгового кровообращения.*
Заключение. *В восстановительном периоде инсульта важен динамический контроль показателей гемостаза, маркеров иммунного воспаления и ЭД для оценки эффективности вторичной профилактики. Для успешной профилактики повторных инсультов необходимо назначение адекватной антитромбоцитарной терапии, а также препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, влияющих на процессы межклеточного взаимодействия (АСК, клопидогрел, статины), подавляющих оксидативный стресс, сопряженный с эндотелиальным воспалением (альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты).*

Ключевые слова: *ишемический инсульт; гемостаз; тромбоциты; эндотелиальная дисфункция; иммунное воспаление; оксидативный стресс; мексидол.*
Контакты: *Екатерина Алексеевна Тютюмова;* ***etutumova@mail.ru***
Для ссылки: *Тютюмова ЕА, Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Джутова ЭД. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):72–78.*

The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the ways of their correction

Tyutyumova E.A., Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Dzhutova E.D.
Department of Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Objective*: to assess changes in the vascular platelet component of hemostasis in patients in different recovery periods of ischemic stroke (IS).*
Patients and methods. *The investigation enrolled 73 patients with prior IS. According to the remoteness of stroke, the patients were divided into two groups: 1) 41 patients with a stroke remoteness of 1 to 6 months (an early recovery period); 2) 32 patients with that of 7 to 12 months (a late recovery period). In addition, a group of patients with recurrent stroke was identified to evaluate the efficiency of secondary prevention. A control group consisted of 30 healthy volunteers. All the patients took acetylsalicylic acid (ASA).*
Medical history data and laboratory and instrumental findings were analyzed. To assess the vascular platelet component of hemostasis, platelet aggregation with inductors was studied applying optical aggregometry; enzyme immunoassay was used to estimate the concentrations of the inflammatory marker myeloperoxidase and the endothelial dysfunction (ED) markers sICAM-1 and sE-selectin.
Results and discussion. *The patients were found to have enhanced platelet aggregation with inductors; moreover, this was more pronounced in the patients with recurrent stroke than in those with new-onset IS. This suggests that the vascular platelet component of hemostasis contributes to the progression of the disease and its unfavorable course and necessitates the monitoring of these parameters to choose optimal secondary*

prevention methods, such as replacement of ASA with clopidogrel or use of its combination with dipyridamol. The activity of chronic immune inflammation processes and ED was ascertained to be enhanced, which can contribute to the aggravation of cerebrovascular insufficiency and to the development of acute cerebrovascular accident.

Conclusion. *In the recovery period of stroke, the follow-up monitoring of hemostatic parameters and immune inflammatory and ED markers is of importance in evaluating the efficiency of secondary prevention. For the successful prevention of recurrent strokes, it is necessary to prescribe adequate antiplatelet therapy, as well as drugs that have anti-inflammatory properties, affect intercellular interaction processes (ASA, clopidogrel, and statins), and suppress oxidative stress associated with endothelial inflammation (alpha-lipoic acid and succinic acid preparations).*

Keywords: *ischemic stroke; hemostasis; platelets; endothelial dysfunction; immune inflammation; oxidative stress; mexidol.*
Contact*: Ekaterina Alekseevna Tyutyumova;* ***etutumova@mail.ru***
For reference: *Tyutyumova EA, Solovyeva EYu, Karneev AN, Dzhutova ED. The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the ways of their correction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):72–78.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-72-78*

Инсульт является одной из основных причин смертности и глубокой длительной инвалидизации населения. Изучение этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта – важная задача современной медицины. Среди нарушений мозгового кровообращения на ишемический инсульт (ИИ) приходится 75–80% случаев [1]. У пациентов, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, вероятность повторного инсульта возрастает в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [2].

В восстановительном периоде инсульта реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение двигательных функций, должны проводиться на фоне вторичной профилактики повторных острых сосудистых эпизодов. Одним из центральных звеньев патогенеза ИИ являются активизация гемостаза и эндотелиальная дисфункция (ЭД), вплоть до развития тромбоза или эмболии, причем атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения считаются непосредственной причиной более 60% ИИ [3].

В большинстве исследований описаны изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в острейшем и остром периодах ИИ, которые указывают на наличие стойкой гемостатической активизации, повышение уровня маркеров тромбообразования и ЭД, усиление спонтанной агрегации тромбоцитов [4–6]. Однако в литературе или крайне мало данных о динамике этих показателей в восстановительном периоде после инсульта, или они противоречивы [7].

В связи с этим представляется целесообразным мониторинг маркеров ЭД, иммунной воспалительной реакции, оксидативного стресса, а также функциональной активности тромбоцитов в восстановительном периоде инсульта для оценки и контроля эффективности терапии и оптимизации методов вторичной профилактики.

Цель исследования – выявление изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных в разные сроки восстановительного периода инсульта.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе кафедры неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова – в Центральной клинической больнице Святителя Алексия.

В исследование включено 103 пациента, 73 из которых перенесли атеротромботический ИИ. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые или повторно возникшим ИИ (атеротромботический патогенетический вариант) в восстановительном периоде (1–12 мес).

Критерии исключения: геморрагический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации, инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием, инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года, фибрилляция предсердий, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани, наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, острые инфекционные заболевания, возникшие менее чем за 4 нед до исследования, воспалительные заболевания суставов, внутренних органов, тромбозы глубоких вен, наследственные тромбофилии, интоксикация, пациенты после проведения тромболитической терапии и (или) эндоваскулярных методов лечения инсульта, пациенты с критическими стенозами брахиоцефальных артерий >70%.

Все пациенты, включенные в исследование, получали антитромбоцитарную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от давности инсульта: 1-я группа – 41 пациент с инсультом давностью от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период); 2-я группа – 32 пациента с давностью инсульта от 7 до 12 мес (поздний восстановительный период). Кроме того, была выделена группа из 33 пациентов с повторным инсультом как отражение недостаточно эффективной вторичной профилактики.

Анализировали данные анамнеза, соответствие критериям включения-исключения, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза исследовали агрегацию тромбоцитов с индукторами, концентрацию маркера воспаления миелопероксидазы (МПО), маркеров ЭД (молекулы межклеточной адгезии – sICAM-1, sE-селектин).

Изучение агрегации тромбоцитов проводили с помощью оптического агрегометра AggRAM (Helena) с использованием следующих индукторов: аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, ристомицина, арахидоновой кислоты. При оценке результатов учитывали референсные значения степени агрегации с указанными индукторами.

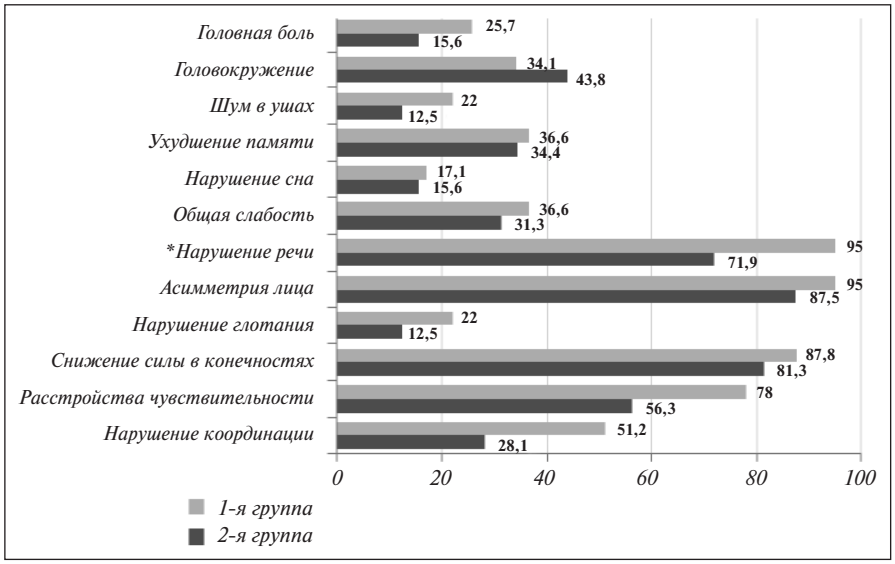


Рис. 1. *Частота различных субъективных симптомов (в %) у пациентов 1-й и 2-й групп. Здесь и на рис. 2: * – различие между 1-й и 2-й группами (p<0,05, критерий χ^2)*

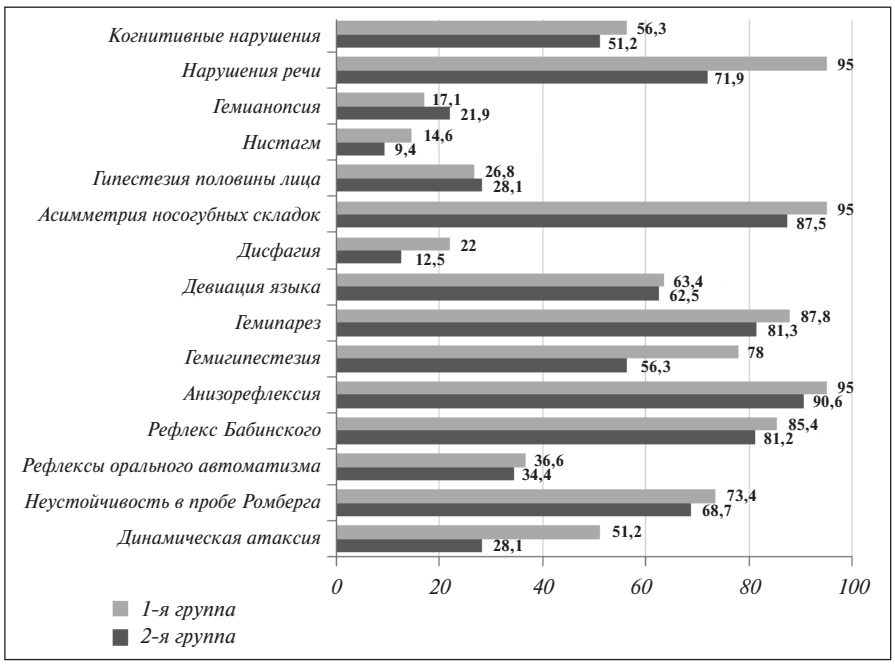


Рис. 2. *Частота различных неврологических симптомов (в %) у пациентов 1-й и 2-й групп*

Содержание МПО, sICAM-1, sE-селектина определяли методом иммуноферментного анализа с целью оценки уровня хронического иммунного воспаления, степени выраженности ЭД, эффективности лечебных мероприятий [8]. Так как не установлены четкие референсные границы содержания данных маркеров, полученные значения сравнивали с показателями группы контроля.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. Все полученные количественные данные были обработаны методами вариационной статистики. Для количественных параметров были определены: среднее значение, стандартное отклонение, ошибка среднего, медиана (Me), значения нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. В качестве критерия достоверности при сравнении двух выборок применялся непараметрический критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для сравнения качественных показателей и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 Пирсона. Достоверными считали значения при p<0,05.

Результаты и обсуждение. При анализе жалоб и неврологической симптоматики в группах пациентов, перенесших ИИ, достоверные различия обнаружены в отношении нарушений речи, которые чаще выявлялись в раннем восстановительном периоде по сравнению с поздним периодом (рис. 1, 2).

При сравнительном анализе степени постинсультной инвалидизации по модицифированной шкале Рэнкина у пациентов 1-й и 2-й групп большая степень функциональных нарушений наблюдалась в раннем восстановительном периоде, тогда как в позднем восстановительном периоде инсульта пациенты были более функционально независимы (рис. 3).

Достоверные различия в отношении нарушения речи, а также степени функциональных расстройств у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, по-видимому, связаны с усилением процессов нейропластичности головного мозга и постепенным частичным восстановлением двигательных функций, в том числе под влиянием лечения.

При анализе факторов риска оценивали степень отягощенности, сосудистой коморбидности. Достоверные различия выявлены в группах пациентов с впервые возникшим и повторным ИИ: достоверно чаще повторный инсульт развивался у пациентов, страдавших сахарным диабетом (СД; χ^2=3,75; p=0,05), что позволяет выделить их в группу повышенного риска повторного инсульта.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индукторами (табл. 1) выявлено усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в обеих группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта, что свидетельствует о повышении активности тромбоцитов, гемостатической активизации в восстановительном периоде. Увеличение активности тромбоцитов у пациентов в восстановительном периоде ИИ на фоне монотерапии АСК свидетельствует о неэффективности данной схемы лечения и требует усиления антитромботической терапии препарата-

ми, влияющими на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, – замены АСК на клопидогрел или добавления к АСК дипиридамола. Кроме того, обнаружено повышение уровня ристомицин-индуцированной агрегации у пациентов обеих групп, что указывает на наличие ЭД в восстановительном периоде инсульта. Выявлено повышение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов 2-й группы, что, вероятно, связано со снижением атромбогенной активности эндотелия кровеносных сосудов, т. е. с более выраженной ЭД в позднем восстановительном периоде (7–12 мес). Статистические показатели агрегации с арахидоновой кислотой на фоне приема АСК находились ниже референсных значений, однако у отдельных пациентов они превышали верхнюю границу нормы, что указывает на наличие резистентности к АСК и требует коррекции антитромботической терапии.

Для оценки активности иммунного воспаления у пациентов в восстановительном периоде инсульта определяли содержание в плазме крови МПО. Продемонстрировано достоверное повышение уровня МПО у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Увеличение уровня МПО свидетельствует об активизации нейтрофилов, иммунном воспалении, прогрессировании оксидативного стресса, что может способствовать росту и дестабилизации атеросклеротических бляшек, развитию ЭД и дальнейшей экспрессии различных провоспалительных и протромботических факторов.

При сравнении уровня МПО у пациентов 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявлено (рис. 4), что указывает на наличие именно хронического иммунного воспаления, отсутствие острого прогрессирования ишемии мозга.

Принимая во внимание одновременное увеличение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (т. е. активности тромбоцитов) и уровня МПО (показателя активизации нейтрофилов), можно предполагать усиление лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, их адгезией к поврежденному эндотелию с последующим нарастанием ЭД, гиперкоагуляции, усилением атеротромбоза.

Поскольку иммунное воспаление в патогенезе атеротромбоза и его осложнений (в том числе инсульта) связано с ЭД, определяли содержание в плазме крови ее маркеров: sICAM-1 и sE-селектина.

Содержание sICAM-1 было достоверно выше у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с группой контроля (табл. 3), что указывает на наличие ЭД у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Выявлены достоверные различия концентрации sICAM-1 у пациентов 1-й и 2-й групп: этот показатель был достоверно выше у пациентов 2-й группы с давностью инсульта 7–12 мес (p=0,0045; рис. 5).

Учитывая, что уровень sICAM-1 достоверно повышается при наличии СД и коррелирует со степенью его тяжести [9], был проведен анализ полученных данных с исключением пациентов с СД из групп сравнения. В результате выявленная закономерность сохранялась: уровень sICAM-1

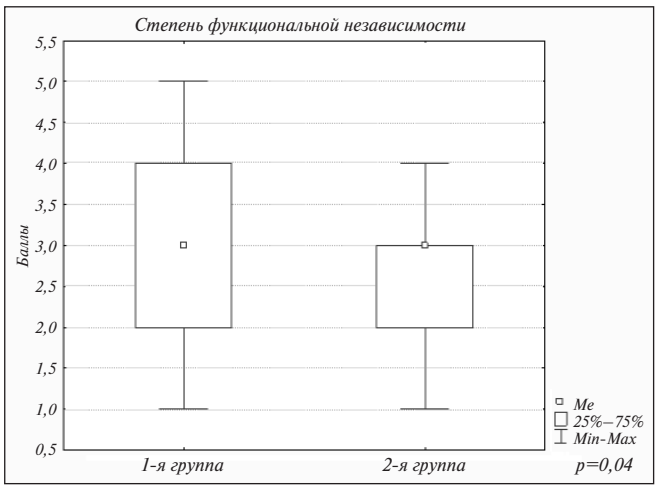


Рис. 3. *Степень функциональной независимости у пациентов 1-й и 2-й групп по модицифированной шкале Рэнкина*

Таблица 1. *Данные агрегации тромбоцитов с индукторами у пациентов 1-й и 2-й групп*

Показатель	1-я группа*	2-я группа*	Референсные значения, %
АДФ	85,6	81,7	50–80
Ристомицин	92,65	90,73	55–90
Коллаген	78,75	81,92	50–80
Арахидоновая кислота	26,6	23,8	40–70

*Me, % (здесь и в табл. 5).

Таблица 2. *Концентрация МПО у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе*

Показатель	Уровень МПО, нг/мл	p
Контрольная группа	Me=89 [LQ=30,7;UQ=103,9]	
Пациенты после инсульта	Me=544 [LQ=490;UQ=684,8]	<0,05

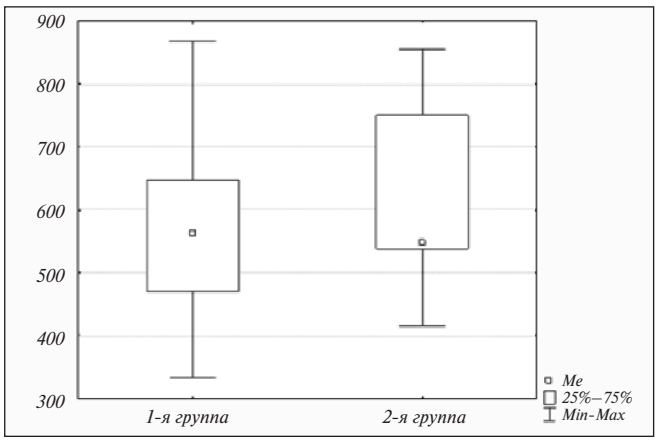


Рис. 4. *Уровень МПО (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп*

Таблица 3. *Концентрация sICAM-1 у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе*

Показатель	Уровень sICAM-1, нг/мл	p
Контрольная группа	Me=230,3 [LQ=129,9; UQ=297,4]	
Пациенты после инсульта	Me=3584,2 [LQ=2973,5;UQ=4353,7]	<0,05

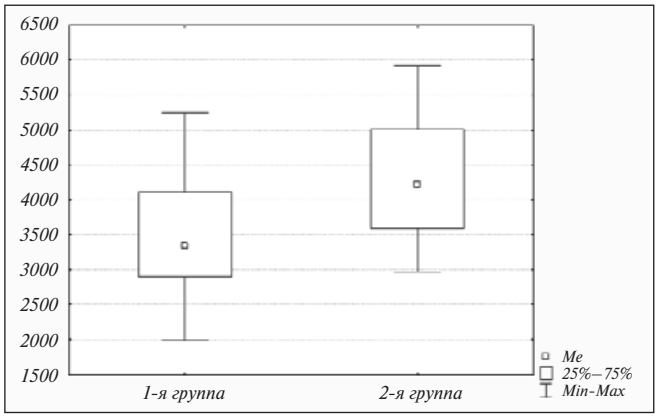


Рис. 5. *Уровень sICAM-1 (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп*

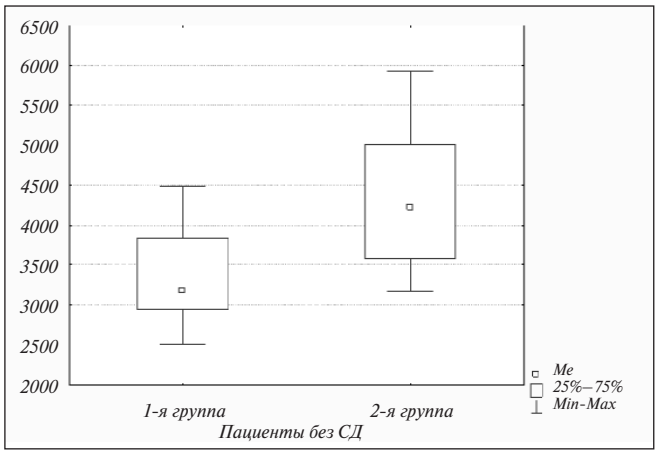


Рис. 6. *Уровень sICAM-1 (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп без СД*

Таблица 4. *Концентрация sE-селектина у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе*

Показатель	Уровень sE-селектин, нг/мл	p
Контрольная группа	Me=50,5 [LQ=17,5; UQ=88,1]	
Пациенты после инсульта	Me=24 [LQ=20,2; UQ=34,2]	<0,05

был достоверно повышен у пациентов с давностью ИИ 7–12 мес (p=0,002; рис. 6).

Мы не встретили в литературе данных, объясняющих повышение концентрации молекул межклеточной адгезии sICAM-1 в позднем восстановительном периоде инсульта. Как нам представляется, это связано с тем, что в острой фазе инсульта за счет напряжения противовоспалительного ответа происходит компенсация воспаления и ЭД [1]. Однако из-за продолжающейся активности воспалительных процессов в сосудистой стенке и истощения противовоспалительных механизмов эндотелиальное воспаление прогрессирует, что находит отражение в повышении уровня молекул адгезии (sICAM-1) в позднем восстановительном периоде после ИИ и может способствовать усугублению сосудисто-мозговой недостаточности и развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта могут быть отнесены к группе повышенного риска повторного инсульта.

При определении содержания sE-селектина не обнаружено ожидаемого его повышения параллельно с повышением уровня sICAM-1. Напротив, содержание sE-селектина оказалось достоверно ниже у пациентов после инсульта по сравнению с группой контроля (табл. 4). Подобные противоречивые данные приводят и другие авторы [10]. Так, у пациентов с СД 1-го типа выявлены достоверное повышение уровня sICAM-1 по сравнению с таковым в группе контроля и достоверно низкое содержание sE-селектина. Механизмы снижения уровня sE-селектина в восстановительном периоде инсульта требуют уточнения.

Значения агрегации тромбоцитов с индукторами в группе пациентов с повторным инсультом приведены в табл. 5. Показатель агрегации с АДФ у этих пациентов оказался выше, чем у пациентов с впервые возникшим ИИ (1-я и 2-я группы); показатели агрегации с ристомицином были выше референсных значений у пациентов 1-й и 2-й групп; при агрегации с коллагеном выявлено усиление агрегации тромбоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп, при этом медианное значение было выше в группе пациентов с повторным инсультом. У пациентов с впервые и повторно перенесенным ИИ достоверных различий в уровне МПО, sICAM-1 не выявлено.

Таким образом, у пациентов с повторным инсультом наблюдалось усиление агрегации тромбоцитов с индукторами, более выраженное, чем у пациентов с впервые перенесенным инсультом, что свидетельствует о вкладе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в прогрессирование и неблагоприятное течение заболевания и диктует необходимость контроля данных параметров для выбора оптимальных методов вторичной профилактики.

В настоящем исследовании получены данные, указывающие на сохраняющиеся нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде ИИ. Для снижения риска повторного инсульта путем коррекции ЭД, уменьшения активности тромбоцитов, нейтрофилов, оксидативного стресса, подавления хронического иммунного воспаления, межклеточных взаимодействий целесообразно применение лекарственных средств, направленных на ингибирование межклеточной адгезии, коррекцию ЭД, а также оказывающих противовоспалительное (АСК, клопидогрел, статины), антиоксидантное действие – альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты (мексидол).

Таблица 5. *Агрегация тромбоцитов с индукторами у пациентов с первым (1-я и 2-я группы) и повторным инсультом*

Индуктор	Впервые возникший инсульт*	Повторный инсульт*	Референсные значения, %
АДФ	83,85	93,7	50–80
Ристомицин	92,5	90,9	55–90
Коллаген	80,15	88,1	50–80

В основе антиоксидантного действия мексидола лежит подавление глутамат-индуцируемой нейротоксичности, аскорбат-зависимого (неферментативного) и НАДФН$_2$-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, в высоких концентрациях – способность связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [11]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ИИ в остром периоде выявлено повышение активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении мексидола по сравнению с плацебо [12]. Таким образом, антиоксидантный эффект мексидола реализуется за счет ингибирования процессов перекисного окисления липидов. С одной стороны, препарат активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, участвующих в образовании и расходовании перекисей липидов, а также активных форм кислорода [13].

Результаты опубликованного в 2016 г. исследования демонстрируют целесообразность применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД 2-го типа. Показано позитивное влияние мексидола на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное действие в виде уменьшения признаков ЭД. Отмечена высокая эффективность мексидола при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес: в начале лечения – инъекции внутривенно капельно по 1000 мг/сут в течение 15 дней, затем переход на таблетированную форму по 750 мг/сут на протяжении 5,5 мес [14].

Заключение. Таким образом, в восстановительном периоде инсульта необходим динамический контроль показателей гемостаза, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции для оценки эффективности мероприятий по вторичной профилактике. Принимая во внимание усиление агрегационной активности тромбоцитов на фоне терапии препаратами АСК, следует проводить коррекцию антитромбоцитарной терапии – замену АСК клопидогрелом или назначение ее комбинации с дипиридамолом. Активность процессов хронического иммунного воспаления и ЭД требует использования противовоспалительных, а также влияющих на процессы межклеточного взаимодействия препаратов (АСК, клопидогрел, статины), лекарственных средств для коррекции оксидативного стресса, сопряженного с эндотелиальным воспалением (альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты).

Необходим персонифицированный подход для определения риска развития повторных сосудистых эпизодов, анализа индивидуального ответа пациента на терапию с целью своевременной ее коррекции, проведения эффективной вторичной профилактики, улучшения прогноза заболевания и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина ЗА, Танашян ММ, Лагода ОВ. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз. 2009;(2):60-7. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Lagoda OV. Atherosclerosis and ischemic disorders of cerebral circulation. *Aterotromboz*. 2009;(2):60-7. (In Russ.)].
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
3. Суслина ЗА, Танашян ММ, Ионова ВГ. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медицинская книга; 2005. 248 с. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. *Ishemicheskii insul't: krov', sosudistaya stenka, antitrombotichesskaya terapiya* [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2005. 248 p.]
4. Смертина ЕГ, Прокопенко СВ, Ионова ВГ и др. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8(1-2):72-7. [Smertina EG, Prokopenko SV, Ionova VG, et al. The state of hemostatic system and endothelial function in different subtypes of ischemic stroke in acute and restorative periods. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2009;8(1-2):72-7. (In Russ.)].
5. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep;82(9):986-92. doi: 10.1136/jnnp.2010.230870. Epub 2011 Feb 4.
6. Fateh-Moghadam S, Htun P, Tomandl B, et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2007 Jun; 97(6):974-8.
7. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fybrinolisis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):64-75. doi: 10.1159/000356789. Epub 2013 Dec 21.
8. Баранова ОА, Чеканов АВ, Карнеев АН и др. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(12):25-31. [Baranova OA, Chekanov AV, Karneev AN, et al. Search for new markers of oxidative stress in cerebral ischemia to optimize therapeutic approaches. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(12):25-31. (In Russ.)].
9. Максимова МЮ, Комелькова ЛВ, Охтова ФР. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(2):15-20. [Maksimova MYu, Komel'kova LV, Okhtova FR. Factors of intercellular interaction in ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(2):15-20. (In Russ.)].

10. Fathollahi A, Massoud A, Amirzargar AA, et al. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selectin Levels in Type 1 Diabetes. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018 Feb;37(1):69-73. doi: 10.1080/15513815.2017.1405467. Epub 2018 Jan 16.
11. Щулькин АВ. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2):35-9. [Shchul'kin AV. Effect of Mexidol on the development of excitotoxicity of neurons in vitro. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2):35-9. (In Russ.)].
12. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарциссов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006;(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of acute ischemic stroke. *Insul't*. 2006;(18):47-54. (In Russ.)].
13. Воронина ТА. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016;(1):1-5. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(1):1-5. (In Russ.)].
14. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Долгова НА. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(2):42-5. [Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of lipid-containing therapy in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(2):42-5. (In Russ.)].

Поступила 17.12.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». 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.

Кутлубаев М.А.[1,2], Гехтман О.В.[1], Закирова Э.Н.[1]
[1]ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия;
[2]ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
[1]450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского, 132; [2]450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение)

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) – стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом, в ее основе лежит воспалительный процесс в головном мозге, связанный с перекрестной реакцией на аутоантитела к щитовидной железе. ЭХ проявляется нарушением сознания и очаговой неврологической симптоматикой. В диагностике ЭХ основная роль принадлежит определению уровня антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Лечение заболевания проводится глюкокортикоидами и другими иммуносупрессивными средствами. В случае своевременного лечения прогноз благоприятный.

Ключевые слова: *аутоиммунный энцефалит; энцефалопатия Хашимото; аутоиммунный тиреодит; щитовидная железа.*
Контакты: *Мансур Амирович Кутлубаев;* ***mansur.kutlubaev@yahoo.com***
Для ссылки: *Кутлубаев МА, Гехтман ОВ, Закирова ЭН. Энцефалопатия Хашимото (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):79–83.*

Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case)

Kutlubaev M.A.[1,2], Gekhtman O.V.[1], Zakirova E.N.[1]
[1]G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkotostan, Russia; [2]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia
[1]132, Dostoevsky St., Ufa 450005, Republic of Bashkortostan; [2]3, Lenin St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

Hashimoto's encephalopathy (HE) is a steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis; it is based on the inflammatory brain process associated with a cross-reaction to anti-thyroid autoantibodies. HE is manifested by impaired consciousness and focal neurological symptoms. The determination of the serum and cerebrospinal fluid levels of antithyroid autoantibodies plays a main role in diagnosing HE. The latter is treated with glucocorticoids and other immunosuppressive agents. The prognosis is favorable providing that the treatment of the disease is initiated in time.

Keywords*: autoimmune encephalitis; Hashimoto's encephalopathy; autoimmune thyroiditis; thyroid.*
Contact*: Mansur Amirovich Kutlubaev;* ***mansur.kutlubaev@yahoo.com***
For reference*: Kutlubaev MA, Gekhtman OV, Zakirova EN. Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):79–83.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-79-83*

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ), или стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом, проявляется нарушением сознания и очаговой неврологической симптоматикой и сопровождается повышением уровня антител к тканям щитовидной железы. Заболевание впервые было описано в 1966 г., с тех пор опубликовано описание более 200 клинических наблюдений ЭХ [1–3]. Однако ЭХ остается недостаточно известным, особенно терапевтам, осложнением аутоиммунного тиреоидита Хашимото (ТХ).

Краткий обзор литературы

Эпидемиология. Частота ЭХ в среднем составляет около 2 : 100 тыс. населения [4]. Женщины болеют ЭХ в 4 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет [4]. У детей ЭХ встречается значительно реже, чем у взрослых [5].

Патогенез. Механизм развития ЭХ в настоящее время не до конца изучен. В основе развития заболевания лежат аутоиммунные реакции. Важную роль аутоиммунного воспалительного процесса в развитии ЭХ подтверждают как клинико-лабораторные данные: положительный эффект глюкокортикоидов (ГК), высокие титры антитиреоидных антител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), так и результаты патоморфологических исследований: лимфоцитарная периваскулярная инфильтрация в ткани головного мозга [6, 7]. Воспалительный процесс при ЭХ может приводить к повреждению паренхимы мозга, а также мелких церебральных сосудов [4, 6].

Клиническая картина. Для ЭХ характерны неврологические и психические проявления. Наиболее типичны спутанность сознания, эпилептические приступы, снижение когнитивных функций, атаксия (включая опсоклонус) [8, 9], неврозоподобные и психотические расстройства [10–16].

Эпилептические пароксизмы наблюдаются в 60–66% случаев. Возможны как фокальные, так и генерализованные, в том числе миоклонические, приступы. У детей чаще возникают генерализованные пароксизмы, могут отмечаться повторные эпилептические статусы. У взрослых эпилеп-

Критерии диагностики ЭХ [3]

1. Клинические проявления: – энцефалопатия со снижением когнитивных функций – энцефалопатия с психиатрическими проявлениями – энцефалопатия с фокальными и генерализованными пароксизмами – энцефалопатия с очаговым дефицитом или нарушением сознания – энцефалопатия с дистонией
2. Лабораторные исследования: – высокие титры антител к ТПО
3. Исключены другие неврологические заболевания: – нейроинфекции, токсические и дисметаболические энцефалопатии
4. Положительная реакция на лечение: – неврологический статус пациента нормализуется после назначения ГК

Примечание. ТПО – тиреопероксидаза.

тический синдром при ЭХ – редкое явление. Его развитие часто связывают с повреждением лобной доли головного мозга [17–20].

Нервно-психические расстройства при ЭХ могут быть представлены снижением когнитивных функций вплоть до деменции, аффективными расстройствами (депрессия, мания), острыми психозами и хроническими шизофреноподобными нарушениями [21–22].

Условно выделяют два типа течения ЭХ: *инсультоподобный ремиттирующий* (до 60% случаев), который характеризуется эпизодическим развитием неврологических симптомов и связан с васкулитическим процессом в головном мозге, и *прогрессирующий*, с постепенным началом и выраженным снижением когнитивных функций [7].

Диагностика. ЭХ – относительно редкое заболевание, с разнообразными клиническими проявлениями, что затрудняет выработку строгих критериев его диагностики. Общепринятые критерии диагностики ЭХ представлены в таблице.

ЭХ должна быть заподозрена у пациентов с патологией щитовидной железы и явлениями энцефалопатии, снижением когнитивных функций, психическими расстройствами или эпилептическими приступами. На следующем этапе проводится исследование антитиреоидных аутоантител в крови, исключаются другие заболевания ЦНС с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), исследования ЦСЖ. При установлении диагноза ЭХ назначают ГК. Их положительный эффект служит подтверждением диагноза ЭХ. Однако отсутствие эффекта ГК не исключает данного заболевания [1–3].

Развитие неврологических симптомов и психических расстройств у пациентов с ТХ и диффузно-токсическим зобом всегда должно вызывать подозрение в отношении ЭХ.

Дополнительные методы исследования. Повышение уровня антитиреоидных антител является обязательным условием диагностики ЭХ. Антитела к ТПО выявляются в 100% случаев, в то время как антитела к тиреоглобулину (ТГ) – только в 48%. По некоторым данным, у пациентов с ЭХ также присутствуют антитела к тиреотропному гормону. При ЭХ уровень антитиреоидных антител выше, чем при неосложненном ТХ, но тяжесть болезни не коррелирует с уровнем антитиреоидных антител [23].

Специфичность определения антитиреоидных антител для диагностики ЭХ низкая. Повышение уровня антитиреоидных антител в крови наблюдается при ряде других патологических состояний, в частности при гепатите B, C, D, сахарном диабете 1-го типа и хеликобактерной инфекции, а также на фоне терапии ипилимумабом при онкологических заболеваниях [24–26].

Специфичным маркером ЭХ является наличие антител к N-терминали альфа-енолазы – антигена, обнаруженного только в ткани мозга пациентов с ЭХ. Однако определение данного параметра доступно лишь в специализированных лабораториях [27, 28].

Исследование уровня тиреоидных гормонов не играет большой роли в диагностике ЭХ. У большинства пациентов с данным заболеванием наблюдаются гипотиреоз в исходе ТХ, реже – гипертиреоз или эутиреоз [29, 30].

При МРТ головного мозга в большинстве случаев ЭХ не выявляется изменений, однако у части больных, по данным литературы, могут обнаруживаться ишемические нарушения, демиелинизация, отек, атрофия [31–33].

ЭЭГ при ЭХ характеризуется генерализованным замедлением ритмов. Данный метод также позволяет оценивать динамику состояния пациента в ходе лечения, полезен для дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как болезнь Крейтцфельда–Якоба [34, 35].

В 85% случаев в ЦСЖ выявляется повышение уровня белка, которое проходит после начала лечения ГК. Некоторые авторы рекомендуют оценивать уровень антитиреоидных антител не только в крови, но и в ЦСЖ, где они выявляются в 62–75% [23].

Дифференциальная диагностика. Подострое развитие нервно-психических расстройств характерно для аутоиммунных энцефалитов. Эта группа заболеваний включает в себя анти-NMDA-рецепторный энцефалит и другие энцефалиты, ассоциированные с антителами к нейрональным белкам (AMPA-рецепторы, GABAb-рецепторы, белок вольтаж-зависимых калиевых каналов и др.). Аутоиммунные энцефалиты могут быть паранеопластическими[1] и идиопатическими. В диагностике аутоиммунных энцефалопатий важная роль принадлежит определению антинейрональных антител в сыворотке крови [3]. Быстрое развитие когнитивно-поведенческих расстройств, атактического синдрома наблюдается при прионных заболеваниях, в частности при болезни Крейтцфельда–Якоба.

ЭХ также следует дифференцировать с менингоэнцефалитами разной этиологии, изолированным васкулитом ЦНС, поражением головного мозга при системных заболеваниях соединительной ткани, а также с инсультом в стратегических областях головного мозга [3].

[1]Наблюдаются у пациентов со злокачественными опухолями вследствие перекрестной реакции противоопухолевых антител с белками нервных клеток.

Лечение. Препаратами первой линии при ЭХ являются ГК. В частности, назначают преднизолон в дозе 1–2 мг/кг. Имеются данные об эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг/сут в течение 3–5 дней [26]. В половине случаев ЭХ терапия ГК приводит к полной ремиссии. Длительность лечения и темпы отмены препарата определяются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

Резистентность к ГК, развитие рецидивов на фоне их приема обычно требуют назначения других иммуносупрессивных препаратов [36], в частности азатиоприна, циклофосфамида, метотрексата [37, 38]. В случае непереносимости ГК и иммуносупрессантов возможно использование внутривенного иммуноглобулина человека нормального [39]. Плазмаферез снижает уровень антитиреоидных антител, но, вероятно, не оказывает клинического эффекта [40]. Имеются данные об эффективности ритуксимаба у ребенка с ЭХ и опсоклонусом [41].

Описаны единичные случаи использования при ЭХ леветирацетама с положительным результатом [42]. Леветирацетам – относительно новый антиконвульсант, обладающий противовоспалительными свойствами, по данным экспериментальных исследований. Если эффективность препарата будет подтверждена в более крупных клинических исследованиях, его можно будет рассматривать как альтернативу ГК в случаях, когда они противопоказаны (эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелый сахарный диабет и др.) [3].

Прогноз. В большинстве случаев назначение ГК приводит к полной ремиссии, однако у 12,5% пациентов они неэффективны [43]. Описаны наблюдения спонтанной ремиссии ЭХ [33]. Долгосрочные последствия ЭХ (фармакорезистентная эпилепсия, когнитивные нарушения) чаще наблюдаются у детей [44]. Лучшие исходы отмечаются у пациентов с более высокими титрами антител к ТПО [45].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н.*, 51 года, имеет среднее специальное педагогическое образование, работает воспитателем в школе-интернате. Из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает диффузно-токсическим зобом с явлениями нетяжелого гипотиреоза, по поводу которого непродолжительное время принимала L-тироксин, а также артериальной гипертензией.*

Заболела в сентябре 2017 г., когда стала отмечать снижение памяти на текущие события, трудности при подборе слов, также имело место несколько эпизодов преходящей слабости в руках, во время которых выпадали предметы из рук. 18 октября появились общая слабость, вялость, нарушение речи, тремор в руках и подергивания в теле. 20 октября утром, во сне, впервые развился генерализованный тонико-клонический пароксизм. Была госпитализирована в отделение реанимации центральной районной больницы (ЦРБ), где пароксизмы продолжались. Серия приступов купировалась через 2 сут, наблюдалось оглушение. Через 2 сут сознание прояснилось, и пациентка была переведена в общую палату, отмечались поведенческие расстройства (вялость и апатия сменялись эйфорией и псевдопсихопатической симптоматикой), нарушения речи, выраженное снижение когнитивных функций.

При МРТ головного мозга выявлены лишь субатрофические изменения коры больших полушарий без очаговых поражений. При ЭЭГ зарегистрированы снижение модуляции альфаритма, патологическая медленноволновая активность дельта-диапазона в передних отделах мозга (лобные и передневисочные отведения) с амплитудой до 120–150 мкВ (при амплитуде фоновой активности до 30–40 мкВ), при гипервентиляционной пробе – пароксизмальная эпилептиформная активность в виде острых волн с амплитудой до 250–280 мкВ, максимально выраженных в лобных и передневисочных отведениях. В стационаре среди прочих препаратов пациентка получала дексаметазон 8 мг в качестве противоотечной терапии. Постепенно когнитивно-поведенческие нарушения частично разрешились, и пациентка была выписана с открытым листом нетрудоспособности для амбулаторного лечения.

22 ноября 2017 г. развилась серия генерализованных тонико-клонических пароксизмов. Пациентка была повторно госпитализирована в ЦРБ, где пароксизмы продолжались в течение 4 ч. На протяжении нескольких дней прогрессивно нарастала симптоматика акинетико-ригидного синдрома, усугубились психические нарушения, дизартрия. В ЦСЖ было выявлено повышение уровня белка до 2,0 г/л, при нормальном цитозе и уровне глюкозы. С целью уточнения диагноза и лечения пациентка была переведена в Республиканскую клиническую больницу им. Г.Г. Куватова (Уфа).

При поступлении в стационар состояние тяжелое. В сознании, контакт с пациенткой затруднен в связи с нарушением как импрессивной, так и экспрессивной речи (грубая сенсорно-моторная дисфазия), а также явлениями дизартрии. Очаговые неврологические симптомы были представлены симметричным акинетико-ригидно-дрожательным синдромом, более выраженным в руках, двусторонней мозжечковой недостаточностью, психотическими включениями в виде простых слуховых галлюцинаций.

При лабораторных и инструментальных исследованиях выявлены: небольшое ускорение СОЭ до 25 мм/ч, микроцитарная анемия (уровень гемоглобина 102 г/л, средний объем эритроцита 68 фл), резкое повышение содержания тиреотропного гормона (54,6 мМЕ/мл, референсные значения 0,27–4,2), легкое снижение уровня свободного тироксина (7,47 ммоль/л, референсные значения 9–19), резкое повышение уровня антител к ТПО до 792 МЕ/мл (референсные значения 0–115 МЕ/мл) и ТГ до 33,07 МЕ/мл (референсные значения <4,1 МЕ/мл). При электрокардиографии – синусовая тахикардия. При повторном проведении МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием патологические изменения головного мозга не выявлены. В ходе ЭЭГ-мониторинга зафиксированы диффузные грубые изменения биопотенциалов головного мозга в виде дезорганизации и замедления ритмов без признаков эпилептиформной активности.

После получения данных о резком повышении уровня антител к ТПО и ТГ пациентке был установлен диагноз: ЭХ с выраженными когнитивно-поведенческими расстройствами, экстрапирамидными нарушениями, симптоматической эпилепсией. Сопутствующий диагноз: первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, гипертрофическая форма, стадия декомпенсации. Назначены преднизолон в дозе 1 мг/кг, а также заместительная терапия L-тироксином в дозе 50 мкг/сут. В течение первых суток регрессировал акинетико-ригидно-дрожательный синдром, через 2 сут уменьшились речевые нарушения, а через 4 сут регрессировали мозжечковая атаксия и психотические расстройства, улучшились когнитивные функции.

Психологическое исследование, проведенное через 6 дней после назначения преднизолона[2], выявило незначительное снижение по монреальской шкале оценки когнитивных функций (26 баллов), клинически выраженную тревогу (17 баллов) и субклинически выраженную депрессию (8 баллов).

Пациентка выписана со значительным улучшением в виде полного разрешения неврологической симптоматики через 2 нед лечения преднизолоном. При осмотре через 1 мес положительная динамика сохранялась. Рекомендовано снижение дозы преднизолона по 1/2 таблетки в неделю под наблюдением невролога и терапевта.

Обсуждение

Таким образом, в приведенном клиническом наблюдении заболевание носило инсультоподобный ремиттирующий характер с эпизодическим развитием неврологических симптомов, флюктуирующими психическими нарушениями с последующим развитием вторично-генерализованных эпилептических приступов. Стремительное нарастание неврологических симптомов, резкое повышение уровня антител к ТПО в сыворотке крови и асептические воспалительные изменения в ЦСЖ, отсутствие очаговых изменений при МРТ головного мозга, которые могли бы объяснить неврологическую симптоматику, выраженная положительная динамика на фоне лечения ГК позволили в короткие сроки установить диагноз ЭХ. Трудности ранней диагностики ЭХ связаны с особенностями его течения, многообразием клинических проявлений, возможных и при других заболеваниях, отсутствием высокоспецифичных диагностических маркеров.

Таким образом, неврологические осложнения патологии щитовидной железы могут быть связаны не только с явлениями гипо- или гипертиреоза, но и с перекрестными аутоиммуными реакциями, приводящими к воспалительному повреждению головного мозга. Описанный случай ЭХ представляет собой редкое, но потенциально курабельное осложнение ТХ. Терапевтам следует заподозрить ЭХ, если пациент с патологией щитовидной железы предъявляет жалобы на нарушения памяти, внимания, снижение фона настроения, эпилептические приступы, галлюцинации, двигательные нарушения, особенно если эти симптомы появились внезапно и не могут быть объяснены другими причинами. Своевременная диагностика ЭХ и назначение иммуносупрессивной терапии позволяют достичь полной ремиссии и избежать тяжелых последствий.

[2]Раньше это исследование было невозможно из-за речевых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аленикова ОА, Куликова СЛ, Лихачев СА. Энцефалопатия Хашимото. Неврологический журнал. 2013;(6):22-6. [Alenikova OA, Kulikova SL, Likhachev SA. Hashimoto's Encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2013;(6):22-6. (In Russ.)].
2. Аникина МА, Муравьев ОБ, Сотников АС, Левин ОС. Энцефалопатия Хашимото. Журнал неврологии и психитрии им. С.С. Корсакова. 2012;10(2):33-8. [Anikina MA, Murav'ev OB, Sotnikov AS, Levin OS. Hashimoto's Encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhitrii im. S.S. Korsakova.* 2012;10(2):33-8. (In Russ.)].
3. Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017 Mar;135(3):285-290. doi: 10.1111/ane.12618. Epub 2016 Jun 20.
4. Sadan O, Seyman E, Ash EL, et al. Adult-onset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: two case studies. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013 Aug 31;1:132-5. doi: 10.1016/j.ebcr.2013.07.004. eCollection 2013.
5. Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics.* 2003 Sep; 112(3 Pt 1):686-90.
6. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol.* 1996 Aug;243(8):585-93.
7. Blanchin S, Coffin C, Viader F, et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol.* 2007 Dec;192 (1-2):13-20. Epub 2007 Oct 26.
8. Canelo-Aybar C, Loja-Oropeza D, Cuadra-Urteaga J, Romani-Romani F. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report. *J Med Case Rep.* 2010 Oct 25;4:337. doi: 10.1186/1752-1947-4-337.
9. Salazar R, Mehta C, Zaher N, Miller D. Opsoclonus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *J Clin Neurosci.* 2012 Oct;19(10): 1465-6. doi: 10.1016/j.jocn.2012.02.012. Epub 2012 Aug 11.
10. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, Hutchinson M. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2000 Feb 8;54(3):737-9.
11. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Feb;78(2):196-7.
12. McGinley J, McCabe DJ, Fraser A, et al. Hashimoto's encephalopathy; an unusual cause of status epilepticus. *Ir Med J.* 2000 Jun;93(4): 118.
13. Arya R, Anand V, Chansoria M. Hashimoto encephalopathy presenting as progressive myoclonus epilepsy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 Jan;17(1):102-4. doi: 10.1016/j.ejpn. 2012.07.001. Epub 2012 Jul 25.
14. Gü cü yener K, Serdaroglu A, Bideci A, et al. Tremor and myoclonus heralding Hashimoto's encephalopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Sep-Oct;13(8):1137-41.
15. Gomez-Bernal GJ, Reboreda A, Romero F, et al. A case of Hashimoto's encephalopathy manifesting as psychosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(4):318-9.
16. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci.* 2008 Nov; 15(11):1301-4. doi: 10.1016/j.jocn.2006.10.019. Epub 2008 Mar 7.
17. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006 Feb;63(2):197-202.
18. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006 Aug;253(8):975-84. Epub 2006 Jun 19.
19. Visee H, Mabiglia C, Vanderaspoilden V, et al. Recurrent status epilepticus associated with Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013 Aug 15;1:113-7. doi: 10.1016/j.ebcr.2013.06.003. eCollection 2013.
20. Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment – unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2010 Dec;99(12):1903-5. doi: 10.1111/ j.1651-2227.2010.01967.x.
21. Liu CY, Tseng MC, Lin PH. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis) presenting as depression: a case report. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Nov-Dec;33(6):641.e7-9. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2011.05.019. Epub 2011 Jul 16.
22. Lin ST, Chen CS, Yang P, Chen CC. Manic symptoms associated with Hashimoto's

encephalopathy: response to corticosteroid treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011 Winter;23(1):E20-1. doi: 10.1176/appi.neuropsych.23.1.E20.
23. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics*. 2011 Mar-Apr;52(2):99-108. doi: 10.1016/j.psym.2010.12.010.
24. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Mar;1338:94-114. doi: 10.1111/nyas.12553. Epub 2014 Oct 14.
25. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20.
26. Onesti E, Koudriavtseva T, Galie E, et al. A possible case of Hashimoto's encephalopathy after surgery and radiometabolic therapy for thyroid carcinoma. *Neurol Sci.* 2013 Aug;34(8):1489-91. doi: 10.1007/s10072-012-1234-3. Epub 2012 Nov 17.
27. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2005 May;162(1-2):130-6.
28. Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2007 Apr;185(1-2):195-200. Epub 2007 Mar 1
29. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:254-65. doi: 10.1196/annals.1444.018.
30. Alink J, De Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2008 Apr;97(4):451-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00686.x. Epub 2008 Feb 27.
31. Tamagno G, Celik Y, Simo R, et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol.* 2010 Apr 28;10:27. doi: 10.1186/1471-2377-10-27.
32. Chen N, Qin W, Wei C, et al. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2011 Jan 15;300(1-2):169-72. doi: 10.1016/j.jns.2010.09.019. Epub 2010 Oct 12.
33. Tang Y, Xing Y, Lin MT, et al. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurol.* 2012 Jul 24;12:60. doi: 10.1186/1471-2377-12-60.
34. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jan;114(1):32-7.
35. Fatourechi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;19(1):53-66.
36. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 May;17(3):280-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.11.003. Epub 2012 Dec 4.
37. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Winter;18(1):14-20.
38. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, et al. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2010 Jan 15;288(1-2):194-6. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.030. Epub 2009 Oct 28.
39. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Mar;76(3):455-6.
40. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. *J Clin Apher.* 2015 Jun;30(3):188-92. doi: 10.1002/jca.21353. Epub 2014 Aug 12.
41. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Longee D. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics.* 2005 Jan;115(1):e115-9. Epub 2004 Dec 15.
42. Wong LC, Freeburg JD, Montouris GD, Hohler AD. Two patients with Hashimoto's encephalopathy and uncontrolled diabetes successfully treated with levetiracetam. *J Neurol Sci.* 2016 Jul 15;366:251-252. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.052. Epub 2016 Apr 30.
43. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003 Feb;60(2):164-71.
44. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 1999 May;20(5):394-8.
45. Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies and long-term outcomes in SREAT. *Acta Neurol Scand.* 2016 Dec;134(6):452-457. doi: 10.1111/ane.12556. Epub 2016 Jan 12.

Поступила 14.11.2018

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.

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

Синдром anti-MOG: описание двух случаев

Представлено два случая синдрома anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) с дебютом в подростковом возрасте. В первом случае у пациента заболевание дебютировало с оптического неврита с последующим присоединением миелита, на фоне лечения интерфероном бета произошел рецидив. Во втором случае у пациентки заболевание также началось с оптического неврита и после длительного латентного периода проявилось односторонним энцефалитом с контралатеральным гемипарезом и редкими эпилептическими приступами.
Выявление синдрома anti-MOG имеет большое значение, потому что он требует иной, чем рассеянный склероз, тактики ведения пациентов, кроме того, в настоящее время в нашей стране возможна лабораторная диагностика этого синдрома.

Ключевые слова: *anti-MOG; оптический неврит; миелит, энцефалит.*
Контакты*: Алексей Сергеевич Котов;* ***alex-013@yandex.ru***
Для ссылки: *Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):84–88.*

Anti-MOG syndrome: two case reports

Kotov A.S.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

The paper describes two cases of adolescent-onset anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) syndrome. One case had an onset of optic neuritis, followed by myelitis; a recurrence of the syndrome occurred during interferon-β therapy. In the other case the syndrome also began with optic neuritis; and after a long latent period it was manifested as unilateral encephalitis with contralateral hemiparesis and rare epileptic seizures.
Detection of anti-MOG syndrome is of great importance, because its management tactics is different from that for multiple sclerosis; furthermore, the laboratory diagnosis of this syndrome can be made in our country now.

Keywords: *anti-MOG syndrome; optic neuritis; myelitis; encephalitis.*
Contact*: Aleksey Sergeevich Kotov;* ***alex-013@yandex.ru***
For reference: *Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):84–88.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88*

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом в понимании особенностей патогенеза, диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Такой интерес обусловлен важным социальным значением рассеянного склероза, являющегося одной из самых частых причин стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста. По мере понимания патогенеза демиелинизирующих заболеваний стало очевидным, что они представляют собой совокупность различных патологических процессов, нередко пересекающихся. Примером могут служить оптикоспинальная форма рассеянного склероза и оптиконевромиелит (болезнь Девика) [1], который, впрочем, в последние годы рассматривают в структуре «расстройств из спектра оптиконевромиелита» (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) [2]. У пациентов с оптическим невритом и/или миелитом, не имеющих антител к аквапорину 4 (а также у лиц с другими клиническими проявлениями демиелинизирующих заболеваний), причиной болезни может быть наличие антител к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), что может фенотипически проявляться рядом состояний, включая острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), оптический неврит, миелит, в том числе и тяжелый поперечный миелит с выраженным продольным поражением спинного мозга, захватывающим несколько спинномозговых сегментов (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis, LETM), и энцефалит [3]. Так, в крупном исследовании S. Mariotto и соавт. [4] из 425 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями антитела к MOG были выявлены у 22. В России изучение проблемы anti-MOG сдерживалось тем, что ни одна крупная лаборатория не выполняла определение данных антител на рутинной основе и только в последнее время появилась возможность их исследования в Научном центре неврологии у лиц старше 18 лет методом ELISA типа Sandwich с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp (США).

Приводим описание двух клинических наблюдений синдрома anti-MOG.

Пациент Х.*, 1999 года рождения, в 2014 г. после острой респираторной вирусной инфекции появились боль при движении левого глазного яблока и резкое снижение зрения на левый глаз. История заболевания этого пациента в период*

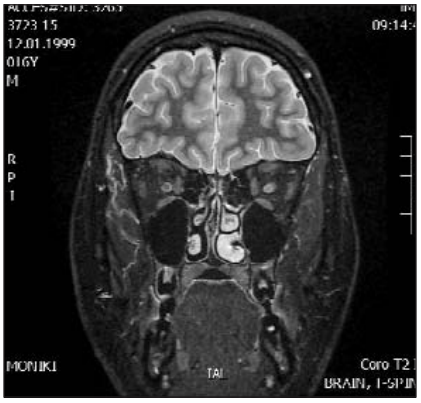


Рис. 1. *Пациент Х., 16 лет. МРТ головного мозга. В режиме Т2-ВИ[1] определяется утолщение левого зрительного нерва – признак оптического неврита. В структуре левого зрительного нерва на всем интраорбитальном протяжении, на уровне костной воронки орбиты, визуализируется очаг повышенной интенсивности протяженностью около 35 мм, в поперечном сечении до 3 мм, не накапливающий контрастного вещества*

Рис. 2. *Пациент Х, 16 лет. МРТ грудного отдела позвоночника. Видны очаги в спинном мозге с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера на уровне T_I. На уровне тел C_{VII}–L_I визуализируются очаги в области верхней половины тела T_I, размером 4,5×4,5×6 мм, накапливающие контрастное вещество; в области диска $T_{IV–V}$ в левых задних отделах, размером 2,5×2×5 мм, не накапливающие контрастного вещества; в области тел и диска $T_{XI–XII}$, размером 17×6×3 мм, также без признаков контрастного усиления*

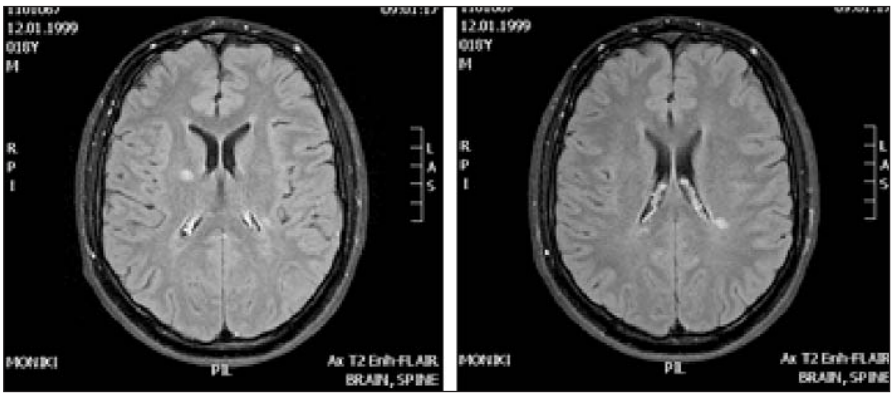


Рис. 3. *Пациент Х., 17 лет. МРТ головного мозга. Появление новых очагов в белом веществе гемисфер головного мозга. В субкортикальном белом веществе правой теменной доли, а также перивентрикулярно заднему рогу левого бокового желудочка и в подкорковых ядрах справа определяются три очага, гиперинтенсивных на Т2-FLAIR, размером до 6,6 мм, вытянутой и округлой формы, оси очагов ориентированы перпендикулярно мозолистому телу*

2014–2015 гг. была представлена нами ранее [5]. Вслед за левосторонним оптическим невритом у пациента развился миелит, который не соответствовал критериям LETM (рис. 1, 2), анализ на антитела к аквапорину 4 оказался отрицательным.

Установлен диагноз «рассеянный склероз» и назначен препарат интерферона бета. При повторной магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной в возрасте 17 лет, отмечалась отрицательная динамика в виде появления очагов демиелинизации, не накапливающих контрастного вещества, в белом веществе гемисфер большого мозга (рис. 3).

Пациент продолжал лечение препаратом интерферона бета, однако в возрасте 18 лет возникло новое обострение с клинической картиной оптического неврита и миелита. После пульс-терапии метилпреднизолоном пациенту был выполнен анализ на антитела к MOG, оказавшийся положительным (15,3 пг/мл при норме 0–15 пг/мл).

У второй нашей пациентки заболевание протекало менее типично, симптомы демиелинизирующего процесса накладывались на другие неврологические и соматические проявления, что привело к длительному и неплодотворному обследованию перед установлением правильного диагноза.

***Пациентка В.**, 1991 года рождения, с детского возраста отмечался стоматит 1–3 раза в год, в возрасте 15 лет «ослеп правый глаз», в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней им. Гельмгольца был установлен диагноз «ретробульбарный неврит справа», проведено стандартное лечение, которое, однако, не привело к обратному развитию симптомов. Продолжала формироваться атрофия правого зрительного нерва, что в дальнейшем подтверждено при оптической когерентной томографии (ОКТ, рис. 4).*

С 15 до 23 лет существенных изменений в неврологическом статусе пациентки не было, хотя она наблюдалась в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой по поводу двустороннего увеита и периодических болей в суставах (подозревалось ревматическое заболевание), а также у дерматовенеролога по поводу псориаза. Впоследствии на основании этих данных, а также отрицательной динамики

[1]Т2-ВИ – Т2-взвешенные изображения.

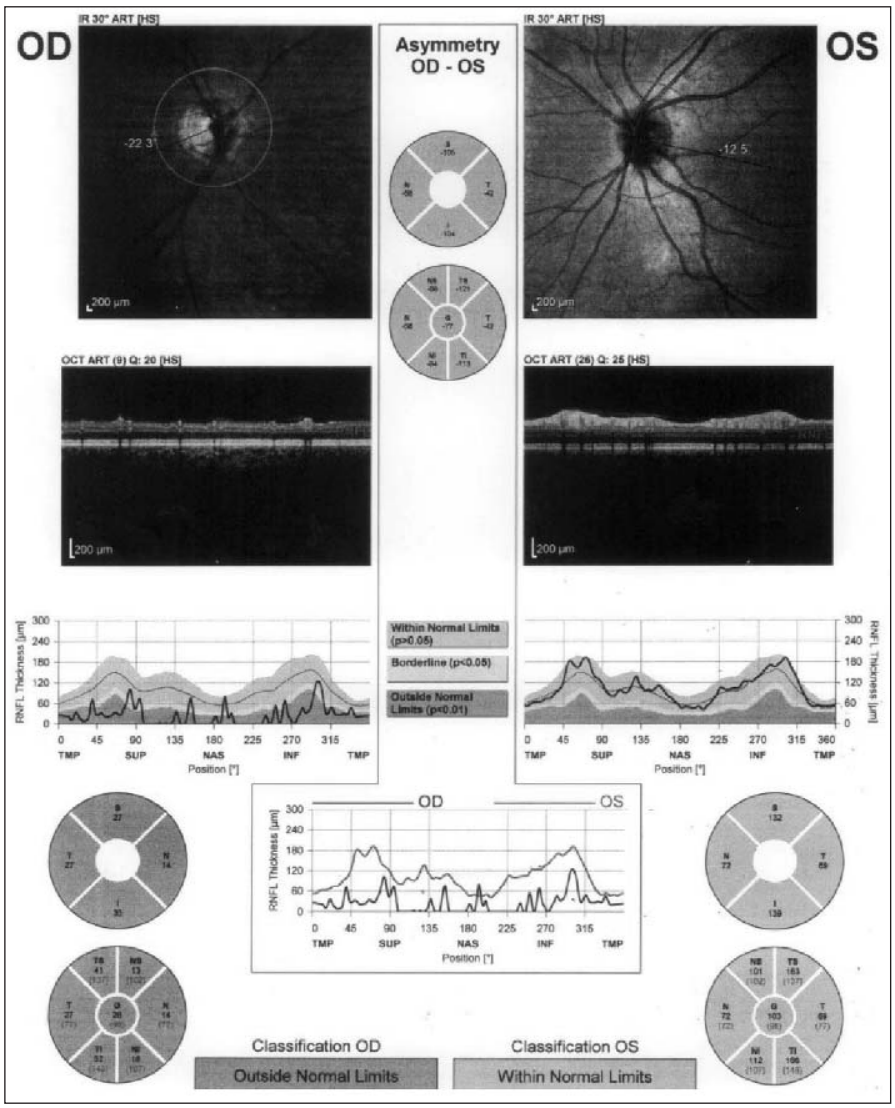


Рис. 4. *Пациентка В., 25 лет. ОКТ. Атрофия правого зрительного нерва, уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон во всех квадрантах справа, толщина перипапиллярных нервных волокон слева не изменена*

неврологических изменений ревматологом было высказано предположение о наличии у пациентки болезни Бехчета с поражением ЦНС, что не подтвердилось, в том числе из-за отрицательного теста патергии.

В 23 года появилось стойкое онемение в левой половине тела, на этом фоне через несколько месяцев произошел эпилептический приступ с фокальным началом в левых конечностях и последующей вторичной генерализацией. При МРТ головного мозга выявлена картина демиелинизирующего заболевания с кистозно-глиозными изменениями в правой гемисфере (рис. 5).

В дальнейшем, с 23 до 27 лет, наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания левостороннего спастического гемипареза, а также редких (1–2 раза в год) эпилептических приступов с фокальным началом в левых конечностях и вторичной генерализацией (рис. 6). Подобное течение заболевания при синдроме anti-MOG встречается крайне редко [6], более типичным является дебют эпилептических приступов у детей с ОРЭМ [7].

За время наблюдения и лечения пациентки в нашей клинике (с 23 до 27 лет) было проведено множество лабораторных исследований (определение антинейрональных антител, антинуклеарного фактора, антител классов M и G к кардиолипину, типа синтеза олигоклональных антител, антител к аквапорину 4, антиэритроцитарных антител, ревматоидного фактора, волчаночного антикоагулянта, HLA-фенотипов, антител к NMDA-рецептору, а

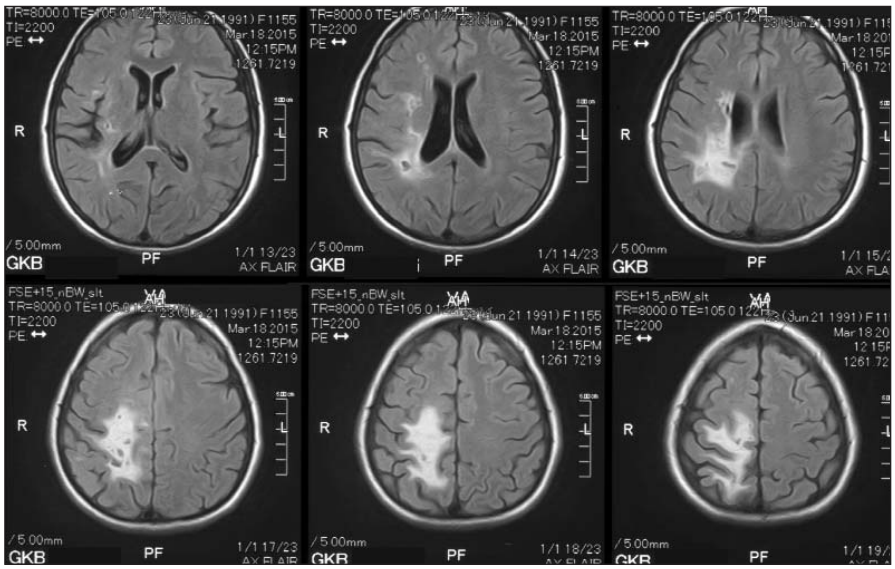


Рис. 5. *Пациентка С.В., 23 лет. МРТ головного мозга. Демиелинизирующее поражение правой гемисферы. В веществе правой гемисферы видны множественные очаги, высокоинтенсивные на Т2-ВИ, гипоинтенсивные на Т1-ВИ, с максимальным размером до 1,1×0,6 см; кроме того, в суправентрикулярных отделах белого вещества правой лобно-теменной области визуализируется зона патологического МР-сигнала, гиперинтенсивного на Т2-ВИ и FLAIR, с четкими неровными контурами, размером 5,3×3,6×5,3 см*

Рис. 6. *Пациентка В., 27 лет. МРТ головного мозга. Выраженная отрицательная динамика изменений в правой гемисфере. По сравнению с исследованиями, выполненными в 2015, 2016 гг., определяется увеличение размеров сливающихся патологических зон в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества правой гемисферы с распространением на задние отделы мозолистого тела, представленных кистозно-глиозными изменениями и перифокальным отеком, размером до 138×15×40 мм. Кроме того, наблюдается появление нового патологического участка в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества правой лобной доли с отеком, глиозом и единичными кистозными очагами, размер которого приблизительно 57×40×40 мм. Извилины правой лобно-теменной области неравномерно истончены. Визуализируется ретракция переднего, заднего рогов и тела правого бокового желудочка в сторону указанных патологических изменений. Также видно появление очагов патологического МР-сигнала, гиперинтенсивного на Т2-ВИ, FLAIR, изоинтенсивного на Т1-ВИ справа в области подкорковых структур, таламуса и четверохолмия, размером до 12×16×15 мм. После внутривенного усиления определяется интенсивное негомогенное накопление контрастного препарата в виде склонных к слиянию очагов в области патологических зон в правом полушарии головного мозга и в области мозолистого тела, в таламусе и среднем мозге, наиболее выраженное в теменной области*

также клинический и биохимический анализы крови и ликвора, общий анализ мочи, коагулограмма и др.), которые не выявили явной патологии.

Также ревматологом на основании нормальной картины периферической крови и отсутствия патологии суставов по данным многочисленных рентгенографических исследований и МРТ была отвергнута ревматическая патология.

Данные пациентки были заочно проконсультированы одним из ведущих мировых экспертов по демиелинизирующим заболеваниям – австрийским профессором Ф. Фазекасом. Было рекомендовано провести анализ антител к MOG, который оказался положительным (20 пг/мл при норме 0–10 пг/мл).

Обсуждение. Выявление синдрома anti-MOG имеет существенное клиническое значение хотя бы потому, что ряд препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, могут быть неэффективны или даже усугублять тяжесть клинических симптомов у больных с оптическим невритом и/или миелитом, среди которых могут оказаться больные с anti-MOG [8, 9].

Синдром anti-MOG следует подозревать у пациентов с клинической картиной оптического неврита и/или миелита и отрицательным результатом анализа на наличие антител к аквапорину 4 [10, 11].

Первой линией лечения синдрома является пульс-терапия внутривенным метилпреднизолоном, однако со временем эффективность таких курсов может снижаться. Дополнением или альтернативой могут служить внутривенный человеческий иммуноглобулин или плазмаферез. При рецидивирующем течении или медленном восстановлении пациентов должна быть рассмотрена терапия второй линии, включающая микрофенолата мофетил или азатиоприн, и третьей линии – ритуксимаб [12]. Следует, впрочем, подчеркнуть, что в настоящее время не до конца разработаны не только схема терапии, но и алгоритм диагностики и даже таксономическое положение данного синдрома в классификации демиелинизирующих заболеваний [13]. Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011 Feb;18(1):69-79. doi: 10.1016/j.pathophys.2010.04.008. Epub 2010 May 21.
2. Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Oct;70(10):807-13.
3. Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, et al. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2018 Apr 4;9:217. doi: 10.3389/fneur.2018.00217. eCollection 2018.
4. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol.* 2017 Dec;264(12):2420-2430. doi: 10.1007/s00415-017-8635-4. Epub 2017 Oct 23.
5. Котов АС, Андрюхина ОМ, Матюк ЮВ и др. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит Девика или рассеянный склероз? Неврологический журнал. 2015;20(6):35-40. [Kotov AS, Andryukhina OM, Matyuk YuV, et al. Optic neuritis and myelitis in teenager: Devick's opticomyelitis or multiple sclerosis? *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;20(6): 35-40. (In Russ.)].
6. Fukushima N, Suzuki M, Ogawa R, et al. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2017 Nov 25; 57(11):723-728. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001078. Epub 2017 Oct 26.
7. Ramanathan S, O'grady GL, Malone S, et al. Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Sep 17. doi: 10.1111/dmcn.14032. [Epub ahead of print]
8. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug;88(8):639-647. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603. Epub 2017 Jun 1.
9. Kira JI. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1300-1302. doi: 10.1177/1352458517703803. Epub 2017 Apr 10.
10. Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Яхно НН и др. Оптикомиелит. Неврологический журнал.

2014;19(5):43-51. [Isaikin AI, Shmidt TE, Yakhno NN, et al. Neuromyelitis optica. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(5):43-51. (In Russ.)].
11. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2-2):32-40. [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2-2):32-40. (In Russ.)].
12. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307-24. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.004. Epub 2015 Dec 17.
13. Papp V, Langkilde AR, Blinkenberg M, et al. Clinical utility of anti-MOG antibody testing in a Danish cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:61-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.010. Epub 2018 Sep 11.

Поступила 22.10.2018

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.

Сычев Д.А.[1], Жучков А.В.[1], Терещенко О.В.[2], Иващенко Д.В.[1]
[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[1]125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [2]117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов

Депрескрайбинг – процесс, обратный назначению лекарств, целью которого являются улучшение качества жизни пациента и снижение риска развития нежелательных лекарственных реакций. В статье рассмотрен процесс депрескрайбинга бензодиазепинов. Проанализированы актуальные исследования, посвященные данной проблеме, и рекомендации, помогающие принять решение о необходимости депрескрайбинга и правильном его проведении. Также представлены результаты оригинальных исследований, демонстрирующих постепенную отмену бензодиазепиновых транквилизаторов: сравнение простой отмены, применения психотерапии или замещающей фармакотерапии. Использование алгоритма депрескрайбинга – наиболее безопасный способ отмены бензодиазепинов у пациентов, у которых нет серьезных показаний для их длительного приема.

Ключевые слова: *депрескрайбинг; бензодиазепины; психиатрия; отмена бензодиазепинов.*
Контакты: *Антон Владимирович Жучков;* ***anton.zhuchkov93@gmail.com***
Для ссылки: *Сычев ДА, Жучков АВ, Терещенко ОВ, Иващенко ДВ. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):89–95.*

Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers

Sychev D.A.[1], Zhuchkov A.V.[1], Tereshchenko O.V.[2], Ivashchenko D.V.[1]
[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; [2]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Deprescribing is the opposite of prescribing drugs, the purpose of which is to improve quality of life and reduce the risk of adverse drug reactions. The paper considers the process of deprescribing benzodiazepines. It analyzes relevant studies on this problem, as well as recommendations to help decide whether it is a need for deprescribing and how to accurately do this. There are also the results of original investigations demonstrating the tapering of benzodiazepine tranquilizers: comparison of simple tampering, use of psychotherapy, or replacement pharmacotherapy. The use of a deprescribing algorithm is the safest way to discontinue benzodiazepines in patients who do not have serious indications for their long-term use.

Keywords*: deprescribing; benzodiazepines; psychiatry; discontinuation of benzodiazepines.*
Contact*: Anton Vladimirovich Zhuchkov;* ***anton.zhuchkov93@gmail.com***
For reference*: Sychev DA, Zhuchkov AV, Tereshchenko OV, Ivashchenko DV. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):89–95.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95*

Депрескрайбинг (от англ. Deprescribing: de – отрицание; prescribing – назначение лекарственных препаратов) – процесс, обратный назначению лекарств, т. е. планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы с целью улучшения качества жизни пациента и уменьшения риска развития нежелательных лекарственных реакций. Правильной отмены требуют многие группы препаратов, но в данной статье мы рассмотрим лекарства из группы бензодиазепиновых транквилизаторов и так называемых Z-анксиолитиков (зопиклон, золпидем, залеплон) – агонистов бензодиазепиновых рецепторов (Benzodiazepine receptor agonist – BZRA). Следующие рекомендации актуальны для лиц старше 18 лет, получающих терапию BZRA для лечения первичной инсомнии или инсомнии с наличием коморбидных расстройств [1].

Бензодиазепиновые транквилизаторы принято классифицировать по длительности выведения из организма действующего вещества и его метаболитов (см. таблицу) [2, 3].

Зачем нужен депрескрайбинг?

Использование BZRA может повлечь за собой вред для здоровья разной степени тяжести. Данный вред может выражаться в возникновении психической и физической зависимости, сонливости, нарушений равновесия, падений, переломов, когнитивных нарушений, расстройств памяти [3]. Наибольшему риску подвержены пожилые пациенты (хотя все перечисленные эффекты наблюдаются и в молодом возрасте). Успешный депрескрайбинг бензодиазепинов поможет избежать нежелательных реакций (НР), снизить затраты на лечение, предотвратить осложнения основного заболевания [1]. Депрескрайбинг в первую очередь

Классификация бензодиазепиновых транквилизаторов в зависимости от периода полувыведения из организма

Название подгруппы	Период полувыведения, ч	Название препарата
Длиннодействующие	>24	Диазепам, хлордиазепоксид, феназепам
Промежуточные	5–24	Лоразепам, алпразолам, клоназепам, оксазепам
Короткодействующие	<5	Мидазолам, триазолам

рекомендован лицам пожилого возраста (старше 65), так как именно у этой категории пациентов риск развития НР при приеме бензодиазепинов наиболее высок [1].

Клинические аспекты проведения депрескрайбинга

Отношение к депрескрайбингу

Отношение к депрескрайбингу у пациентов может быть разным – от крайне негативного (отсутствие веры в его результативность и боязнь рецидива инсомнии) до позитивного. Исследования показывают, что 60–80% пациентов способны прекратить прием BZRA в результате депрескрайбинга. При этом количество положительных исходов отмены препаратов составляет 25–80% при следовании алгоритму депрескрайбинга и 10–20% без его применения [4]. Окончательное решение о продолжении приема, снижении дозы или отмене BZRA должно быть принято после тщательной оценки соотношения риск/польза, при этом немаловажно отношение самого пациента или членов его семьи к данной проблеме [4].

Повышение комплаентности к депрескрайбингу

Чтобы инициировать процесс депрескрайбинга, необходимо разъяснить пациенту данную процедуру, ее цели и задачи. Приверженность депрескрайбингу выше, если пациент имеет подробный план снижения дозы препарата и представляет, что можно ожидать в процессе отмены. Требуется уделить особое внимание следующим аспектам [5]:

• разъяснение рисков продолжения приема бензодиазепинового транквилизатора (все упомянутые ранее НР), а также пользы отмены препарата (снижение риска падений, улучшение когнитивных способностей, уменьшение дневной сонливости и т. д.);

• терапевтический эффект бензодиазепиновых транквилизаторов может быть утерян в течение 4 нед в связи с приспособительными изменениями рецепторов ЦНС;

• непродолжительные НР умеренной выраженности могут наблюдаться во время постепенной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов.

Исследования показывают, что обучение пациентов – важная часть процесса депрескрайбинга [5, 6]. Пациент должен отчетливо представлять процесс отмены, знать правила гигиены сна, понимать, на какие симптомы следует обратить внимание и когда обратиться к врачу. Данные обучающие стратегии являются обязательным начальным этапом депрескрайбинга и повышают вероятность его успешного исхода [5, 6].

Как снижать дозу?

Алгоритм проведения депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов представлен на рисунке. Постепенное снижение дозы бензодиазепинов с последующей их отменой проводится при наличии соответствующих показаний. Методика очень плавного снижения (на 25% каждые 2 нед, далее на 12,5% каждые 2 нед до полной отмены). Переход на пролонгированные бензодиазепины перед депрескрайбингом не выявил значимого улучшения синдрома отмены [7, 8]. Меньший срок приема бензодиазепинов и меньшая суточная доза – прогностически благоприятные факторы успешной отмены. При наличии хронического стресса или сопутствующих заболеваний депрескрайбинг проводят с особой осторожностью, иногда стоит отложить его до улучшения состояния пациента [9, 10].

Синдром отмены бензодиазепиновых транквилизаторов при депрескрайбинге

При снижении дозы бензодиазепинов синдром отмены развивается практически всегда [11]. Наиболее серьезные проявления наблюдаются в первые 3 мес после начала депрескрайбинга, преимущественно это расстройства сна, а также раздражительность, диспепсия, вегетативные нарушения [11]. В большинстве случаев синдром отмены довольно скоротечен – от нескольких дней до 1 мес. При резком прекращении приема короткодействующих бензодиазепиновых транквилизаторов проявления синдрома отмены более выражены, чем при постепенном снижении дозы длиннодействующих препаратов [12, 13]. Опасные для жизни симптомы, такие как судорожные припадки, не наблюдаются при постепенной отмене лекарственных средств, но их риск возрастает при резкой отмене высоких доз бензодиазепинов и наличии судорог в анамнезе [11]. Пациента необходимо научить распознавать возможные осложнения депрескрайбинга для своевременного обращения за медицинской помощью.

Применение депрескрайбинга требует особой осторожности. Требуется точно оценивать риски для пациента, строго придерживаться алгоритма и не спешить с отменой препарата [1]. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов более 1 мес часто сопряжен с формированием психической и физической зависимости. Следовательно, депрескрайбинг будет сопровождаться эмоциональным дискомфортом и явлениями синдрома отмены.

Несмотря на недавнее появление доказательного алгоритма депрескрайбинга [1], исследования, посвященные постепенной отмене бензодиазепиновых транквилизаторов, проводятся более 20 лет. Ниже рассмотрены наиболее значимые работы в этой области. Благодаря проведенным исследованиям была накоплена доказательная база, на основе которой впоследствии и разработали основные принципы депрескрайбинга. Представленные исследования условно разделены нами на подгруппы в зависимости от того, проводилась в них простая отмена бензодиазепинов, применялась заместительная фармакотерапия или психотерапевтические методы.

Причина, по которой пациент принимает бензодиазепины
Проверить наличие в анамнезе тревожности, консультаций у психиатра, которые могли проводиться в больнице из-за проблем со сном или тяжелого психоэмоционального переживания

Бессонница без коморбидности или бессонница как проявление других контролируемых патологических состояний
Бессонница без коморбидности или бессонница как проявление других контролируемых патологических состояний
Для пациентов ⩾65 лет: независимо от длительности приема бензодиазепинов (избегать в качестве терапии первой линии)
Для пациентов 18–64 лет: при длительности применения бензодиазепинов более 4 нед

Обсудить с пациентом потенциальные риски и преимущества, план отмены, симптомы и длительность

Рекомендован депрескрайбинг

Постепенно уменьшить, а затем прекратить применение бензодиазепинов
(во взаимодействии с пациентом медленно уменьшать дозу, например на 25% каждые 2 нед):
- **для пациентов ⩾65 лет:** сильная рекомендация по GRADE*;
- **для пациентов 18–64 лет:** слабая рекомендация по GRADE;
- дать поведенческие советы, касающиеся сна; принять решение о проведении КПТ, если доступна (см. ниже)

Оценивать каждые 1–2 нед длительность снижения дозы
Ожидаемые преимущества:
- улучшение внимания, когнитивных функций, уменьшение дневной сонливости и риска падений;

Симптомы отмены:
- бессонница, тревожность, раздражительность, потливость, гастроинтестинальные явления (обычно легко проходят в течение нескольких дней – нескольких недель)

Использование нелекарственных методов для контроля бессонницы (поведенческие подходы и/или КПТ)

Если симптомы повторяются:
- продолжить лечение текущей дозой BZRA 1–2 нед, затем медленно уменьшать ее;
- использовать альтернативные препараты для контроля бессонницы. Оценка их эффективности и безопасности не входит в задачи этого алгоритма (см. руководство по депрескрайбингу BZRA)

- Другие расстройства сна (например, синдром беспокойных ног)
- Неконтролируемая тревожность, депрессия, физические или психические состояния, способные вызывать или усиливать бессонницу
- Алкогольный абстинентный синдром

Продолжить прием бензодиазепинов:
- минимизировать употребление веществ, способных ухудшать течение бессонницы (кофеин, алкоголь и. т. д.);
- назначить этиотропное лечение;
- принять решение о консультации психиатра или сомнолога

Дозы бензодиазепинов

Бензодиазепины	Доза, мг
Алпразолам	0,25; 05; 1; 2
Бромазепам	1,5; 3; 6
Хлордиазепоксид	5; 10; 25
Клоназепам	0,25; 05; 1; 2
Клоразепат	3,75; 7,5; 15
Диазепам	2; 5; 10
Флуразепам	15; 30
Лоразепам	05; 1; 2
Нитразепам	5; 10
Оксазепам	10; 15; 30
Тамезепам	15; 30
Триазолам	0,125; 0,25
Зопиклон	5; 7,5
Золпидем	5; 10
Феназепам	05; 1; 2,5

Побочные эффекты бензодиазепинов

- Физическая зависимость, падения, нарушения памяти, деменция, функциональные расстройства, дневная сонливость и двигательные нарушения.
Риск выше у пожилых пациентов

Пояснения

Привлечь пациентов и их опекунов

Пациент должен понимать:
- рациональность депрескрайбинга (уменьшение риска, ассоциированного с продолжением использования бензодиазепинов, снижением их эффективности из-за длительного приема);
- симптомы отмены (бессонница, тревога) могут возникать, но обычно протекают легко и быстро проходят (от нескольких дней – до нескольких недель);
- данные симптомы – часть процесса постепенного снижения дозы; помогают контролировать темп и длительность депрескрайбинга

Снижение дозы

- Нет опубликованных доказательств того, что бензодиазепины пролонгированного действия характеризуются более низкой частотой развития симптомов отмены по сравнению с бензодиазепинами короткого действия;
- если дозу конкретной формы невозможно снижать на 25%, можно прибегнуть сначала к ее снижению на 50% с введением дней без приема препарата на более поздних этапах курса лечения или с переходом на лоразепам или оксазепам для завершения депрескрайбинга

Контроль поведения

Основные правила при бессоннице:
1) ложитесь в кровать, только если хотите спать;
2) не используйте кровать или спальню для чего-либо, кроме сна (или полового акта);
3) если вы не засыпаете в течение 20–30 мин после того, как легли спать или после ночного пробуждения, покиньте спальню;
4) если вы не засыпаете на протяжении 20–30 мин после возвращения в спальню, повторите шаг 3;
5) используйте будильник в одно и то же время каждое утро;
6) избегайте короткого сна днем;
7) не употребляйте продукты, содержащие кофеин, после обеда;
8) избегайте физических упражнений, употребления никотина, алкоголя и обильных приемов пищи за 2 ч до сна

Постоянный режим для профилактики бессонницы:
1) поднимите занавески на окнах днем для получения экспозиции ярким светом;
2) установите звук будильника на минимальную громкость;
3) увеличьте дневную активность и откажитесь от дневного сна;
4) уменьшите продолжительность короткого сна днем (не более 30 мин и только до полудня);
5) выпейте горячий напиток без кофеина или горячее молоко перед сном;
6) ограничьте прием пищи, кофеина, никотина перед сном;
7) посетите туалет перед сном;
8) соблюдайте режим сна каждый день;
9) попросите сделать вам мягкий массаж (в том числе спины)

Использование КПТ

Что такое КПТ?
КПТ включает в себя 5–6 образовательный сессий, во время которых пациент получает информацию о сне/бессоннице, управлении стимулами, ограничении сна, гигиене сна, приемах релаксации
Это работает?
Исследования показали, что КПТ улучшает процессы сна и имеет долгосрочные преимущества
Кто может провести такой курс?
Клинический психолог или любой специалист, прошедший обучение КПТ, кроме того, доступны курсы для самих пациентов

*GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Алгоритм депрескрайбинга бензодиазепинов (адаптировано из [1])

Исследования, посвященные изучению депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов

Исследования эффективности разных способов постепенной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов проводятся уже не одно десятилетие. Однако по этой теме опубликовано относительно небольшое число данных для такого временного промежутка. Ниже нами рассмотрены завершенные исследования депрескрайбинга бензодиазепинов, проведенного различными способами: постепенная отмена, применение заместительной фармакотерапии, применение психотерапии.

Отмена бензодиазепинов без заместительной фармакотерапии

Исследование R.C. Voshaar и соавт. [14] включало 180 пациентов, длительно принимавших бензодиазепины. Участники были поделены на три группы: в 1-й группе проводилось только уменьшение дозы бензодиазепина; во 2-й группе снижение дозы сочеталось с сеансами психотерапии; в 3-й (контрольной) группе продолжалась терапия бензодиазепинами. До начала депрескрайбинга участникам была проведена замена первоначального препарата на диазепам в эквивалентной дозе. Далее постепенная отмена препарата осуществлялась в режиме снижения суточной дозы на 25% каждую неделю в течение 4 нед, при этом последний этап возможно было разделить на два этапа, на протяжении которых доза уменьшалась на 12,5% через 4 дня. Психотерапия представляла собой 5 еженедельных двухчасовых сеансов групповой когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Результаты исследования оценивали с помощью опросника спустя 2 мес после отмены бензодиазепина. Полного прекращения приема бензодиазепинов удалось достичь в 1-й группе у 61% участников, во 2-й группе у 58% и в 3-й группе (контроль) у 21%. Лучшие результаты депрескрайбинга получены у пациентов, у которых эквивалентная доза диазепама составляла менее 10 мг/сут, по сравнению с пациентами, принимавшими более высокие дозы: прием бензодиазепинов прекратили 64 и 35% пациентов соответственно [14].

В похожем по дизайну исследовании L. Baillargeon и соавт. [15] при депрескрайбинге выявлено преимущество психотерапии перед простым снижением дозы бензодиазепинов. В качестве основного результата исследования рассматривался полный отказ пациентов от бензодиазепинов. Он был зафиксирован у 77% участников, которым проводили сеансы КПТ, и у 38% пациентов группы сравнения. Важным предиктором успешной отмены препарата была низкая доза – менее 5 мг/сут в эквиваленте диазепама.

K. Rickels и соавт. [16] провели долгосрочное наблюдение за пациентами, длительно принимавшими бензодиазепины, при этом средняя продолжительность приема бензодиазепинов короткого действия составила 6 лет, а препаратов длительного действия – 9 лет. Проведено постепенное снижение дозы препаратов до полной их отмены. Наблюдение за состоянием пациентов спустя 3 года после депрескрайбинга показало, что 55 из 123 пациентов не принимали бензодиазепины. Из 68 пациентов, продолживших фармакотерапию после завершения исследования, наименьшую среднюю суточную дозу бензодиазепинов использовали те, кто прекратил прием бензодиазепинов сразу после первоначального исследования (8,3 мг/сут в эквиваленте диазепама). Причинами возобновления приема препаратов служили инсомния, тревожность, симптомы депрессии, панического расстройства, головной боли, а также колита.

B. Vikander и соавт. [17] у 34 пациентов постепенно отменяли транквилизаторы: суточную дозу снижали на 10% дважды в неделю. В течение года у пациентов отмечено значимое уменьшение тревожности, плохого настроения и инсомнии.

A.E. Nardi и соавт. [18] был изучен депрескрайбинг клоназепама у пациентов с паническим расстройством в состоянии медикаментозной ремиссии (n=81). В результате полной отмены препарата путем постепенного снижения дозы у 68,5% пациентов рецидива не возникло.

Максимальное количество побочных эффектов при отмене клоназепама приходилось на первый месяц снижения дозы препарата, постепенно уменьшаясь к окончанию процесса депрескрайбинга. Более чем у 10% участников исследования наблюдались следующие симптомы: тревожность или раздражительность, тошнота или рвота, инсомния, потливость, тахикардия или сердцебиение, головная боль, слабость, тремор, мышечная боль, одышка, панические атаки, фобии, деперсонализация, гипотимия. Но у 84% пациентов выраженность НР была слабой.

C. Vicens и соавт. [6] сравнивали различные подходы к депрескрайбингу: 1) постепенное снижение дозы препарата в сочетании с визитами к врачу каждые 2–3 нед и 2) снижение дозы согласно письменным инструкциям. Беседы с врачом по содержанию были идентичны письменным инструкциям: пациенту разъясняли схему депрескрайбинга, давали рекомендации по улучшению сна. Дозу снижали на 10–25% каждые 2–3 нед. Завершили исследование 523 пациента. Существенной разницы между двумя группами не выявлено: прием препарата прекратили 45,2% пациентов из группы, в которой депрескрайбинг сопровождался письменными инструкциями, и 45% пациентов, посещавших врача в ходе отмены препарата. Была выявлена зависимость эффективности депрескрайбинга от дозы бензодиазепина и уровня тревожности пациента. В каждой группе отказаться от приема бензодиазепинов успешнее удавалось пациентам, принимавшим менее 10 мг препарата в эквиваленте диазепама. Уровень тревожности, измеренный по госпитальной шкале тревоги и депрессии, в каждой группе был достоверно ниже у пациентов, прекративших терапию бензодиазепинами. Побочными эффектами депрескрайбинга явились инсомния, тревожность и раздражительность [6].

В исследовании EMPOWER оценивали значение непосредственного обучения пациентов депрескрайбингу для успешной отмены бензодиазепинов [5]. Под наблюдением находились 303 пациента 65–95 лет, принимавших как минимум 5 различных препаратов, один из которых – бензодиазепиновый транквилизатор, применяемый свыше 3 мес. Обучение пациентов отмене препарата проводилось с помощью буклета, содержавшего информацию о риске длительного приема бензодиазепинов, их лекарственных взаимодействиях, а также пошаговую инструкцию по снижению дозы бензодиазепинов вплоть до их отмены в течение 21 нед. Полностью прекратили прием бензодиазепинов 27% участников. О побочных эффектах отмены препаратов в виде инсомнии и тревожности сообщили 42% пациентов [5].

M. Salonoja и соавт. [19] изучали эффективность однократной консультации лечащего врача по поводу коррекции

фармакотерапии психотропными препаратами, в том числе бензодиазепинами, у 591 пациента 65 лет и старше. Врач проводил беседу с пациентами об отмене, снижении дозы или замене этих препаратов, кроме того, программа исследования включала также часовую лекцию о побочных эффектах психотропных средств. В течение 12 мес количество пациентов, регулярно принимавших бензодиазепины, уменьшилось на 35%.

П.В. Пчелина и соавт. [20] изучали эффективность КПТ в сравнении с приемом зопиклона при бессоннице. Авторы установили, что КПТ не уступает по эффективности фармакотерапевтическому лечению бессонницы.

Заместительная терапия Z-анксиолитиками

Отдельная группа небензодиазепиновых транквилизаторов – так называемые Z-анксиолитики (зопиклон, золпидем, залеплон) – применялась в качестве временной заместительной терапии в период отмены бензодиазепинов в нескольких исследованиях.

C.M. Shapiro и соавт. [21] рассматривали возможность облегчить отказ от бензодиазепинов путем их замены на зопиклон. Спустя 4 нед после перехода на зопиклон предполагалась его отмена. В исследовании участвовали 134 пациента, страдавших инсомнией, которые были распределены в три группы в соответствии с методом замены препарата: 1) между отменой бензодиазепина и назначением зопиклона был промежуток без терапии; 2) прием зопиклона начинался сразу после отмены бензодиазепина; 3) постепенное снижение дозы бензодиазепина начиналось одновременно с приемом зопиклона. При последующей оценке состояния больных обнаружены следующие статистически значимые различия: у пациентов 1-й группы отмечались снижение внимания и ухудшение качества сна в перерыве между приемом лекарств, а затем значительное улучшение состояния при переходе на зопиклон; у участников 2-й группы – повышение концентрации внимания и улучшение качества сна при переходе на зопиклон, а у пациентов 3-й группы – улучшение общего состояния. Также после начала приема зопиклона у пациентов возникали жалобы на появление НР, однако они ограничивались сухостью и неприятным привкусом во рту. Спустя 12 мес было опрошено 99 участников исследования, из них 81 прекратил прием как бензодиазепинов, так и зопиклона.

В другом исследовании зопиклон применялся для облегчения отмены флунитразепама [22]. В исследование было включено 24 пациента, принимавших данный препарат не менее 3 мес по поводу инсомнии. Участников разделили на две группы – в одной добавляли зопиклон, в другой – плацебо. В обеих группах флунитразепам постепенно отменяли. Отмечено легкое протекание синдрома отмены бензодиазепина на фоне приема зопиклона по сравнению с группой плацебо. Спустя 3 мес 84% участников сообщили о полном отказе от снотворных, оставшиеся пациенты отказались от употребления флунитразепама, однако нерегулярно принимали различные анксиолитики.

Заместительная терапия другими препаратами

Поскольку основным показанием для длительного приема бензодиазепиновых транквилизаторов являются нарушения сна, предпринимались попытки замещения данных препаратов агонистами мелатониновых рецепторов, в частности мелатонином. Ниже приведены работы, в которых депрескрайбинг бензодиазепинов проводился путем их замены на мелатонин, а также одно исследование с заместительной терапией прегабалином, в котором участвовали пациенты с генерализованным тревожным расстройством.

Работа D. Garfinkel и соавт. [23] состояла из двух периодов по 6 нед и включала 34 пациента. Первый период подразумевал постепенную отмену бензодиазепиновых транквилизаторов и прием заместительной терапии – в основной группе 2 мг мелатонина, в контрольной – плацебо. В течение второго периода все участники исследования принимали мелатонин. По результатам первого периода достичь отмены бензодиазепинов удалось у 14 пациентов, принимавших мелатонин, и 4 пациентов, использовавших плацебо, что было статистически значимо. После перехода на мелатонин во втором периоде 6 пациентов, ранее получавших плацебо, отказались от приема бензодиазепинов. При последующем наблюдении спустя 6 мес 19 из 24 пациентов, прекративших терапию бензодиазепинами, не возобновили их прием. Таким образом, в данной работе применение мелатонина действительно облегчало отказ от приема бензодиазепинов.

Противоположные результаты получены в другом исследовании [24], в котором пациенты получали 3 мг мелатонина или плацебо в течение 6 нед, а доза бензодиазепина снижалась на 50% каждые 2 нед вплоть до полной отмены. Завершили исследование 45 из 66 пациентов. При оценке качества сна, состояния после пробуждения и дневной бодрости на основе ежедневных отчетов пациентов не обнаружено статистически значимых различий между двумя группами, за исключением ухудшения качества сна в течение первых 2 нед у пациентов, принимавших мелатонин.

В сходном по дизайну исследовании у 38 пациентов с инсомнией, принимавших бензодиазепины более 3 мес, проводили постепенное снижение их дозы. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема мелатонина или плацебо. Не отмечено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов, прекративших прием бензодиазепинов и не возобновивших его через 12 мес [25].

В небольшом исследовании C. Garzon и соавт. [26] у 22 пациентов оценивали результаты депрескрайбинга бензодиазепинов с заместительной терапией мелатонином. В результате 11 пациентов прекратили прием препаратов. Из-за небольшого числа участников нет данных о статистической значимости.

L. Baandrup и соавт. [27] изучали эффективность мелатонина при отмене бензодиазепинов, а также золпидема, зопиклона и залеплона у 86 пациентов 21 года – 74 лет, страдавших шизофренией или биполярным расстройством. Дозу бензодиазепинов снижали на 10–20% каждые 2 нед, что сочеталось с приемом мелатонина или плацебо. Однако впоследствии статистически значимых различий между двумя группами по среднесуточной дозе бензодиазепинов и количеству пациентов, сокративших дозу препарата, а также по степени выраженности НР не обнаружено.

Интересны результаты исследования E. Peles и соавт. [28], в котором мелатонин применялся в качестве замены бензодиазепинов у 80 пациентов, одновременно получавших заместительную терапию метадоном. Суточную дозу бензодиазепинов уменьшали на 0,5 мг в неделю. При этом

пациенты получали 5 мг/сут мелатонина в течение 6 нед, а затем плацебо на протяжении 6 нед после недельного перерыва либо в обратной последовательности. Статистически значимых различий между группами не обнаружено, депрескрайбинг был удачно проведен у 30% участников.

Замену бензодиазепинов на прегабалин у пациентов с генерализованным тревожным расстройством изучали S.J. Hadley и соавт. [29]. До начала исследования пациентов на 2–4 нед переводили на алпразолам в эквивалентных предыдущим препаратам дозах. Затем снижали дозу алпразолама на 25% в неделю, одновременно пациенты на протяжении 12 нед принимали прегабалин или плацебо. Начальная доза прегабалина составляла 75 мг дважды в день, затем ее повышали до 150 мг дважды в день в течение последующих 2 нед. Далее проводили коррекцию суточной дозы прегабалина (от 150 до 600 мг). В исследование вошло 106 пациентов 18–65 лет, из них завершили исследование 30 (53,6%) из группы прегабалина и 19 (38,0%) из группы плацебо. Согласно результатам исследования, прегабалин не оказал значимого влияния на прекращение приема бензодиазепинов, однако уменьшал симптомы тревоги и способствовал меньшей выраженности симптомов отмены по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Заключение

Депрескрайбинг бензодиазепинов должен быть рассмотрен, если нет оснований принимать бензодиазепиновые транквилизаторы. Учитывая, что их назначение на срок более 30 дней не рекомендовано, в подавляющем большинстве случаев бензодиазепиновый транквилизатор может быть отменен или заменен препаратом другого класса.

Правильно проведенный депрескрайбинг является эффективным методом полной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов – препаратов, длительный прием которых сопряжен с риском развития зависимости. Многочисленные исследования подтвердили, что успешность депрескрайбинга зависит от суточной дозы препарата, которую принимает пациент в настоящее время. Более высокая доза – повод рассмотреть заместительную фармакотерапию при отмене препарата. Роль КПТ может быть недооценена современными клиницистами, однако в настоящее время уже накоплено достаточно данных клинических исследований, подтверждающих эффективность этого метода [30]. Стоит рекомендовать более широкое его применение при лечении инсомнии. Наиболее безопасным вариантом является использование мелатонина, который нормализует цикл сон – бодрствование и не обладает аддиктивным потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pottie K, Thompson W, Davies S, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 May; 64(5):339-351.
2. Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств. 2014;(2):20-5. [Ladyzhenskii MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: are they in demand today? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* 2014;(2):20-5. (In Russ.)].
3. Осадший ЮЮ, Вобленко РА, Арчаков ДС и др. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). Современная терапия психических расстройств. 2016;(1):2-10. [Osadshii YuYu, Voblenko RA, Archakov DS, et al. Place of benzodiazepines in modern therapy of mental disorders (review of evidence-based studies). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* 2016;(1):2-10. (In Russ.)].
4. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jul;13(7):919-34. doi: 10.1517/14740338.2014.925444. Epub 2014 Jun 6.
5. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Jun; 174(6):890-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
6. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry.* 2014 Jun;204(6):471-9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134650. Epub 2014 Feb 13.
7. Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Oct;47(10):908-15.
8. Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 18;(6):CD005194. doi: 10.1002/14651858.CD005194.pub3.
9. O'Connor K, Marchand A, Brousseau L, et al. Cognitive-behavioural, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine. *Clin Psychol Psychother.* 2008 Jan-Feb;15(1):1-14. doi: 10.1002/cpp.556.
10. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry.* 2006 Jun;51(7):445-52.
11. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jul;13(7):919-34. doi: 10.1517/14740338.2014.925444. Epub 2014 Jun 6.
12. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1986 Oct 2;315(14):854-9.
13. Rickels K, Schweizer E, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Oct;47(10):899-907.
14. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2003 Jun;182:498-504.
15. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ.* 2003 Nov 11;169(10):1015-20.
16. Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry.* 1991 Jun;148(6):757-61.
17. Vikander B, Koechling UM, Borg S, et al. Benzodiazepine tapering: A prospective study. *Nord J Psychiatry.* 2010 Aug;64(4):273-82. doi: 10.3109/08039481003624173.
18. Nardi AE, Freire RC, Valenca AM, et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 years of treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun;30(3):290-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181dcb2f3.
19. Salonoja M, Salminen M, Aarnio P, et al. One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons. *Age Ageing.* 2010 May;39(3):313-9. doi: 10.1093/ageing/afp255. Epub 2010 Jan 20.
20. Пчелина ПВ, Табидзе АА, Полуэктов МГ. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии. Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):48-55. [Pchelina PV, Tabidze AA, Poluektov MG. Comparative study of the effectiveness of cognitive behavioral therapy and zopiclon in chronic insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):48-55. (In Russ.)].
21. Shapiro CM, Sherman D, Peck DF. Withdrawal from benzodiazepines by initially switching to zopiclone. *Eur Psychiatry.* 1995;10 Suppl 3:145s-51s. doi: 10.1016/0924-9338(96)80096-4.
22. Pat-Horenczyk R, Hacohen D, Herer P, et al. The effects of substituting zopiclone in withdrawal from chronic use of benzodiazepine hypnotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Dec; 140(4):450-7.
23. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med.* 1999 Nov 8; 159(20):2456-60.
24. Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, et al. A double-blind controlled study on melatonin efficacy to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Feb;23(1):55-60.
25. Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci.* 2007 Dec;29(6):641-6. Epub 2007 Jul 3.
26. Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, et al. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled stud. *Aging Clin Exp Res.* 2009 Feb;21(1):38-42.
27. Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomi sed, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry.* 2016 Oct;17(7):514-24. doi: 10.3109/15622975.2015.1048725. Epub 2015 Jun 18.
28. Peles E, Hetzroni T, Bar-Hamburger R, et al. Melatonin for perceived sleep disturbances associated with benzodiazepine withdrawal among patients in methadone maintenance treatment: A double-blind randomized clinical trial. *Addiction*. 2007 Dec;102(12):1947-53. Epub 2007 Oct 4.
29. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2012 Apr; 26(4):461-70. doi: 10.1177/0269881111405360. Epub 2011 Jun 21.
30. Шевцова ГЕ, Исайкин АИ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия как компонент междисциплинарной программы лечения послеоперационной неонкологической боли. Российский журнал боли. 2018; (1):64-9. [Shevtsova GE, Isaikin AI, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy as a component of interdisciplinary treatment program for postoperative non-oncological pain. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2018;(1):64-9. (In Russ.)].

Поступила 12.11.2018

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.

Коберская Н.Н., Табеева Г.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

Современная концепция когнитивного резерва

Основные формы когнитивных нарушений (КН) характеризуются значительной вариабельностью связи морфологических изменений и клинических проявлений. Одной из перспективных концепций, объясняющей эти особенности, является современная модель когнитивного резерва. Понятие когнитивного резерва, наиболее широко применяемое в контексте деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости функциональных систем мозга к развитию невропатологических изменений. Механизмы, обеспечивающие функционирование когнитивного резерва в норме и при патологии мозга, заключаются в активации нейрональных связей мозга. Поэтому лица с более высокой эффективностью нейрональных связей и способностью к образованию альтернативных нейрональных сетей и, соответственно, к формированию когнитивных стратегий в ответ на повышение когнитивной нагрузки характеризуются более высоким уровнем когнитивного резерва. Современная концепция когнитивного резерва открывает перспективы для объяснения причин и механизмов развития КН, а также обосновывает возможности использования альтернативных стратегий их коррекции.

Ключевые слова: *когнитивный резерв; мозговой резерв; болезнь Альцгеймера; деменция.*
Контакты: *Надежда Николаевна Коберская;* ***koberskaya_n_n@mail.ru***
Для ссылки: *Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):96–102.*

The modern concept of cognitive reserve

Koberskaya N.N., Tabeeva G.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 main forms of cognitive impairment (CI) are characterized by a significant variability in the relationship between morphological changes and clinical manifestations. One of the promising concepts, which explains these features, is a modern model of cognitive reserve. The cognitive reserve concept that is most widely used in the context of dementia is often employed to explain the mechanisms, by which the functional systems of the brain resist neuropathological changes. The mechanisms that ensure cognitive reserve function in the health and disease of the brain are to activate its neuronal connections. Therefore, individuals with more efficient neuronal connections and an ability to form alternative neural networks and, accordingly, to create cognitive strategies in response to increased cognitive load are characterized by greater cognitive reserve. The modern concept of cognitive reserve opens up prospects for explaining the causes and mechanisms of development of CI and also justifies the possibilities of using alternative strategies for their correction.

Keywords*: cognitive reserve; brain reserve; Alzheimer's disease; dementia.*
Contact*: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya;* ***koberskaya_n_n@mail.ru***
For reference*: Koberskaya NN, Tabeea GR. The modern concept of cognitive reserve. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):96–102.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102*

В изучении нейробиологии когнитивных процессов наметился существенный прогресс, однако до сих пор непонятно, каким образом когнитивные функции реализуют способность обработки информации, лежащую в основе мышления [1]. Современные исследования в этой области продемонстрировали, что когнитивные функции в норме обеспечиваются пространственно-временными нейрофизиологическими процессами передачи информации по проводящим путям белого вещества и в пределах нейрональных связей в коре головного мозга [2, 3]. Когнитивная дисфункция может быть вызвана повреждением этих нейрональных механизмов и изменением передачи информации [4–7]. Исследования механизмов когнитивного функционирования с уточнением обеспечивающих их структур и систем позволят выделить специфические мишени для коррекции и лечения когнитивных нарушений (КН), что особенно актуально для ряда неврологических и психических заболеваний, при которых КН являются не только ведущими клиническими проявлениями, но и крайне инвалидизирующими расстройствами.

Проводятся клинико-патофизиологические сопоставления степени, характера, вариантов течения КН и нейропсихологических, патоморфологических, нейрохимических и нейровизуализационных изменений не только на клинических моделях, но и у здоровых лиц разного возраста. Так, еще в 1989 г. R. Katzman и соавт. [8] при проспективном исследовании пожилых лиц не обнаружили прямой зависимости между степенью выраженности патологического про-

цесса в головном мозге и клиническим проявлением этого повреждения: лишь у части пожилых пациентов, имевших нормальные когнитивные функции, после смерти при патоморфологическом исследовании головного мозга были обнаружены изменения альцгеймеровского типа. Исследователи предположили, что симптомы болезни Альцгеймера (БА) не возникали у этих пациентов, потому что объем головного мозга у них был больше среднего, что, по-видимому, явилось фактором, сдерживающим развитие клинических симптомов. В то же время хорошо известно, что инсульт определенной величины и локализации может вызвать глубокие нарушения у одного пациента и минимальные – у другого. Необходимость обсуждения возможных причин такой диссоциации между степенью повреждения головного мозга и его клиническими проявлениями привела к формулированию концепции когнитивного резерва.

Определение когнитивного резерва

Y. Stern [9] охарактеризовал *когнитивный резерв как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий*. Поскольку нейрональные реакции в головном мозге, связанные с когнитивным резервом, являются нормальным ответом на усложнение когнитивной задачи, это определение предполагает, что когнитивный резерв имеется как у здоровых людей, так и в условиях патологии мозга и выражается в активизации нейрональных связей мозга. По сути, человек, у которого деятельность нейрональных связей головного мозга более эффективна или в головном мозге могут образовываться альтернативные нейрональные связи и, соответственно, вырабатываться когнитивные стратегии в ответ на повышение когнитивной нагрузки, может иметь больший когнитивный резерв.

В нейронауках при изучении когнитивных функций в норме и при патологии для объяснения несоответствия между степенью выраженности патологии мозга и клиническими проявлениями при многочисленных заболеваниях головного мозга предложено разделять понятия «мозговой резерв» и «когнитивный резерв» [9]. Как правило, резерв (любого типа) представляет собой индивидуальную изменчивость функциональной или структурной целостности нервной системы, которая модифицирует когнитивные и поведенческие способности человека в случае возникновения патологии головного мозга. Концепция мозгового резерва предполагает, что некоторые исходные условия физиологии мозга, часто измеряемые с помощью методов нейровизуализации, в значительной степени нивелируют наблюдаемые клинические симптомы.

Понятие «когнитивный резерв», наиболее широко применяемое при деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости к невропатологическим изменениям. Существует две концепции когнитивного резерва: одна представляет его как пассивный процесс – резерв определяется с точки зрения размера повреждения головного мозга, которое отмечается до достижения порога клинического проявления; другая предполагает, что головной мозг активно пытается справиться с патологией или компенсировать ее. Эти два подхода не являются взаимоисключающими.

Мозговой резерв – это «пассивная» форма, которая, как полагают, зависит от структурных особенностей головного мозга. Считается, что пациенты с меньшим мозговым резервом имеют более низкий порог для развития и проявления функциональных нарушений, вызванных заболеваниями мозга. Гипотеза мозгового резерва заключается в том, что по мере уменьшения объема мозга или синаптической плотности у лиц с бо́льшим преморбидным мозговым резервом симптомы развиваются медленнее и менее выражены, чем у лиц с меньшим исходным мозговым резервом. Эта гипотеза нашла подтверждение при изучении БА [9–14].

Когнитивный резерв характеризует «активный» механизм противостояния развитию патологического процесса в головном мозге [9]. В отличие от мозгового резерва («аппаратного обеспечения») когнитивный резерв аналогичен «программному обеспечению» мозга (по аналогии с компьютером) [9] и описывает устойчивость конкретной когнитивной функции к патологии головного мозга или способность использовать альтернативные функции, когда определенная функция нарушается. Лица с повышенным когнитивным резервом более образованны, имеют более высокий уровень интеллекта, более успешны в профессиональном плане [15]. Термин «когнитивный резерв» означает физиологическую устойчивость функциональных нейрональных связей, тогда как термин «мозговой резерв» относится к структурным различиям нейронных субстратов [9]. Очевидно, что разделение понятия резерва на структурный и функциональный компоненты предполагает наличие двух разных, не тождественных друг другу механизмов.

Модель когнитивного резерва

Модель когнитивного резерва, предложенная в 1993 г. P. Satz [13], основана на понятии резервной емкости мозга (РЕМ, brain reserve capacity), которая определяется размером мозга и количеством синапсов. Также вводится понятие критического порога РЕМ, при пересечении которого возникают клинические и функциональные симптомы когнитивной недостаточности. На рис. 1 показаны различия РЕМ у двух пациентов. Поражение головного мозга определенного размера может привести к клиническому дефициту на фоне меньшей РЕМ (пациент 2), поскольку данное повреждение превышает порог, достаточный для

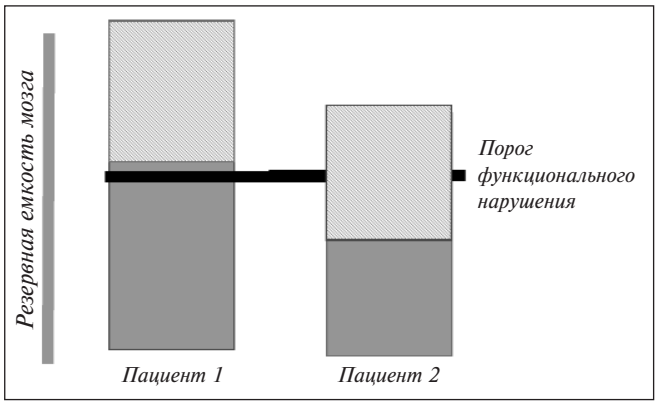


Рис. 1. *Резервная емкость мозга и развитие клинических симптомов КН [9]. При разной емкости когнитивного резерва одинаковый дефект приводит к развитию клинических проявлений при меньшей РЕМ (пациент 2)*

проявления этого дефицита. Тем не менее при большей РЕМ (пациент 1) клинически дефект может не проявляться, потому что этот порог не превышен. Таким образом, бо́льшую РЕМ можно считать фактором, защищающим от когнитивной дисфункции.

В нескольких исследованиях обнаружено, что лица с большей массой головного мозга или окружностью головы менее склонны к развитию БА, а при возникновении у них БА симптомы менее выражены [10, 14]. Это объяснялось тем, что у лиц с большей массой головного мозга имеется большее количество синапсов и для достижения критического порога БА необходимо больше времени.

Альцгеймеровская патология начинает развиваться за многие годы до клинического проявления болезни. Существует несколько причин, позволяющих назвать мозговой резерв пассивной моделью когнитивного резерва. Во-первых, этот тип модели предполагает, что существует фиксированное ограничение или порог, при достижении которого функциональное ухудшение будет отмечаться у всех. В случае БА этот порог может наступать при истощении плотности нейрональных синапсов до определенного количества. Во-вторых, пороговые модели являются по существу количественными моделями. Они предполагают, что определенный тип повреждения головного мозга будет одинаково проявляться у каждого человека и что повторяющиеся случаи повреждения головного мозга суммируются (количество переходит в качество). Индивиды отличаются только общими параметрами головного мозга, а повреждение головного мозга достаточно или недостаточно для истощения РЕМ до критического уровня. Согласно пороговой модели когнитивного резерва, при истощении нервных синапсов за пределами некоторой критической точки (точка модификации) появляются первые симптомы заболевания, после этого в какой-то момент истощение нейронов приведет к достаточно выраженным симптомам, чтобы клиническая картина БА стала явной (рис. 2).

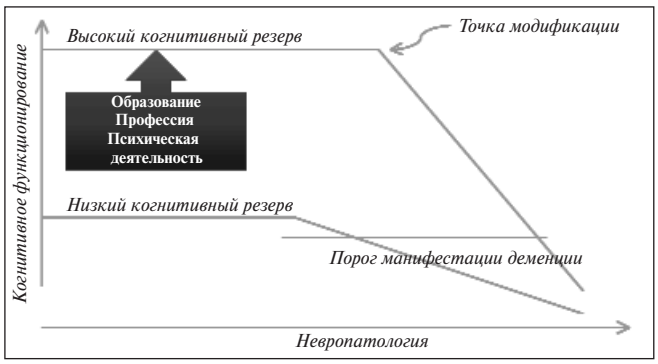


Рис. 2. *Схема модели концепции когнитивного резерва [60]. При истощении нервных синапсов за пределами некоторой критической точки (точка модификации) появляются первые симптомы заболевания*

Существуют определенные межиндивидуальные различия в РЕМ, которые приводят к более позднему или более раннему появлению клинических симптомов. У пациентов с бо́льшим запасом РЕМ потеря синапсов должна быть более выраженной для проявления клинических симптомов, а симптомы дебютируют позже. И наоборот, симптомы появляются раньше у пациента с меньшей РЕМ. Поскольку когнитивный резерв опосредует связь между патологией и ее клиническим проявлением, уровень РЕМ также должен влиять на тяжесть клинических симптомов после того, как порог их появления был пройден. На любом уровне развития патологического процесса у пациентов с бо́льшим запасом РЕМ отмечаются менее серьезные клинические признаки БА. Вместе с тем при любом уровне резерва более тяжелая патология приводит к более выраженному клиническому дефициту. Пороговая модель РЕМ не учитывает индивидуальные различия, например, каким образом поврежденный мозг обрабатывает когнитивные или функциональные задачи. Также непонятны потенциальные качественные различия дефекта в зависимости от типа повреждения головного мозга. Полученные результаты не отрицают важность пороговой модели когнитивного резерва, они просто показывают, что данная модель сама по себе, вероятно, недостаточна для объяснения всех особенностей когнитивного резерва.

Активная модель когнитивного резерва предполагает, что мозг активно пытается компенсировать свое повреждение. Эта модель может включать как минимум два вида когнитивного резерва. Первый – собственно когнитивный резерв, который может заключаться в использовании нейрональных связей головного мозга или когнитивных парадигм, которые менее подвержены нарушению. Возможно, этот тип резерва является нормальным процессом, характерным для здоровых людей при решении определенных задач. Второй – компенсация, т. е. использование мозговых структур или нейрональных связей, которые обычно не востребованы у здоровых лиц, для восполнения ущерба, нанесенного повреждением головного мозга [9].

Концепция когнитивного резерва головного мозга рассматривает его с точки зрения потенциального механизма борьбы с повреждением. В предложенной пороговой модели когнитивного резерва (см. рис. 1) РЕМ – это участие дополнительных синапсов или увеличение числа дополнительных нейронных сетей. Концепция когнитивного резерва объясняет результаты многочисленных исследований, в которых показано, что уровень интеллекта, общего и профессионального образования является предиктором того, что повреждение головного мозга должно быть достаточно значительным, прежде чем проявится функциональный дефицит (см. рис. 2). Гипотеза когнитивного резерва утверждает, что головной мозг у лиц с бо́льшим когнитивным резервом обрабатывает поставленные задачи более эффективно, а положение, что мозг у этих лиц анатомически отличается (например, у них больше синапсов) от такового у лиц с меньшим резервом, неверно. Именно поэтому в клинической практике достаточно часто выраженность атрофии головного мозга не коррелирует со степенью когнитивного дефицита. Таким образом, модель когнитивного резерва опровергает утверждение, что существует определенный фиксированный порог количества нейрональных синапсов, при превышении которого развивается функциональный дефицит. Данный критический порог отличается у разных людей, в зависимости от того, насколько эффективно используется сохранный нейронный субстрат. Гипотеза когнитивного резерва фокусируется «больше на том, что осталось, и меньше на том, что потеряно».

В случае БА у одного пациента клинические признаки заболевания могут развиться, когда количество синапсов истощается до определенного уровня, в то время как другой пациент с б**о**льшим когнитивным резервом может эффективно работать и не ощущать признаков когнитивного снижения, имея то же количество синапсов в головном мозге (см. рис. 2). Модель когнитивного резерва опровергает, что определенный тип повреждения головного мозга будет проявляться одинаково во всех случаях. Теория более эффективного использования нейрональных связей мозга основана на исследованиях реакции нормальных людей при усложнении задач и индивидуальных различий при выполнении когнитивных задач. По сути, повреждение головного мозга способствует повышению сложности когнитивной задачи. Функциональная нейровизуализация показывает, что общий ответ на усложнение задачи в норме заключается в увеличении активизации областей, участвующих в решении и более легкой версии задачи, а также активизации дополнительных областей головного мозга [16–18]. Существуют индивидуальные различия в том, как происходит дополнительная активизация коры головного мозга. Если рассматривать повреждение головного мозга как усложнение задачи, тогда индивид с б**о**льшим когнитивным резервом может справиться с б**о**льшим повреждением головного мозга и не испытывать когнитивного дефицита. Можно предположить, что при большем когнитивном резерве дополнительная активизация нейрональных связей будет происходить на более высоком уровне сложности задачи. К примеру, профессиональный математик может решить математическую задачу разными способами, в то время как менее опытный человек предложит только одно решение.

Когнитивный резерв и компенсация

В условиях патологии следует различать понятия «когнитивный резерв» и «компенсация», которая может быть ответом на повреждение головного мозга. Так, в нескольких исследованиях с использованием функциональных методов нейровизуализации, в которых сравнивали нейрональную активизацию у пациентов в дебюте БА и в контрольной группе, выявлена более выраженная и обширная активизация головного мозга при БА [19–21]. Эти данные послужили свидетельством того, что таким образом у пациентов происходила компенсация патологии, связанной с БА. Поскольку патологический процесс нарушал способность пациентов опосредовать задачу через ту же нейрональную сеть головного мозга, что и в группе контроля, компенсация у них осуществлялась за счет включения других областей мозга во время выполнения когнитивной задачи. Является ли эта компенсация когнитивным резервом? Компенсация не может быть просто нормальным ответом на когнитивные трудности. Кроме того, термин «компенсация» подразумевает попытку достичь максимальной эффективности когнитивной деятельности при повреждении головного мозга, используя те мозговые структуры или нейрональные связи, которые не активизируются в здоровом мозге. J.T. Becker и соавт. [19] сравнивали данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с БА и здоровых пожилых людей, выполняющих задание, связанное с нагрузкой на слуховую вербальную память. Испытуемым предлагалось запомнить три списка, содержащих одно, три и восемь слов. В задании с восемью словами (по сравнению с заданием на три слова) у пациентов с БА в отличие от испытуемых контрольной группы было выявлено снижение активизации латеральной лобной коры. Однако дорсолатеральная префронтальная кора и область угловой извилины у них оказались более активными, чем в контрольной группе. Авторы предположили, что это может быть ответом на патологические изменения, характерные для БА. Такое предположение согласуется с определением компенсации. Позже, используя другие аналитические методы, те же авторы пришли к выводу, что и у пациентов с БА, и в группе контроля при выполнении мнестического задания активизировалась одна и та же базовая нейрональная сеть [22]. Исследователи полагают, что групповые различия, о которых они первоначально сообщали, могут быть результатом различной активизации одной нейрональной сети, вероятно, потому, что предложенная когнитивная задача была более сложной для пациентов с БА. В данном варианте это будет считаться когнитивным резервом.

Оценивая ответ мозга на повреждение, важно знать, какие реакции находятся в диапазоне нормального ответа, а какие возникают только при наличии патологии. В клинических исследованиях данного явления должны использоваться задачи с возможностью коррекции уровня сложности. Как только сложность задачи для исследуемых групп уравнивается, групповые различия функциональной активизации с большей вероятностью представляют собой когнитивную компенсацию, а не резерв. Y. Stern [23] исследовал, изменяются ли при БА мозговые нейрональные связи, обеспечивающие мнестическую деятельность, при этом тщательно контролировалась сложность задачи. С помощью ПЭТ оценивался региональный церебральный кровоток у пациентов с БА и здоровых пожилых людей во время выполнения слухоречевого мнестического задания. Группы были сопоставлены по сложности задачи таким образом, чтобы точность распознавания слов из предлагаемого списка каждым субъектом составляла 75% (был скорректирован размер списка, который каждый пациент должен запомнить). У здоровых пожилых людей во время выполнения задачи отмечалась активизация левой фронтальной области и базальных ганглиев слева. Аналогичным образом эти области активизировались только у 3 пациентов с БА. У остальных 11 пациентов с БА во время выполнения задачи активизировались другие области (левая височная кора, задняя цингулярная извилина). Таким образом, при когнитивной нагрузке у большинства пациентов с БА активизируются другие области головного мозга в отличие от контрольной группы, и, скорее всего, происходит включение в процесс альтернативных нейрональных связей. С одной стороны, активизация альтернативных нейрональных сетей у пациентов с БА может быть следствием компенсации, но и у здоровых людей контрольной группы также отмечалась активизация этих областей, что противоречит понятию компенсации. С другой стороны, роль, которую играет альтернативная нейрональная сеть, различалась у пациентов с БА и в контрольной группе, поскольку активизация этих зон опосредовала способность лучшего выполнения задания у пациентов с БА, но не у здоровых пожилых людей. Это может возникать из-за невозможности активизации стандартных нейрональных связей, поврежденных в результате патологического процесса и, следовательно, рассматриваться как компенсация. Подобные исследования помогают лучше

понять механизмы, лежащие в основе когнитивной компенсации и когнитивного резерва.

Оценка уровня когнитивного резерва

Определение характера и степени повреждения головного мозга проводится при нейропсихологических исследованиях. Оптимальной мерой повреждения головного мозга был бы некоторый анатомический показатель. При инсульте, например, это прямые измерения объема очага в сочетании с оценкой его локализации. При черепно-мозговой травме не существует методов прямой оценки повреждения нейронов, но установлены клинические показатели (в частности, продолжительность потери сознания), которые, по-видимому, в какой-то степени определяют меру его тяжести. При БА также нет прямых методов измерения выраженности повреждения. Оптимальным решением этой проблемы являются длительные клинико-патологические исследования, в которых посмертные проявления патологического процесса (уменьшение количества нейрональных синапсов или отложение амилоида) изучаются в связи с клиническими проявлениями, наблюдаемыми в течение жизни. В нескольких исследованиях когнитивного резерва использован этот сложный подход. Так, D.A. Snowdon и соавт. [24] продемонстрировали связь между речевыми способностями в раннем возрасте и наличием патологии БА, обнаруженной при аутопсии. В некоторых исследованиях БА выявлено, что характерное снижение перфузии и метаболизма в теменных и височных отделах коры головного мозга, наблюдаемое в состоянии покоя, является показателем тяжести заболевания [25]. Дефицит перфузии коррелирует с тяжестью БА и увеличивается по мере ее прогрессирования [26], а распределение дефицита перфузии сопряжено с корковыми областями с наибольшей плотностью гистопатологических изменений [27–29]. Y. Stern и соавт. [30] показали, что у пациентов с деменцией при БА по данным ПЭТ дефицит перфузии в теменно-височных отделах коры головного мозга был более выраженным при наличии высшего образования. Это наблюдение было подтверждено в дальнейшем G.E. Alexander и соавт. [31] результатами ПЭТ: высшее образование коррелировало с уменьшением мозгового метаболизма в префронтальной, премоторной и левой верхней областях теменной коры. Таким образом, хотя патологический процесс (дефицит перфузии) был более выражен у пациентов с высшим образованием, клинические проявления заболевания у них были сопоставимы с таковыми у пациентов с более низким уровнем образования и меньшей выраженностью патологии. Этот факт можно объяснить тем, что больные с более высоким уровнем образования имели больший когнитивный резерв.

Многие исследователи БА пытались определить, существует ли связь между показателем когнитивного резерва, таким как уровень образования, и заболеваемостью БА. Во многих исследованиях наблюдалась более высокая распространенность БА у лиц с более низким уровнем образования [32–38]. Поскольку уровень образования связан с когнитивным резервом и отрицательно коррелирует с проявлениями БА, заболевание ожидаемо реже должно встречаться у лиц с высшим образованием. В нескольких исследованиях установлено, что относительный риск развития деменции также был выше у лиц с низким уровнем образования [39–42]. В приведенных выше эпидемиологических исследованиях использовался дихотомический подход – оценка по наличию или отсутствию БА.

Активно развиваются методы выявления и оценки последствий повреждения головного мозга. Стандартные нейропсихологические методики, как общие, так и конкретные, могут использоваться в качестве базовых при изучении когнитивного резерва. Значение непрерывной оценки результата продемонстрировано Y. Stern и соавт. [43], которые сравнивали пациентов с БА по клинической значимости теста на память. У пациентов с более высоким уровнем образования и профессиональных достижений выявлено более быстрое снижение памяти. Взаимозависимость уровня образования и скорости снижения памяти была отмечена и в другом исследовании [44]. Полученные результаты можно трактовать таким образом: поскольку пациенты с более высоким уровнем образования имеют больший когнитивный резерв, требуется б**о**льшая выраженность и распространенность патологического процесса, прежде чем появится снижение памяти. Однако патологический процесс при БА прогрессирует независимо от образовательного и профессионального уровня пациента, и когда патология становится очень серьезной, просто не остается субстрата для когнитивного резерва. Таким образом, тяжесть БА при начале дефицита памяти изменяется в зависимости от когнитивного резерва, но выраженность патологии, связанной с тяжелой клинической дисфункцией, не изменяется в зависимости от когнитивного резерва. Результатом является сокращение времени между началом дефицита памяти и выраженной ее потерей у пациентов с более высоким уровнем образования. Такое объяснение основано на предположении, что патологический процесс при БА прогрессирует независимо от когнитивного резерва. Таким образом, показатели клинической динамики заболевания могут дать представление о том, как когнитивный резерв может опосредовать связь между патологическим процессом и клиническим исходом.

В отличие от исследований при БА в нескольких работах, посвященных изучению нормального старения, обнаружено более быстрое снижение когнитивных способностей у лиц с более низким уровнем образования [45–47]. Аналогично более низкий уровень образования соотносится с б**о**льшим риском функционального когнитивного снижения [48]. Эти результаты указывают на то, что у здоровых людей когнитивный резерв позволяет более успешно справляться с возрастными когнитивными изменениями. Также важно учитывать некогнитивные показатели, которые могут быть опосредованы когнитивным резервом, в том числе изменения повседневной и профессиональной активности. В эпидемиологическом исследовании БА, проведенном голландскими авторами, обнаружено уменьшение числа пациентов с БА среди лиц с более высоким уровнем образования, но наличие депрессии было прогностическим неблагоприятным фактором развития деменции только в группе с высоким уровнем образования. Авторы предположили, что когнитивный резерв позволяет лицам с более высоким уровнем образования справляться с БА дольше, тем самым задерживая развитие ее когнитивных симптомов. Однако когнитивный резерв не влияет на другие проявления БА – депрессию [49]. Таким образом, у лиц с высшим образованием с большей вероятностью симптомы ранней депрессии будут ранним признаком заболевания.

Выбор методик для определения когнитивного резерва зависит от концепции когнитивного резерва, поддерживаемой конкретным исследователем. Наиболее эффективными методами измерения когнитивного резерва являются анатомические методики, такие как морфометрия, измерение окружности головы, определение количества нейрональных синапсов. Возникает вопрос: является ли проявлением когнитивного резерва больший объем головного мозга и связан ли он с меньшим риском развития деменции? В нескольких исследованиях такая зависимость подтверждена [10, 14, 50, 51]. P.W. Schofield и соавт. [14] провели популяционное исследование распространенности деменции у 649 пожилых людей. Результаты оценивали в зависимости от возраста, образования, этнической принадлежности и роста. У женщин с меньшей окружностью головы симптомы БА отмечались в 2,9 раза чаще, у мужчин с меньшей окружностью головы – в 2,3 раза чаще. Эти данные свидетельствуют о том, что лица с более крупным мозгом могут иметь больший когнитивный резерв.

В других исследованиях в качестве показателей когнитивного резерва использовались грамотность, коэффициент интеллекта (IQ) и оценка конкретных когнитивных функций. В некоторых исследованиях была отмечена связь образования с сосудистой или токсической (алкогольной) деменцией, но не с БА [52–54]. Часть авторов полагают, что IQ может быть в какой-то мере более точным показателем когнитивного резерва [31, 55]. Исследователи когнитивного резерва при БА считают, что прогрессирование альцгеймеровского патологического процесса не зависит от исходного количества нейронов. Однако в ряде работ [56, 57] предложено несколько механизмов, благодаря которым хроническая активизация нейронов, связанная с образовательными процессами (например, изучение иностранного языка) или другими воздействиями, может быть фактически защитой от развития БА. Кроме того, генетические особенности, которые определяют резервные факторы (размер мозга или объем памяти), могут влиять и на развитие патологии мозга. Недавно было признано, что взрослый мозг непрерывно генерирует новые, функционирующие нейроны [58]. Один из предложенных механизмов когнитивного резерва заключается в пластичности мозга [59]. Процессы структурной, синаптической и функциональной нейрональной пластичности, нейрогенеза могут способствовать умственной и когнитивной устойчивости.

Заключение

Таким образом, динамические свойства головного мозга и когнитивная устойчивость продолжают активно изучаться. Фундаментальные вопросы исследования мозгового и когнитивного резервов требуют дальнейшего исследования для понимания индивидуальных особенностей КН при патологии мозга. Важной задачей остается выяснение нейрофизиологических механизмов, способствующих развитию нейропротективных интеллектуальных способностей на протяжении всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marois R, Ivanoff J. Capacity limits of information processing in the brain. *Trends Cogn Sci*. 2005 Jun;9(6):296-305.
2. Kopell NJ, Gritton HJ, Whittington MA, Kramer MA. Beyond the connectome: the dynome. *Neuron*. 2014 Sep 17;83(6):1319-28. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.016.
3. Medaglia JD, Lynall ME, Bassett DS. Cognitive network neuroscience. *J Cogn Neurosci*. 2015 Aug;27(8):1471-91. doi: 10.1162/jocn_a_00810. Epub 2015 Mar 24.
4. Da Silva FL, Blanes W, Kalitzin SN, et al. Epilepsies as dynamic diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 12:72-83.
5. Pezard L, Nandrino JL, Renault B, et al. Depression as a dynamic disease. *Biol Psychiatry*. 1996 Jun 15;39(12):991-9.
6. Van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci*. 2013 Dec; 17(12):683-96. doi: 10.1016/j.tics.2013.09.012.
7. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Oct; 15(10):683-95. doi: 10.1038/nrn3801. Epub 2014 Sep 4.
8. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989 Apr;25(4):317-24.
9. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research Application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):448-60.
10. Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, et al. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996 Jul; 169(1):86-92.
11. Murray AD, Staff RT, McNeil CJ, et al. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*. 2011 Dec; 134(Pt 12):3687-96. doi: 10.1093/brain/awr259. Epub 2011 Nov 18.
12. Perneczky R, Green RC, Kurz A. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):137-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97.
13. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273.
14. Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF, et al. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):30-7.
15. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Apr-Jun;20(2):112-7.
16. Grady CL, Horwitz B, Pietrini P, et al. The effect of task difficulty on cerebral blood flow during perceptual matching of faces. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(4):227-39. doi: 10.1002/(SICI) 1097-0193(1996)4:4<227::AID-HBM1>3.0.CO;2-5..
17. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, et al. A graded task approach to functional mapping of areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain*. 1994 Dec;117 (Pt 6):1271-82.
18. Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, et al. Effects of task difficulty on regional cerebral blood flow: Relationships with anxiety and performance. *Psychophysiology*. 1988 Jul;25(4): 392-9.
19. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, et al. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Mar; 46(3):692-700.
20. Deutsch G, Halsey JH, Harrell LE. Exaggerated cortical blood flow reactivity in early Alzheimer's disease during successful task performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 Jan;15(1):71.
21. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer type dementia. *Neurobiol Aging*. 1993 Jan-Feb; 14(1):35-44.
22. Herbster AN, Nichols T, Wiseman MB, et al. Functional connectivity in auditory-verbal short-term memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 1996 Oct;4(2):67-77.
23. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov; 11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12) 70191-6.
24. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA*. 1996

Feb 21;275(7):528-32.
25. Prohovnik I, Mayeux R, Sackeim HA, et al. Cerebral perfusion as a diagnostic marker of early Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988 Jun; 38(6):931-7.
26. Foster NL, Chase TN, Mansi L, et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1984 Dec;16(6):649-54.
27. Brun A, Englund E. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: Neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*. 1981 Sep;5(5):549-64.
28. Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, et al. Anatomical correlates of the distribution of pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Jul;82(13):4531-4.
29. Rogers J, Morrison JH. Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1985 Oct;5(10):2801-8.
30. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992 Sep;32(3): 371-5.
31. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):165-72.
32. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, et al. Impact of education and occupation on prevalence of Alzheimer's disease (AD) and multi-infarct dementia (MID) in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*. 1990; 40(Suppl. 1):346.
33. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, et al. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol*. 1996 Feb;53(2):134-40.
34. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: Effect of education. *Neuroepidemiology*. 1996 Jan-Feb;15(1):20-5.
35. Gurland BJ, Wilder D, Cross P, et al. Relative rates of dementia by multiple case definitions, over two prevalence periods, in three cultural groups. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995 Winter;3(1):6-20. doi: 10.1097/00019442-199524310-00002. Epub 2012 Aug 8.
36. Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, et al. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):138-45.
37. Korczyn AD, Kahana E, Galper Y. Epidemiology of dementia in Ashkelon, Israel. *Neuroepidemiology*. 1991;10:100.
38. Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementia of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia*. 1995 Jan-Feb;6(1):55-62.
39. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol*. 1993 Jan;3(1):71-7.
40. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994 Dec;23(6):1256-61.
41. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):1004-10.
42. White L, Katzman R, Losonczy K, et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiological studies of the elderly. *J Clin Epidemiol*. 1994 Apr;47(4):363-74.
43. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1942-7.
44. Teri L, McCurry SM, Edland SD, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease: A longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 Jan;50A(1):M49-55.
45. Albert MS, Jones K, Savage CR, et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging*. 1995 Dec;10(4):578-89.
46. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: Findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jun;44(6):675-81.
47. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, et al. Education and change in cognitive function: The epidemiologic catchment area study. *Ann Epidemiol*. 1995 Jan;5(1):1-7.
48. Snowdon DA, Ostwald SK, Kane RL. Education, survival and independence in elderly Catholic sisters, 1936-1988. *Am J Epidemiol*. 1989 Nov;130(5):999-1012.
49. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, et al. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Sep;48(9): 1092-7.
50. Aksari P, Stoppe G. Risk factors in Alzheimer's dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1996 Nov;64(11):425-32.
51. Mori E, Hirono N, Yamashita H, et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1997 Jan; 154(1):18-24.
52. Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1707-12.
53. Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, et al. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997 Apr; 33(3):343-56.
54. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex and education. *Neurology*. 1991 Dec;41(12):1886-92.
55. Albert SM, Teresi JA. Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *Am J Public Health*. 1999 Jan;89(1):95-7.
56. Katzman R. (1993). Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):13-20.
57. Swaab DF, Lucassen PJ, Salehi A, et al. Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1998;117: 343-77.
58. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science. 1999 Oct 15;286(5439):548-52.
59. Fratiglioni L, Wang H. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007 Aug;12(1):11-22.
60. Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2012 Mar 30;196(1):90-5. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.012. Epub 2012 Mar 4.

Поступила 28.08.2018

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.

Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Бибик Е.Е., Мельниченко Г.А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе

Когнитивные нарушения (КН) являются неклассическим проявлением первичного гиперпаратиреоза, связанного с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Патофизиологические механизмы когнитивной дисфункции при этом эндокринном заболевании до конца не выяснены. Тем не менее продемонстрировано улучшение нейропсихологического состояния и качества жизни пациентов на фоне достижения нормокальциемии и снижения уровня паратгормона после хирургического лечения гиперпаратиреоза. Для определения возможности использования психоневрологических осложнений в качестве показаний к паратиреоидэктомии необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования.

Ключевые слова: *первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; депрессия; когнитивные нарушения; деменция.*
Контакты: *Екатерина Евгеньевна Бибик;* ***bibikaterina@mail.ru***
Для ссылки: *Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Бибик ЕЕ, Мельниченко ГА. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):103–108.*

Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism

Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Bibik E.E., Melnichenko G.A.
National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Dm. Ulyanov St., Moscow 117036

Cognitive impairment (CI) is a nonclassical manifestation of primary hyperparathyroidism associated with impaired calcium and phosphorus metabolism. The pathophysiological mechanisms of cognitive dysfunction in this endocrine disease have not been fully elucidated. Nonetheless, studies have demonstrated neuropsychological improvements and better quality of life in patients who have achieved normocalcemia with reduced parathyroid hormone levels after surgical treatment for hyperparathyroidism. Further large-scale controlled studies are needed to determine the possibility of using neuropsychiatric complications as indications for parathyroidectomy.

Keywords*: primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; depression; cognitive impairment; dementia.*
Contact*: Ekaterina Evgenyevna Bibik;* ***bibikaterina@mail.ru***
For reference*: Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Bibik EE, Melnichenko GA. Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):103–108.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-103-108*

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное формированием очага автономной гиперпродукции паратгормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ): аденомы/гиперплазии одной или нескольких желез, редко карциномы/атипической аденомы ОЩЖ. Избыточная секреция ПТГ способствует значительному повышению концентрации кальция в сыворотке крови. В патологический процесс вовлекаются различные органы и системы, в первую очередь ответственные за фосфорно-кальциевый обмен, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [1].

Классическая клиническая картина ПГПТ характеризуется устойчивым выражением: «кости, камни, стоны» (англ. bones, stones, moans and groans), отражающим основные проявления заболевания. Однако современные возможности лабораторной диагностики позволяют выявлять заболевание на самых ранних стадиях в отсутствие каких-либо жалоб, и внимание специалистов все больше направлено на анализ его так называемых неклассических проявлений, в том числе когнитивных [2, 3].

Патогенез когнитивных осложнений при ПГПТ

Наблюдений и данных, позволяющих оценить патогенез когнитивной дисфункции при ПГПТ немного. Ионы кальция участвуют в передаче сигнала между нейронами, и патологическое отклонение его концентрации в крови (гипер- или гипокальциемия), вероятно, оказывает негативное влияние на высшие психические функции [4]. Системная гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ при ПГПТ, в том числе в цереброспинальной жидкости, могут приводить к многоплановому воздействию на периферическую нервную систему и ЦНС. Ионы кальция проникают через гематоэнцефалический барьер, что приводит к повышенной концентрации кальция в головном мозге, нарушению нейрональной передачи сигнала, атрофии гиппокампа, и участвуют в развитии болезни Альцгеймера. Также с отложением кальция в мозговых структурах связывают возникновение

лобно-подкорковой деменции. Есть предположение, что повышение концентрации кальция в ЦНС может негативно влиять на работу головного мозга путем стимуляции апоптоза нейронов или отложения β-амилоида, что обусловливает широкое распространение когнитивных нарушений (КН) при ПГПТ в пожилом возрасте [5].

Проспективное исследование двух популяционных групп (суммарно n=4554) показало, что высокий уровень сывороточного кальция ассоциирован с более быстрым снижением когнитивных функций у лиц старше 75 лет [6, 7]. В то же время некоторыми исследователями продемонстрировано, что психологические нарушения и улучшение состояния здоровья после радикального лечения ПГПТ не связаны с тяжестью предшествовавшей гиперкальциемии.

КН также могут быть следствием сердечно-сосудистых осложнений гиперфункции ОЩЖ, поскольку при ПГПТ наблюдаются признаки эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости артериальной стенки [8, 9]. На животных моделях показано, что избыток ПТГ усиливает высвобождение вазопрессина и тем самым увеличивает вазоконстрикцию, в результате чего наблюдается гипоперфузия нескольких зон коры головного мозга, участвующих в процессах познания и формирования памяти. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с ПГПТ выявлено патологическое снижение мозгового кровотока. При достижении ремиссии заболевания зафиксировано улучшение кровоснабжения головного мозга у 13 из 14 пациентов через 12 мес после паратиреоидэктомии (ПТЭ) [10]. Таким образом, патогенез развития нейропсихологической симптоматики при ПГПТ сложен и остается неясным.

Клинические проявления

Субъективные нейропсихические симптомы при ПГПТ описываются с 1940-х гг. В ранних работах были зафиксированы такие проявления, как сонливость, депрессия, неврастения, снижение памяти, паранойя, галлюцинации, дезориентация, летаргия. В более поздних исследованиях найдена связь с проявлениями, которые ранее считались нетипичными. К ним относятся повышенная утомляемость, слабость, когнитивная дисфункция, расстройства сна, психологические и психические нарушения вплоть до психозов и комы, ограничение социального взаимодействия [11]. В отдельных клинических случаях манифестация ПГПТ у пожилых пациентов сопровождается развитием деменции, которая нивелируется после ПТЭ. Как правило, КН преобладают у лиц старше 70 лет [12].

Распространенность различных неврологических нарушений при ПГПТ составляет, по данным зарубежных авторов, от 10 до 60%; в российском пилотном исследовании (n=394) этот показатель достигал 75% (общая слабость – 75%, депрессия – 60%, психотические состояния – 6%) [1, 2, 13].

Диагностика

Для оценки когнитивных функций применяются шкалы и тесты, направленные на оценку различных аспектов интеллектуального развития. Так, по данным систематического обзора 27 работ I. Lourida и соавт. [14], для анализа когнитивных функций используются 48 различных тестов и подтестов. Скрининг-тестами для выявления мягких нейропсихологических нарушений служат краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки клинической деменции (Clinical Dementia Rating scale). В крупных исследованиях используются комплексные нейропсихологические тесты (батареи), среди которых наиболее распространенными являются шкала оценки интеллекта взрослых Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale), тест с построением маршрута А и В и словесно-цветовой тест Струпа (Color-Word Stroop Test). Иногда в исследования включают психологические тесты, оценивающие когнитивные способности в определенных областях, таких как память, внимание и исполнительные навыки [14].

Для определения качества жизни пациента используют анкетирование (Health Related Quality Of Life, HRQL), однако, по данным научных дискуссий, этот вид обследования не обладает специфичностью. Понятие «качество жизни, ассоциированное со здоровьем», или просто «качество жизни», представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента на основе его субъективного восприятия. Для оценки качества жизни созданы специальные опросники: Health Assessment Questionnaire, Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36), The Patient Health Questionnaire и др. [3, 13, 14].

Наиболее распространенной методикой изучения нарушений эмоциональной сферы является шкала госпитальной тревожности и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Она помогает определить наличие психологических отклонений у пациентов, но не позволяет установить окончательный диагноз [15].

В Научном медицинском исследовательском центре эндокринологии А.В. Беляевой и соавт. [16] проведено исследование качества жизни у пациентов с установленным диагнозом ПГПТ (n=100) в сравнении с контрольной группой пациентов без тяжелых физических или психических заболеваний, сопоставимой по полу и возрасту. Было использовано несколько опросников: EuroQol-5D (EQ-5D), SF-36, опросник по оценке боли в спине и шкала депрессии Бека. Показано, что пациенты с ПГПТ имеют более низкое качество жизни и это в наибольшей степени обусловлено поражением костной системы, проявляющимся болью и снижением подвижности. В то же время значимых различий показателей качества жизни у пациентов с мягкой формой заболевания и у пациентов группы контроля не выявлено (EQ-5D, p=0,32 и p=0,42; SF-36, психологический компонент здоровья, p=0,94, физический компонент здоровья, p=0,34), а больные с костными осложнениями имели статистически значимо более низкие показатели (EQ-5D, p=0,0001; SF-36, психологический компонент здоровья, p=0,002). Депрессия у большинства пациентов отсутствовала или наблюдались лишь начальные ее проявления.

Для объективной оценки нейропсихического состояния пациентов используются инструментальные методы диагностики. Функциональная визуализация головного мозга продемонстрировала значительное снижение регионального церебрального кровотока в зонах поясной извилины, верхней и нижней лобных извилин билатерально, передней височной, прецентральной и постцентральной извилин и теменной доле у пациентов с ПГПТ. Гипоперфузия этих областей коры коррелировала с уровнями кальция в сыворотке и ПТГ [9]. В двух проспективных исследованиях

с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) установлено улучшение кровотока в лобных отделах головного мозга после ПТЭ [9, 10]. N.D. Perrier и соавт. [9] при проведении фМРТ обнаружили изменения активности в медиальной части префронтальной коры у пациентов с ПГПТ при выполнении заданий, оценивающих когнитивные способности. Были выявлены также нарушения активности дорсолатеральной части префронтальной коры и теменной доли. После радикального лечения ПГПТ, помимо объективной динамики нейрофизиологической картины, по данным МРТ у пациентов отмечено улучшение сна и социального поведения, а скорость выполнения когнитивных тестов увеличивалась.

Прогноз после ПТЭ

Хотя у большинства пациентов с ПГПТ имеются те или иные субъективные нейропсихические нарушения, их не рассматривают в качестве показаний к хирургическому лечению ПГПТ, а его влияние на качество жизни продолжает изучаться.

Одной из первых работ, посвященных анализу влияния ПТЭ на функции ЦНС, было исследование P.J. Numann и соавт. [17], которые сравнивали пациентов с ПГПТ (n=10) и пациентов ортопедического профиля с нормокальцемией (n=10). Использовались 7 различных когнитивных тестов для оценки пространственной ориентации, кратковременной вербальной памяти, зрительно-моторной координации и способности планировать действия. Установлено, что в группе больных, перенесших ПТЭ, отмечено улучшение логической памяти и ассоциативного обучения (оценка кратковременной вербальной памяти), вербального внимания и способности к построению логических рассуждений. Используя некоторые из тех же тестов, G.G. Brown и соавт. [18] изучали когнитивные функции у 34 пациентов с ПГПТ до (n=34) и после (n=10) хирургического лечения. Выявлены когнитивная дисфункция (нарушение скорости моторики, интеллекта и кратковременной памяти) и ее значительная положительная ассоциация с уровнем сывороточного кальция, однако обратимость нарушений после радикального лечения не подтвердилась. В исследовании D. Babinska и соавт. [19], которые оценивали как элементарные корковые (концентрация и фокусировка внимания, восприятие, различные виды памяти), так и сложные когнитивные (мышление, понимание и способность к решению проблемы) функции, основными нейропсихическими нарушениями у пациентов с ПГПТ были ослабление внимания, снижение навыков невербального процесса обучения, нарушение различных видов памяти, уменьшение словарного запаса и ухудшение зрительно-аналитических способностей, широкая распространенность депрессивного расстройства. При сравнении состояния пациентов до и через 1 год после операции наблюдалось значительное улучшение зрительной и непосредственной (прямой) памяти, зрительно-аналитических способностей. Таким образом, нейропсихологическое тестирование может быть рекомендовано в качестве одного из компонентов обследования пациентов с ПГПТ для определения показаний к хирургическому лечению с целью предотвращения дальнейшего ухудшения когнитивных функций. Данные других исследований представлены в таблице.

В 1995 г. J.L. Pasieka и LL.Parsons [30] первыми предложили метод оценки результатов хирургического лечения ПГПТ с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100 (0 – отсутствие симптомов, 100 – выраженные симптомы) для измерения 13 симптомов, специфичных для данного заболевания (слабость, боль в костях, снижение памяти и др.), а в 1998 г. методика была валидизирована. Позднее в результате крупного многоцентрового исследования (n=203) этими же специалистами на основе среднего показателя ВАШ была разработана шкала оценки симптомов при ПГПТ (Parathyroid Assessment of Symptoms score, PAS). Показано, что «легкая утомляемость» является наиболее распространенным признаком заболевания. Кроме того, подтверждено значимое снижение общего индекса PAS в послеоперационном периоде (через 7 дней и/или 3 мес), ассоциированное с улучшением показателей качества жизни. Согласно работам J.L. Pasieka и L.L. Parsons, шкала PAS позволяет получить надежную и достоверную оценку симптомов, характерных для патологии ОЩЖ. Хотя данная шкала не предназначена для оценки качества жизни, она включает ряд показателей HRQL, специфичных для ПГПТ: физикальные жалобы (жажда, слабость, трудности при подъеме со стула или выходе из машины); эмоциональные характеристики (лабильность настроения, депрессия и раздражительность); болевой синдром (оссалгия и артралгия, боль в животе и головная боль); усталость и снижение памяти (забывчивость) [30, 31].

Преимущество ПТЭ в качестве метода лечения мягких форм ПГПТ было продемонстрировано в виде 5–25% улучшения некоторых показателей качества жизни, оцениваемых по шкале SF-36 [13, 32, 33]. G.B. Talpos и соавт. [32] провели рандомизированное контролируемое исследование 53 пациентов с лабораторно подтвержденной мягкой формой ПГПТ (срок наблюдения 2 года). В группе хирургического лечения продемонстрировано значительное улучшение показателей SF-36 через 6 мес по двум категориям: эмоциональная сфера ($p \leqslant 0{,}012$) и социальное взаимодействие ($p \leqslant 0{,}007$), подтверждающее положительное влияние ПТЭ на состояние психических функций. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [13, 33]. Изменения эмоциональной сферы и нейропсихологические нарушения также изучали H. Kahal и соавт. [15] в случаях бессимптомного течения ПГПТ с использованием шкал госпитальной тревожности (Hospital Anxiety), депрессии (Hospital Depression) и шкалы оценки настроения (Mood Rating Scale). Было подтверждено статистически значимое улучшение показателей по всем трем параметрам через 3 мес после ПТЭ.

Недавно швейцарскими специалистами было проведено крупное исследование, включавшее 332 пациентов преимущественно с мягкой формой ПГПТ: средние показатели кальция сыворотки и ПТГ – 2,68 ммоль/л (95% доверительный интервал, ДИ 2,66–2,70) и 12,4 пмоль/л (95% ДИ 11,7–13,40) соответственно. До операции у большей части пациентов выявлены повышенный уровень депрессии и тревожности, а также признаки когнитивной дисфункции, однако ассоциации между биохимическими параметрами (уровень кальция, ПТГ) и результатами когнитивных тестов не обнаружено. У 46% пациентов, подвергшихся ПТЭ, отмечены улучшение состояния мозговых функций по результатам MMSE (p=0,01), а также снижение показателей тре-

Исследования динамики когнитивных функций у пациентов с ПГПТ после операции

Источник	Выборка, n	Средний возраст, годы	Исходный уровень кальция, мг/дл	Исходный уровень ПТГ, пг/мл	Количество НП-тестов	Срок наблюдения после операции	Влияние ПТЭ на когнитивные функции
M.G. Cogan и соавт., 1978 [20]	12	54	12	500	8	3,6 мес	-
P.J. Numann и соавт., 1984 [17]	20	63,2	11,6	–	7	4,38 мес	+
G.G. Brown и соавт., 1987 [18]	34	52,5	11,5±1,0		7	6 мес – 1 год	-
A. Goyal и соавт., 2001 [21]	39	18–60	–	–	2	6 нед, 3 мес, 6 мес	+/-
G. Prager и соавт., 2002 [22]	20	60,9	10,9	133,4±62,6	2	6 нед, 12 нед	+
G.Y. Chiang и соавт., 2005 [23]	40	51,7	11,4±1,2	23,86 пмоль/л	4	30–380 дней	-
S.A. Roman и соавт., 2005 [4]	41	59	11,3	100	5	2–4 нед	+/-
C.M. Dotzenrath и соавт., 2006 [24]	52	62	2,90±0,26 ммоль/л	218,58±144,4	5	6 мес	+/-
E.A. Mittendorf и соавт., 2007 [25]	47	63	–	–	2	4 нед	+
C. Casella и соавт., 2008 [26]	16	72	–	–	–	1 мес	+
N.D. Perrier и соавт., 2009 [27]	18	54–83	10,5	118	10	6 нед, 6 мес	-
M.D. Walker и соавт., 2009 [28]	128	61	10,6±0,1	77±4	10	6 мес	+
J.F. Benge и соавт., 2009 [8]	67	61	10,7±0,8	160,7±113,5	13	1 мес	+
S.A. Roman и соавт., 2011 [29]	159	60	10,84	106,86	5	1, 3 и 6 мес	+
D. Babinska и соавт., 2012 [19]	70	52	11,2±1,1	270±253	7	12–18 мес	+

Примечание. НП-тесты – нейропсихологические тесты. (+) – есть влияние, (-) – нет влияния.

вожности (p=0,05) и депрессии (p=0,05) [34].

K. Zanocco и соавт. [35] показали, что информационная система оценки результатов лечения (The **P**atient-**R**eported **O**utcomes **M**easurement **I**nformation **S**ystem, PROMIS), разработанная Национальным институтом здоровья США, является эффективной платформой для обследования пациентов с ПГПТ. Она содержит валидизированные методы исследования физического и психического состояния больных, которое проводится с помощью компьютерного тестирования. Обследовав пациентов с ПГПТ (n=35) и пациентов контрольной группы (n=9) с заболеванием щитовидной железы (эутиреоз) до и через 3 нед после хирургического лечения, авторы отметили значительное улучшение показателей по пяти пунктам PROMIS (общая слабость, нарушения сна, тревога, депрессия, прикладные знания) после операции у пациентов с ПГПТ (p<0,05).

Многие исследования продемонстрировали улучшение субъективного нейропсихического состояния у пожилых больных после ПТЭ [36, 37]. N.D. Perrier и соавт. [27] провели экспериментальное рандомизированное контролируемое исследование (n=18) пациентов с мягким течением ПГПТ (средний возраст 63 года). Использовались объективные методы, в том числе функциональная МРТ, актиграфия сна и валидизированное комплексное нейропсихологическое тестирование. Через 6 нед после хирургического лечения в группе больных ПГПТ уменьшалась гиперсомния (p=0,03), и эта тенденция сохранялась на протяжении 6 мес.

На примере отдельных клинических случаев отмечено значимое восстановление интеллектуальных и сенсомоторных функций у пожилых пациентов при достижении нормокальциемии. Y. Tung-Chen и K. Jerusalem [38] наблюдали 78-летнюю пациентку с прогрессирующим нарушением сознания в течение 2 нед и диагностированной ранее болезнью Альцгеймера. После устранения выраженной дегидратации при лабораторно-инструментальном обследовании выявлен ПГПТ, инициировано консервативное лечение с дальнейшей подготовкой к операции. Однако уже в ходе медикаментозной терапии и норма-

лизации уровня сывороточного кальция у пациентки произошло значимое улучшение психических функций. Успешные результаты ПТЭ демонстрируют и другие наблюдения: 83-летняя пациентка после операции смогла вернуться к игре в шахматы, у 90-летней больной с афазией восстановилась способность к пению, а пациентка 67 лет с паркинсонизмом на фоне ПГПТ уже через несколько недель после операции была способна вести адекватный образ жизни [39–41]. Эти явления можно объяснить формированием тонких нейропсихологических нарушений, отражающих функциональные и потенциально обратимые изменения, которые предшествуют органическим и обычно необратимым расстройствам.

Заключение

Таким образом, КН считаются неотъемлемой частью диагностики и лечения ПГПТ. Показано, что ПТЭ может улучшать психологические и когнитивные функции пациентов, однако для оценки возможности использования психоневрологических осложнений в качестве показаний к хирургическому лечению ПГПТ необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева НГ. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. докт. мед. наук. Москва; 2011. [Mokrysheva NG. Primary hyperparathyroidism. Epidemiology, clinic, modern principles of diagnosis and treatment. Dis. doct. med. sci. Moscow; 2011].
2. Repplinger D, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Neurocognitive dysfunction: a predictor of parathyroid hyperplasia. *Surgery*. 2009 Dec; 146(6):1138-43. doi:10.1016/j.surg.2009.09.009.
3. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):49-55. doi: 10.1210/jc.2013-3115. Epub 2013 Dec 20.
4. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):1121-8; discussion 1128-1129.
5. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, et al. Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology*. 1991;16(4):311-22.
6. Schram MT, Trompet S, Kamper AM, et al. Serum calcium and cognitive function in old age. J Am Geriatr Soc. 2007 Nov;55(11): 1786-92.
7. Maggio D, Ruggiero C. Hyperparathyroidism in the elderly: shifting the focus from bone to brain. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Dec;23(5-6): 326-7.
8. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, et al. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2009 Nov;15(6):1002-11.
9. Perrier ND, Coker LH, Rorie KD, et al. Preliminary report: functional MRI of the brain may be the ideal tool for evaluating neuropsychologic and sleep complaints of patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006 May;30(5):686-96.
10. Mjaland O, Normann E, Halvorsen E, et al. Regional cerebral blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy. *Br J Surg*. 2003 Jun;90(6):732-7.
11. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005 Nov;242(5):642-50.
12. Morris LF, Zelada J, Wu B, et al. Parathyroid surgery in the elderly. *The oncologist*. 2010;15(12):1273-84.
13. Weber T, Keller M, Hense I, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007 Jun;31(6): 1202-9.
14. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5): e0127574. doi: 10.1371/journal.pone.0127574. eCollection 2015.
15. Kahal H, Aye M, Rigby AS, et al. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb;76(2):196-200. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04197.x.
16. Беляева АВ, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе. Ожирение и метаболизм. 2009;6(1):8–12. [Belyaeva AV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Renal concentration function in primary hyperparathyroidism. *Ozhirenie i metabolizm*. 2009; 6(1):8–12. (In Russ.)].
17. Numann PJ, Torppa AJ, Blumetti AE. Neuropsychologic deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1984 Dec; 96(6):1119-23.
18. Brown GG, Preisman RC, Kleerekoper M. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by parathyroidectomy. *Henry Ford Hosp Med J*. 1987;35(4):211-5.
19. Babinska D, Barczynski M, Stefaniak T, et al. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):825-31. doi: 10.1007/s00423-011-0885-5. Epub 2011 Dec 8.
20. Cogan MG, Covey CM, Arieff AI, et al. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1978 Dec;65(6): 963-70.
21. Goyal A, Chumber S, Tandon N, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian J Med Sci*. 2001 Dec; 55(12):677-86.
22. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, et al. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002 Dec;132(6): 930-5; discussion 935-936.
23. Chiang CY, Andrewes DG, Anderson D, et al. A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):99-104.
24. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pfingsten H, et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006 May;30(5):680-5.
25. Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, et al. Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):338-44.
26. Casella C, Pata G, Di Betta E, Nascimbeni R. Neurological and psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism: the role of parathyroidectomy. *Ann Ital Chir*. 2008 Jun;79(3):157-61; discussion 161-163.
27. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with «asymptomatic» primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1116-22.
28. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6): 1951-8. doi: 10.1210/jc.2008-2574. Epub 2009 Mar 31.
29. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Jan;253(1):131-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f66720.
30. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following

surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1998 Jun;22(6):513-8; discussion 518-519.
31. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002 Aug; 26(8):942-9. Epub 2002 May 21.
32. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*. 2000 Dec;128(6): 1013-20;discussion 1020-1.
33. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, et al. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery*. 2003 Oct;134(4):675-81; discussion 681-683.
34. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest*. 2016 May; 39(5):567-76. doi: 10.1007/s40618-015-0423-3. Epub 2016 Jan 7.
35. Zanocco K, Butt Z, Kaltman D, et al. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2015 Sep; 158(3):837-45.
36. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a plea for early surgical referral. *Arch Surg*. 2003 Aug;138(8):867-71.
37. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov; 89(11):5415-22.
38. Tung-Chen Y, Jerusalem K. Dementia due to primary hyperparathyroidism: A lesson learned from delayed diagnosis. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016 May-Jun;51(3):181-2. doi: 10.1016/j.regg.2015.07.011. Epub 2015 Sep 26.
39. Doherty DB, Mittendorf EA, Valentine AD, Perrier ND. An elderly woman with primary hyperparathyroidism exhibits improvement of neurocognitive dysfunction after parathyroidectomy. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55(10): 1689-91.
40. Chiba Y, Satoh K, Ueda S, et al. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2007 Jun;54(3): 379-83. Epub 2007 Apr 10.
41. Papageorgiou SG, Christou Y, Kontaxis T, Bonakis A, Anagnostouli M, Potagas C, et al. Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: favourable outcome after surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Dec;110(10): 1038-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.06.004. Epub 2008 Jul 26.

Поступила 29.10.2018

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.

Остроумова О.Д.[1,2], Ших Е.В.[1], Реброва Е.В.[1], Рязанова А.Ю.[3]

[1]Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия; [3]кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии факультета усовершенствования врачей и кафедра клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

[1]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [2]129226, Москва, ул. 1-я Леонова,16; [3]400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы

Возраст-ассоциированные заболевания становятся важной проблемой общественного здравоохранения в связи с увеличением числа людей пожилого и старческого возраста во всем мире. В этой возрастной группе велика распространенность недементных когнитивных нарушений (КН) и деменции, что определяет значительное ухудшение качества жизни. Одним из возможных факторов риска развития КН и деменции является ортостатическая гипотензия (ОГ), также часто выявляемая в пожилом и старческом возрасте. Представлен обзор публикаций, посвященных определению связи ОГ с риском развития КН/деменции у пациентов старших возрастных групп. Хотя результаты исследований противоречивы, в ряде работ и метаанализе указано на связь между ОГ и КН/деменцией у больных пожилого и старческого возраста. Своевременная диагностика ОГ позволит не только выявлять группы высокого риска в отношении развития КН и/или деменции, но и вовремя проводить профилактические мероприятия для снижения этого риска.

Ключевые слова: *ортостатическая гипотензия; деменция; когнитивные нарушения; пожилой и старческий возраст.*
Контакты: *Ольга Дмитриевна Остроумова;* ***ostroumova.olga@mail.ru***
Для ссылки: *Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Ортостатическая гипотензия как модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений: обзор литературы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):109–116.*

Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review

Ostroumova O.D.[1,2], Shikh E.V.[1], Rebrova E.V.[1], Ryazanova A.Yu.[3]

[1]Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, – SD «Russian Gerontological Scientific-Clinical Center», Moscow, Russia; [3]Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, and Department of Clinical Allergology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

[1]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; [2]16, 1st Leonova St., Moscow 129226; [3]1, Pavshikh Bortsov Sq.,Volgograd 400131

Age-related diseases are becoming an important public health problem due to the rise in the number of elderly and senile people around the world. In this age group, the prevalence of cognitive impairment (CI) no dementia and dementia is great, which determines a significant deterioration in quality of life. Orthostatic hypotension (OH) that is also often detectable at elderly and senile ages is one of the possible risk factors for CI and dementia. The paper reviews publications a relationship between OH and risk for CI/dementia in patients from older age group. Although the results of studies are contradictory, a number of studies and meta-analysis indicate a relationship between OH and CI/dementia in elderly and senile patients. Timely diagnosis of OH will be able not only to identify groups at risk for CI and/or dementia, but also to implement preventive measures in time to reduce this risk.

Keywords*: orthostatic hypotension; dementia; cognitive impairment; elderly and senile age.*
Contact*: Olga Dmitrievna Ostroumova;* ***ostroumova.olga@mail.ru***
For reference: *Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AYu. Orthostatic hypotension as a modifiable risk factor for cognitive impairment: a literature review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):109–116.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-109-116*

Благодаря успехам современной медицины значительно увеличилась средняя продолжительность жизни. По прогнозам, к 2050 г. число лиц старше 60 лет достигнет примерно 2 млрд и будет составлять 22% населения планеты [1]. Вместе с увеличением продолжительности жизни происходит рост частоты заболеваний, связанных со старением.

Старение может сопровождаться снижением когнитивных функций, таких как память, внимание, скорость обработки информации, речь, праксис, гнозис и исполнительные функции [2, 3]. Нарушения памяти и других когнитивных функций, связанные со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями, приводят к значительному ухудшению качества жизни и повышению финансовых затрат на уход за пациентами, особенно с деменцией [4], которая является одной из основных причин инвалидности у пожилых людей [5].

При деменции из-за выраженных когнитивных нарушений (КН) пациент хотя бы частично лишен независимости и нуждается в посторонней помощи зачастую ежедневно, в самых обычных жизненных ситуациях [6]. Если пациент, имеющий интеллектуальный дефицит и проблемы при умственной работе, сохраняет самостоятельность в повседневной жизни и способность ухаживать за собой, согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (**D**iagnostic and **s**tatistical **m**anual of mental diseases, DSM-V), ему устанавливают диагноз недементных КН [6].

Распространенность недементных КН, по данным разных авторов, существенно различается и в некоторых группах населения старше 60 лет может достигать 42% [7]. Частота деменции экспоненциально увеличивается с возрастом и после 65 лет удваивается каждые 5 лет [8]. В странах с более высоким доходом распространенность деменции составляет около 5–10% у лиц старше 65 лет и, как правило, выше у женщин, чем у мужчин. Во многом это объясняется тем, что женщины живут дольше [8]. В США, например, около 14% пожилых людей страдают деменцией и еще 22% имеют недементные КН [9]. Полагают, что к 2050 г. старение населения приведет к более чем двукратному увеличению общего числа лиц с КН/деменцией [10]. Поэтому изучение факторов риска развития КН, поиск возможных вмешательств, которые могли бы значительно замедлить темпы их прогрессирования, – актуальная задача современной медицины.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и факторы их риска, включая артериальную гипертензию (АГ), на протяжении многих лет ассоциируются с риском появления КН и деменции. Не вызывает сомнения тесная взаимосвязь сердечно-сосудистой патологии и цереброваскулярных заболеваний [11–13].

Одним из главных факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей смертности, падений и синкопальных состояний у лиц пожилого и старческого возраста является ортостатическая гипотензия (ОГ), *характеризующаяся снижением артериального давления – АД (систолического – САД или диастолического – ДАД) при переходе в вертикальное положение* [14–18]. Повторяющиеся эпизоды резкого снижения АД при ОГ могут приводить к церебральной гипоперфузии, проявляющейся головокружением, слабостью, потемнением в глазах при переходе в вертикальное положение [19].

Диагноз ОГ устанавливают при устойчивом (в течение 3 мин) снижении САД на ⩾30 мм рт. ст. и/или ДАД на ⩾15 мм рт. ст. после вертикализации пациента (перехода из положения лежа, а при невозможности – из положения сидя) или после наклона головы до 60° при выполнении тилт-теста у пациентов с АГ или снижении САД на ⩾20 мм рт. ст. и/или ДАД на ⩾10 мм рт. ст. после вертикализации у пациента с исходно нормальным АД [19]. У пациентов с САД <110 мм рт. ст. в положении лежа на спине ОГ диагностируют при устойчивом (в течение 3 мин) снижении САД <90 мм рт. ст. после перехода в вертикальное положение из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра – из положения сидя [20].

ОГ может быть как первичной (идиопатической), так и вторичной, т. е. обусловленной другими заболеваниями (сахарный диабет, амилоидоз), приемом лекарственных препаратов (диуретики, вазодилататоры, нейролептики, трициклические антидепрессанты), а также нейрогенной, вызванной структурными нарушениями автономной нервной системы или функциональными нарушениями регуляции [21].

Распространенность ОГ, как и деменции, увеличивается с возрастом. Так, в Ирландском продольном исследовании TILDA (**T**he **I**rish **L**ongitu**d**inal Study on **A**geing), посвященном проблемам старения [22], встречаемость ОГ составила 15,6%. И если у мужчин и женщин 50–59 лет этот показатель достигал 14,3 и 16,9%, то после 80 лет он увеличился до 43,4 и 39,9% соответственно.

Важнейшим фактором, влияющим на когнитивные функции, является перфузия головного мозга, которая в значительной степени зависит от уровня АД [23]. Долгое время считалось, что для поддержания нормального церебрального кровотока со скоростью примерно 50 мл/мин на 100 г ткани головного мозга требуется церебральное перфузионное давление (ЦПП) 60–150 мм рт. ст. [23]. Обычно ЦПП ниже среднего АД на 10–15 мм рт. ст., следовательно, для поддержания нормального церебрального кровотока необходимо среднее АД ⩾70 мм рт. ст. Однако в более поздних работах показано, что большую роль в поддержании достаточного ЦПП играют механизмы ауторегуляци; критический уровень среднего АД, при уменьшении которого возможно нарушение церебрального кровотока, широко варьируется у разных индивидов и может составлять от 50 до 100 мм рт. ст. [24]. В соответствии с этим наблюдением в рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях установлено, что фармакологическое повышение АД на 10 мм рт. ст. может значительно улучшить как церебральный кровоток, так и когнитивные функции [25].

Сильная зависимость когнитивных функций от уровня АД является особой проблемой у пожилых людей по нескольким причинам. Во-первых, АД, в частности ДАД, обычно снижено у лиц старше 60 лет вследствие повышения ригидности сосудистой стенки [26]. Кроме того, возрастное снижение АД может усугубляться развитием ОГ. При переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя под действием силы тяжести до 300–800 мл крови депонируется в нижних конечностях и в дальнейшем может приводить и к обширной экстравазации жидкости в ткани нижних конечностей. Эти процессы вызывают значительное снижение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение преднагрузки и, соответственно, снижение сердечного выброса вдвое [24, 27].

В ряде исследований подтверждена связь между хронической АГ и/или гипоперфузией головного мозга и состоянием когнитивных функций у пожилых людей. Так, применение нового перспективного бесконтрастного метода оценки перфузии головного мозга – метода спиновой маркировки крови (ASL-режим магнитно-резонансной томографии, МРТ) – позволяет выявить прямую взаимосвязь перфузии мозга и тяжести КН при болезни Альцгеймера (БА) [28]. В продольном исследовании J. Verghese и соавт. [29] обнаружено двукратное повышение риска развития БА в течение 20 лет у пациентов с устойчиво низким ДАД (<70 мм рт. ст.). Кроме того, связь между гипоперфузией и появлением клинических признаков деменции наблюдалась и в Роттердамском исследовании старения [30].

В работах, включавших пациентов с деменцией, показано, что роль ОГ как фактора риска ее развития была сильно недооценена. Так, в M.E. Bengtsson-Lindberg и соавт. [31] изучали частоту ОГ у 156 пациентов пожилого и старческого возраста, среди которых было 52 пациента с деменцией с тельцами Леви (средний возраст 76±6 лет), 50 пациентов с БА (средний возраст 76±7 лет), 54 пациента с сосудистой деменцией (средний возраст 76±6 лет) и 62 пациента контрольной группы без КН (средний возраст 73±8,0 лет; p=0,017). Участники контрольной группы были статистически значимо моложе пациентов с деменцией, однако эта разница была небольшой – примерно 3 года. ОГ выявлена у 69% пациентов с деменцией с тельцами Леви, у 38% пациентов с БА и только у 13% пациентов контрольной группы без деменции. Сочетание систолической (снижение САД на ⩾20 мм рт. ст. после вертикализации пациента) и диастолической (снижение ДАД на ⩾10 мм рт. ст.) ОГ наиболее часто встречалось в группах пациентов с деменцией с тельцами Леви (67% всех участников с ОГ) и сосудистой деменцией (48%), в то время как у пациентов с ОГ в группах с БА или контрольной группе преобладало изолированное снижение САД (по 63% пациентов с ОГ в каждой группе). Результаты тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) были статистически значимо ниже (p<0,001) в группе пациентов с сочетанной систолической и диастолической ОГ (22,0±4,8 балла) по сравнению с пациентами без ОГ (25,2±4,8 балла).

R.V. Torres и соавт. [32] в 2017 г. представили результаты повторного (шестого) наблюдения жителей центральной части Нью-Йорка (n=961), у которых исходно в 2001–2006 гг. в рамках продольного исследования MSLS (**M**aine-**S**yracuse **L**ongitudinal **S**tudy) [32] были оценены когнитивные функции и сердечно-сосудистые факторы риска. MSLS было посвящено изучению влияния сердечно-сосудистых факторов риска на когнитивную деятельность. Авторы показали, что ОГ (преимущественно систолическая), наблюдавшаяся у 18% участников, статистически значимо связана со снижением когнитивных функций. Также у 6% испытуемых была выявлена ортостатическая гипертензия (повышение САД на ⩾20 мм рт. ст. и после вертикализации пациента). По сравнению с пациентами с нормальной реакцией АД на постуральные изменения пациенты с ОГ были старше (68,3±11,5 года против 61,0±12,7 года), имели более высокое АД (151,9±25,6 мм рт. ст. против 134,5±23,0 мм рт. ст.), более высокие показатели гликемии натощак (104,8±39,7 мг/дл против 97,6±23,4 мг/дл), триглицеридов (159,4±141,7 мг/дл против 139,4±107,1 мг/дл), чаще страдали ССЗ (22,5% пациентов с ИБС и 66,3% с АГ против 13,0% с ИБС и 40,5% и АГ, но без ОГ) и сахарным диабетом (16,6% против 11,2%), при этом по всем перечисленным показателям разница была статистически значимой (p<0,05). Пациенты с ортостатической гипертензией были моложе (54,9±11,0 лет; p<0,05) и имели больший индекс массы тела (32,5±7,9 кг/м^2 против 28,6±5,9 кг/м^2 у пациентов с ОГ и 29,1±5,6 кг/м^2 у пациентов с нормальной реакцией АД на постуральные изменения; p<0,05).

Проведенное в рамках MSLS [32] нейрофизиологическое обследование состояло из 18 тестов, позволяющих оценить различные когнитивные домены. У пациентов с ОГ как интегральный показатель когнитивных функций, так и показатели, характеризующие все оценивавшиеся в этом исследовании когнитивные домены, были статистически значимо хуже по сравнению с таковыми у лиц с нормальной реакцией АД на постуральные изменения: p<0,001 – для интегрального показателя когнитивных функций, планирования (scanning and tracking), семантической памяти, зрительно-пространственной организации; p=0,014 – для рабочей памяти и p=0,047 – для абстрактного мышления. Поскольку пациенты с ОГ были старше лиц с нормальной реакцией АД и могли иметь иные отличия, проводилось моделирование для исключения влияния таких факторов, как возраст, пол, уровень образования, этническая принадлежность, курение, индекс массы тела, физическая активность, уровень гомоцистеина, наличие сахарного диабета и АГ.

При регрессионном анализе (моделирование с поправкой на возраст, пол, уровень образования, этническую принадлежность, курение, индекс массы тела, физическую активность, уровень гомоцистеина) была выявлена статистически значимая взаимосвязь систолической ОГ с интегральным показателем когнитивных функций (p=0,041), а также с показателями планирования (p=0,025) и семантической памяти (p=0,048). При включении в моделирование поправки на наличие сахарного диабета и АГ статистически значимую (p=0,048) взаимосвязь ОГ удалось выявить только для показателя планирования (один из компонентов управляющих функций).

В Ирландском продольном исследовании TILDA [22] изучалась связь ОГ со снижением когнитивных функций за 4 года наблюдения у 3338 пациентов старше 50 лет (средний возраст 61,1±8,0 лет, из них 32,1% были 65 лет и старше) без деменции, болезни Паркинсона или инсульта в анамнезе на момент включения в анализ. Уровень АД оценивали на 40-й и 110-й секундах после вертикализации пациента, к имеющим ОГ относили пациентов со снижением САД на ⩾20 мм рт. ст. и/или ДАД на ⩾10 мм рт. ст. Было показано статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте монреальской шкалы оценки когнитивных функций (**Mo**ntreal **C**ognitive **A**ssessment, MoCA) на 17% у пациентов с ОГ на 110-й секунде (относительный риск, ОР 1,17%; 95% доверительный интервал, ДИ 1,02–1,33; p=0,028). После стратификации по возрасту только в группе пациентов 50–64 лет (n=2267) с ОГ на 110-й секунде наблюдалось статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте MoCA (ОР 1,25; ДИ 95% 1,01–1,57; p=0,048) в отличие от пациентов 65 лет и старше (n=1071), у которых изменения были недостоверны (ОР 1,09; ДИ 95% 0,91–1,30; p=0,370). Стратификация пациентов по наличию АГ показала статистически значимое увеличение числа ошибок в тесте MoCA у пациентов с АГ и

ОГ как на 110-й, так и на 40-й секунде (ОР 1,27; ДИ 95% 1,06–1,53; p=0,011 и ОР 1,18; ДИ 95% 1,03–1,34; p=0,017), в то время как у пациентов с ОГ без АГ и у пациентов только с АГ без ОГ статистически значимого ухудшения когнитивных функций в тесте MoCA за 4 года наблюдения не обнаружено [22]. Однако в подгруппе пациентов 65 лет и старше статистически значимых взаимосвязей не обнаружено.

При анализе результатов по отдельным когнитивным доменам у лиц с ОГ на 40-й и на 110-й секундах в тесте MoCA наблюдалось статистически значимо большее количество ошибок в субтестах, оценивающих управляющие функции (ОР 1,32; 95% ДИ 1,11–1,57; p=0,002 и ОР 1,53; 95% ДИ 1,18–1,99; p=0,002 соответственно). В субтестах MoCA, характеризующих другие когнитивные домены, количество ошибок статистически значимо не различалось у лиц с наличием и отсутствием ОГ.

В итальянском исследовании The Progetto Veneto Anziani Study [33] на протяжении 4 лет изучалось влияние постурального изменения АД на риск развития или прогрессирования КН у 1408 участников 65 лет и старше (от 65 до 96 лет, средний возраст 71,4±5,2 года, большинство участников были в возрасте 65–69 лет). Когнитивные функции определяли по MMSE, снижение до ⩽24 баллов рассматривали как развитие КН, ухудшение когнитивных функций на ⩾3 балла по сравнению с исходными данными (но >24 баллов суммарно) – как снижение. На момент включения в исследование средний балл по MMSE составил 27,2±1,8; из 1408 участников у 18,9% диагностировали ОГ, у 10,9% – ортостатическую гипертензию (повышение САД на ⩾20 мм рт. ст. после вертикализации пациента). Частота АГ была статистически значимо (p<0,0001) больше в группе ОГ по сравнению с контролем и группой ортостатической гипертензии (79,1; 71,1 и 70,5% соответственно). В отличие от ОГ в отношении ортостатической гипертензии нет единых согласительных документов, и авторы используют наиболее часто применяемый в литературе критерий диагностики указанного состояния. По сравнению с пациентами, у которых постуральные изменения АД укладывались в нормальный диапазон, ни ОГ, ни ортостатическая гипертензия не приводили к статистически значимому увеличению риска развития КН, однако в группе пациентов с ортостатической гипертензией наблюдался более высокий риск прогрессирования КН (ОР 1,50; 95% ДИ 1,26–1,78; p<0,0001) [33].

В долгосрочном исследовании Malmö Preventive Project [34], которое проводилось в Швеции, изучалось влияние уровня АД в покое и постуральных изменений АД на риск развития деменции в среднем возрасте. В исследовании участвовали 18 240 пациентов, включенных в него с 1974 по 1992 г. и прошедших повторный осмотр в 2002–2006 гг. (средний возраст на момент включения 45±7 лет и на момент окончания исследования 68±6 лет). После завершения исследования (по данным на 2009 г.) деменция выявлена у 428 (2,3%) пациентов, средняя продолжительность наблюдения за пациентами с момента включения составила 28±4 года. Воздействие как АД в покое, так и постурального изменения АД на риск развития деменции изучалось с применением мультивариативной регрессионной модели, позволяющей нивелировать влияние разницы в возрасте и других традиционных факторов риска на полученные результаты. Наиболее значимое влияние на риск развития деменции оказало постуральное снижение ДАД на 10 мм рт. ст. (отношение шансов, ОШ 1,22; 95% ДИ 1,01–1,44; p=0,036), в то время как для пациентов с систолической ОГ полученные данные оказались статистически недостоверными (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,89–1,15; p=0,74). Заслуживает внимание то, что у пациентов с более высоким АД в покое риск развития деменции был ниже, чем у пациентов с более низким АД (для разницы в 10 мм рт. ст. для САД: ОШ 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99; p=0,011 и для ДАД: ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78–0,96; p=0,006).

В 2001 г. в Швеции по инициативе правительства стартовало 6-летнее проспективное исследование, посвященное проблемам старения (Swedish Good Aging in Skane study, SNAC), в которое вошли пациенты старше 60 лет [35]. Из 1832 пациентов (средний возраст 68±8,5 года), завершивших исследование, ОГ выявлена у 18%, а в контрольной группе участников без КН – у 16%, при наличии недементных КН – у 24% (p=0,413) и деменции – у 31% (p=0,008 по сравнению с контролем; ОР 1,93; 95% ДИ 1,19–3,14) после поправки на возраст. У пациентов 60–69 лет частота ОГ составила 14%, 70–79 лет – 23%, старше 80 лет – 28%.

В 1999 г. во Франции было начато 12-летнее исследование Three-City Study [36], посвященное влиянию сосудистых заболеваний на риск развития деменции у пациентов старше 65 лет. В нем приняли участие 9294 жителя трех городов Франции – Бордо, Дижона и Монпелье. Постуральные изменения АД оценивали у 7425 участников. ОГ была выявлена у 13% пациентов (средний возраст лиц с ОГ 74,3±5,0 лет, без ОГ 73,4±5,0 лет; p<0,001). При мультивариантном регрессионном анализе установлено, что ОГ повышает риск развития деменции на 26% по сравнению с таковым у лиц без ОГ (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,03–1,53; p=0,024).

R. Peters и соавт. [37] изучали риск развития деменции у лиц с ОГ и без нее в исследовании HYVET (**HY**pertension in the **V**ery **E**lderly **T**rial). HYVET – первое рандомизированное контролируемое исследование у пациентов старше 80 лет. Оно проводилось в 195 центрах 13 стран Европы, Азии, Австралии и Африки и включило 3846 пожилых пациентов с АГ. Длительность наблюдения в среднем составила от 2,2 до 2,4 года, пациенты были рандомизированы в две группы: группа активного лечения (индапамид ± периндоприл) и группа плацебо. У 3121 испытуемого определяли показатели АД сидя и после перехода в вертикальное положение на 2-й минуте. При этом авторы рассматривали ОГ как снижение САД на ⩾15 мм рт. ст. и ДАД на ⩾7 мм рт. ст. при переходе пациента из положения сидя в положение стоя. Также выделяли подгруппу пациентов с субклинической ОГ. К ней относили лиц с ОГ, предъявлявших жалобы на появления неустойчивости, бледности, слабости за неделю до измерения АД. ОГ выявлена у 538 (17,5%) пациентов. Средний возраст пациентов с ОГ составил 83,9±3,3 года, а пациентов без ОГ (n=2583) – 83,5±3,1 года (p=0,004). ОГ была связана с увеличением на 36% риска снижения когнитивных функций (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,14–1,59) и на 34% риска развития деменции (ОШ 1,34; 95% ДИ 0,98–1,84). Субклиническая ОГ также была связана с повышенным риском развития КН (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,12–2,17) и деменции (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,00–3,20).

R. Peters и соавт. [37] провели также метаанализ результатов пяти исследований: HYVET [37], Malmö Preventive Project [34] и SNAC [35], Three-City Study [36] и Роттердамского исследования старения [30] и установили, что нали-

чие ОГ ассоциировано с увеличением риска развития деменции на 21% (ОР 1,21; 95% ДИ 1,09–1,35).

Противоречивые данные одномоментных и проспективных исследований с относительно непродолжительным периодом наблюдения, таких как TILDA [22] и The Progetto Veneto Anziani Study [33] (в обоих исследованиях период наблюдения составил в среднем 4 года) и др., не способствовали более точному осмыслению влияния ОГ на развитие КН/деменции.

Роттердамское исследование стартовало в 1989 г. в Роттердаме (Нидерланды). Это крупное проспективное когортное исследование [30], в которое вошли лица старше 55 лет для изучения факторов риска развития старения и возраст-ассоциированных заболеваний. F.J. Wolters и соавт. [38] среди первого поколения участников Роттердамского исследования, включенных с 1989 по 1993 г., выделили когорту пациентов с ОГ, не имевших к моменту начала исследования деменции и инсульта в анамнезе. Наблюдение за пациентами с оценкой риска развития деменции длилось вплоть до 1 января 2014 г. У 6204 пациентов, у которых было возможно провести тесты на постуральные изменения АД, распространенность ОГ составила 18,6%, а у лиц 75 лет и старше – 30,6%. За время наблюдения за пациентами, которое в среднем составило около 15,3 года (от 8,3 до 20,8 года), у 1176 (18,9%) участников развилась деменция. Из них 935 (79,5%) пациентам был поставлен диагноз БА, 95 (8,1%) – сосудистой деменции, 43 (3,7%) – деменции на фоне болезни Паркинсона, 30 (2,6%) – других типов деменции, а у 73 (6,2%) тип деменции не уточнен. В 129 случаях диагнозу деменции предшествовал инсульт. Встречаемость деменции у лиц моложе 68,5 года составила 12,2% (у 388 из 3186), в то время как у лиц 68,5 года и старше – 27,0% (у 740 из 2742). У женщин деменция наблюдалась чаще (22,3%, у 784 из 3514), чем у мужчин (14,2%, у 344 из 2415), что может быть связано с разной средней продолжительностью жизни. Наличие ОГ при включении в исследование ассоциировалось с увеличением риска развития деменции на 15% (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,00–1,34; p=0,05), сходные данные получены и для БА, и для сосудистой деменции (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,99–1,37; p=0,07 и ОШ 1,53; 95% ДИ 0,97–2,43; p=0,07 соответственно). Риск развития деменции был самым высоким у пациентов с ОГ, не имевших компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС, прирост ЧСС <5 ударов в минуту; ОШ 1,39; 95% ДИ 1,04–1,85; p=0,05). Аналогично высокая вариабельность САД, определяемая путем расчета среднеквадратического отклонения, была связана с более высоким риском деменции, даже у лиц без формального диагноза ОГ (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,01–1,16; p=0,02) [37].

A.M. Rawlings и соавт. [9] проанализировали данные 11 709 участников исследования **A**therosclerosis **Ri**sk in **C**ommunities (ARIC) [4] без ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, включенных в исследование в 1987–1989 гг. в четырех округах США. Когнитивные функции оценивали в 1990–1992, в 1996–1998 и 2011–2013 гг. Таким образом, длительность наблюдения в среднем достигала примерно 24 лет. Средний возраст участников на момент включения составлял 54,5±5,7 года. Для сравнения: средний возраст при включении в Роттердамское исследование [9] – 68,5±8,6 года, что объясняется одним из критериев отбора в данное исследование (возраст старше 55 лет). В исследовании ARIC при первом визите ОГ диагностирована у 4,7% (у 552) пациентов, в то время как в Роттердамском исследовании – у 18,6%. Пациенты с ОГ в исследовании ARIC были, как правило, старше лиц без ОГ (57,8±5,3 года против 54,3±5,7 года соответственно). Среди пациентов с ОГ чаще встречались представители негроидной расы по сравнению с лицами без ОГ (32% против 26% соответственно), у них чаще имелась АГ (65,4% лиц с ОГ против 37,2% без ОГ). Наконец, у пациентов с ОГ наблюдались более выраженное снижение когнитивных функций (интегральный показатель когнитивных функций – 0,32 по сравнению с 0,07 у лиц без ОГ) и более высокая смертность (55% в группе с ОГ против 27% в группе без ОГ за все время исследования).

В течение 24 лет наблюдения у 1068 (9,1%) участников развилась деменция. После поправки на ряд факторов (возраст, пол, уровень общего холестерина, АД, уровень образования, курение, употребление алкоголя, уровень АпоЕ, индекс массы тела) риск развития деменции у лиц с ОГ был на 54% выше, чем у лиц без ОГ (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,20–1,97). У 842 (7,2%) участников за время наблюдения развился ишемический инсульт. В полностью скорректированной модели риск развития инсульта у лиц с ОГ был более чем в два раза выше, чем у пациентов без ОГ (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,65–2,62) [9].

Таким образом, постуральное падение САД и ДАД связано с существенным увеличением риска развития деменции и ишемического инсульта, особенно у пациентов с АГ. Диагностика ОГ, в частности у пациентов среднего возраста, может выявить группу лиц, нуждающихся в более тщательном мониторинге, у которых оправдана более ранняя и более «жесткая» модификация факторов риска ССЗ и деменции.

Связь ОГ с ухудшением когнитивных функций предполагает несколько потенциальных путей замедления прогрессирования и даже, возможно, предотвращения развития деменции у пожилых пациентов. Важную роль в снижении ортостатического воздействия на мозговой кровоток может играть сокращение времени нахождения в положении сидя. Лица старше 60 лет ежедневно проводят в среднем более 9 ч в положении сидя [39]. Длительное пребывание в положении сидя у пожилых лиц с сердечной недостаточностью приводит к значительно большему падению АД [40].

К сожалению, большинство современных видов повседневной деятельности (прием пищи, просмотр телевизора, чтение, работа на компьютере, транспорт) проходит в положении сидя, и значительное сокращение продолжительности этих мероприятий, вероятно, будет восприниматься как негативное влияние на качество жизни [24]. Можно, например, рекомендовать пациентам смотреть телевизионные передачи сидя с приподнятыми ногами, разместив их на пуфике или табурете. Также можно применять компрессионные чулки и бинты, особенно в ситуациях вынужденного длительного пребывания в положении сидя (перелет в самолете). Эластическое бинтование нижних конечностей позволяет значительно снизить количество крови, депонированной во время ортостаза в этой области. Занятия лечебной физкультурой и другие формы физических упражнений также снижают депонирование крови в нижних конечностях во время ортостаза. По данным метаанализа, опубликованного в 2017 г., практически все формы фи-

зических упражнений улучшают когнитивные функции у пожилых людей [41]. В качестве альтернативы физическим упражнениям ряд авторов предлагает использовать специальные аппараты для стимуляции мышц голени во время нахождения в положении сидя [24].

Прием вазодилататоров, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) как один из важных факторов риска развития и усугубления ОГ должен проходить под тщательным врачебным контролем, не следует допускать развития гиповолемии и чрезмерной вазодилатации [24]. При назначении трициклических антидепрессантов или нейролептиков пожилым пациентам необходимо тщательно взвешивать соотношение польза/риск такого вмешательства [24]. В случае возникновения лекарственно-индуцированной ОГ необходимо отменить и/или заменить те препараты, которые потенциально могут быть причиной развития ОГ, и/или снизить их дозу.

В последние годы в клиническую медицину вошел термин «депрескрайбинг» – планомерная и продуманная отмена препарата, в ряде случаев с постепенным снижением дозы, с целью улучшения качества жизни пациента и устранения/снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций. Этот подход (депрескрайбинг препаратов, вызывающих снижение АД, в том числе антигипертензивных) особенно актуален при наличии КН, обусловленных/усугубленных ОГ. В связи с этим представляет особый интерес исследование DANTE (**D**iscontinuation of **An**tihypertensive **T**reatment in **E**lderly) [42, 43], которое проводилось в Нидерландах в 2011–2013 гг. и было посвящено изучению влияния отмены антигипертензивной терапии на когнитивные функции у пациентов старше 75 лет с недементными КН (21–27 баллов по MMSE) [42]. ОГ была выявлена у 162 (42,1%) из 385 участников исследования [43]. Пациентов рандомизировали в две группы: у пациентов 1-й группы отменяли всю антигипертензивную терапию, пациенты 2-й группы продолжали принимать антигипертензивные препараты. Исследование длилось 16 нед [42]. Отмена антигипертензивной терапии в течение 16 нед не привела к статистически значимому изменению когнитивных функций у пациентов старческого возраста [42], однако были получены интересные результаты в отношении ОГ. Она имелась у 162 пациентов: у 86 – в 1-й группе и у 76 – во 2-й группе. Отмена антигипертензивной терапии привела к устранению ОГ у 43 (50%) пациентов 1-й группы и у 29 (38%) пациентов 2-й группы, у которых через 16 нед наблюдения также исчезли симптомы ОГ (ОР 1,31; 95% ДИ 0,92–1,87; p=0,13). Последующий анализ показал, что устранение ОГ отмечалось значительно чаще у пациентов 1-й группы, которые полностью прекратили прием антигипертензивных препаратов (61%), по сравнению с пациентами 2-й группы, продолжавшими активное лечение (38%): ОР 1,60; 95% ДИ 1,10–2,31; p=0,01.

Однако небольшая продолжительность исследования DANTE и малое количество участников исследования не позволяют однозначно ответить на вопрос о целесообразности полной отмены антигипертензивной терапии у пациентов старческого возраста для улучшения прогноза и уменьшения риска развития КН/деменции. Однако эти данные, безусловно, крайне интересны и требуют дальнейшего изучения.

Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарственных препаратов [44, 45], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [44–46]. Наиболее часто вызывают ОГ антигипертензивные препараты [44–46]. Интенсивное снижение АД под влиянием этих препаратов может увеличить риск развития ОГ. Интенсификация антигипертензивной терапии достигается увеличением дозы или количества препаратов, что обеспечивает снижение АД до целевого уровня <140/90 мм рт. ст. Значимым предиктором развития ОГ является количество препаратов, снижающих АД [47], в частности использование 3 и более препаратов [48].

Частота развития лекарственно-индуцированной ОГ неодинакова на фоне лечения разными классами антигипертензивных средств: она ниже при терапии иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистами кальция, чем при использовании тиазидных диуретиков и бета-блокаторов [49, 50]. Так, в исследовании PARTAGE (**P**redictive values of blood pressure and **art**erial stiffness in institutionalized very **age**d population) [49] максимальная частота развития ОГ у пожилых больных обнаружена на фоне лечения бета-адреноблокаторами из-за повышенной симпатомиметической активности, а наименьшая – на фоне терапии БРА. Следовательно, новые антигипертензивные средства, такие как БРА, имеют лучший профиль безопасности, в том числе и в отношении риска развития ОГ, по сравнению с другими классами антигипертензивных средств и могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [50].

Известно, что при выборе антигипертензивного средства с оптимальными церебропротективными свойствами преимущество имеют именно БРА [51]. Особого внимания среди БРА заслуживает кандесартан – препарат со сверхдлительным действием (более 24 ч). Кандесартан, в отличие от других БРА, очень прочно, необратимо связывается с рецепторами ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторы), показатели диссоциации (t1/2) с человеческими АТ1-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые у других представителей БРА и их активных метаболитов [52–55]. Эта особенность молекулы лежит в основе сильного и пролонгированного антигипертензивного эффекта кандесартана, что выделяет его среди других БРА.

Преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток, в том числе в ранние утренние часы, объясняют его большую эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего КН и инсульта. Это было наглядно продемонстрировано в проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании SCOPE (The **S**tudy on **Co**gnition and **P**rognosis in the **E**lderly) [56], в котором участвовали 4937 больных 70–89 лет с АГ (уровень АД на момент включения 160–179/90–99 мм рт. ст.). В конце наблюдения (3–5 лет) было выявлено, что использование кандесартана приводило к статистически значимо более выраженному снижению АД по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии (контрольная группа): на 3,2/1,6 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД (p<0,001 для обоих значений). Главным результатом исследования SCOPE было статистически значимое (p=0,041) уменьшение на 28% частоты нефатальных инсультов в группе кандесартана по сравнению с плацебо. При лечении кандесартаном статистически значимо реже возникала необхо-

димость в отмене препарата из-за побочных эффектов, в том числе ОГ, или плохой переносимости.

Также в исследовании SCOPE оценивали влияние разных режимов антигипертензивной терапии на когнитивные функции [57]: при тестировании по MMSE 2070 пациентов имели исходно низкие показатели (24–28 баллов), у остальных 2867 больных выявлен достаточно высокий уровень когнитивных функций (28–30 баллов). В подгруппе пациентов с исходно низкими показателями когнитивных функций на фоне терапии кандесартаном в конце периода наблюдения выявлены более медленные темпы прогрессирования КН, чем в группе плацебо (p=0,04).

В заключение отметим, что задачей современного здравоохранения является не только увеличение продолжительности жизни, но и улучшение ее качества, что в первую очередь связано с сохранением памяти, внимания, способности к обработке информации и других когнитивных функций. Своевременная диагностика ОГ позволит выявлять группы высокого риска в отношении развития КН и/или деменции и проводить мероприятия, способствующие профилактике этих нарушений. В свою очередь, правильный выбор антигипертензивного препарата для лечения АГ у пациентов старших возрастных групп даст возможность минимизировать риск возникновения лекарственно-индуцированной АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mavrodaris A, Powell J, Thorogood M. Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Oct 1;91(10):773-83. doi: 10.2471/BLT.13.118422.
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(2):58–62. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Memory and attention disorders in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(2):58-62. (In Russ.)].
3. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):737-52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002.
4. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
5. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
6. Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;(1):22-30. [Zakharov VV. Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;(1):22-30. (In Russ.)].
7. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):14-21. doi: 10.1016/j.jalz.2011.01.002.
8. Christensen H, Korten AE, Jorm AF, et al. Education and decline in Cognitive Performance: Compensatory But Not Protective International. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 Mar;12(3):323-30.
9. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):e759-e768. doi: 10.1212/WNL.0000000000006027. Epub 2018 Jul 25.
10. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778-83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
11. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int J Stroke*. 2012 Jan;7(1):61-73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
12. Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Apr;1254:99-105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x.
13. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
14. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015 Jul 1;36(25):1609-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093. Epub 2015 Apr 6.
15. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014 Aug;32(8):1562-71; discussion 1571. doi: 10.1097/HJH.0000000000000235.
16. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):630-6. Epub 2006 Aug 7.
17. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. Stroke. 2000 Oct;31(10):2307-13.
18. Hickler RB. Orthostatic hypotension and syncope. *N Engl J Med*. 1977 Feb 10;296(6):336-7.
19. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
20. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037.
21. Остроумова ОД, Черняева МС, Петрова ММ, Головина ОВ. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):747-56. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Petrova MM, Golovina OV. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnosis and treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):747-56. (In Russ.)].
22. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014 Nov 11;130(20):1780-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009831. Epub 2014 Oct 2.
23. Cipolla MJ. Control of cerebral blood flow. In: The Cerebral Circulation. San Rafael: Morgan Claypool Life Sciences; 2009.
24. McLeod KJ, Jain T. Postural Hypotension and Cognitive Function in Older Adults. *Gerontol Geriatr Med*. 2017 Sep 25;3:2333721417733216. doi: 10.1177/2333721417733216. eCollection 2017 Jan-Dec.
25. Duschek S, Hadjamu M, Schandry R. Enhancement of cerebral blood flow and cognitive performance following pharmacological blood pressure elevation in chronic hypotension. *Psychophysiology*. 2007 Jan;44(1):145-53.
26. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1393-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201780. Epub 2012 Oct 29.
27. Ziegler MG, Rizos DP. The causes of postural cardiovascular disorders. *Hypertension*. 2005 Mar;45(3):354-5. Epub 2005 Feb 14.
28. Binnewjizend MA, Kuijer JP, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A marker for disease severity. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):221-30. doi: 10.1148/radiol.12120928. Epub 2012 Dec 13.

29. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12): 1667-72.
30. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakkar SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005 Jun;57(6):789-94.
31. Bengtsson-Lindberg ME, Larsson VS, Minthon LB, et al. Evaluation of systolic and diastolic hypotension in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly. 2013;(5):33-9. doi: 10.4137/HACCE.S12670
32. Torres RV, Elias MF, Crichton GE, et al. Systolic orthostatic hypotension is related to lowered cognitive function: Findings from the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1357-1365. doi: 10.1111/jch.13095.
33. Curreri C, Giantin V, Veronese N, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Cognitive Status in the Elderly: The Progetto Veneto Anziani Study. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):427-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07334. Epub 2016 Jun 20.
34. Holm H, NKgga K, Nilsson ED, et al. Longitudinal and postural changes of blood pressure predict dementia: the MalmЪ Preventive Project. *Eur J Epidemiol*. 2017 Apr; 32(4):327-336. doi: 10.1007/s10654-017-0228-0. Epub 2017 Feb 11.
35. Elmstahl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in SkMne. *Clin Interv Aging*. 2014 Nov 20;9:1993-2002. doi: 10.2147/CIA.S72316. eCollection 2014.
36. Cremer A, SoumarO A, Berr C, et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Incident Dementia: Results From a 12-Year Follow-Up of the Three-City Study Cohort. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):44-49. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09048.
37. Peters R, Anstey KJ, Booth A, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33): 3135-3143. doi: 10.1093/eurheartj/ehy418.
38. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, et al. Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 11;13(10): e1002143. doi: 10.1371/journal.pmed.1002143. eCollection 2016 Oct.
39. Dunlop DD, Song J, Arntson EK, et al. Sedentary time in U.S. older adults associated with disability in activities of daily living independent of physical activity. *J Phys Act Health*. 2015 Jan;12(1):93-101. doi: 10.1123/jpah.2013-0311. Epub 2014 Feb 5.
40. Gorelik O, Almoznino-Sarafian D, Litvinov V, et al. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. *Gerontology*. 2009;55(2):138-44. doi: 10.1159/000141920. Epub 2008 Jun 27.
41. Cai H, Li G, Hua S, et al. Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2017 May 11;12:773-783. doi: 10.2147/CIA.S135700. eCollection 2017.
42. Moonen JE, Foster-Dingley JC, De Ruijter W, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning – the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Oct;175(10):1622-30. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4103.
43. Moonen JE, Foster-Dingley JC, De Ruijter W, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):249-55. doi: 10.1093/ageing/afv199.
44. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging*. 1995 Mar; 6(3):219-28.
45. Hugues F, Munera Y, Le Jeunne C. Drug-induced orthostatic hypotension. *Rev Med Interne*. 1992 Nov;13(6):465-70.
46. Montastruc J, Laborie I, Bagheri H, Senard M. Drug-Induced Orthostatic Hypotension: A Five-Year Experience in a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Clin Drug Invest*. 1997;14(1):61-5.
47. Verwoert G, Mattace-Raso F, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1816-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x. Epub 2008 Sep 15.
48. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010 Jan;39(1):51-6. doi: 10.1093/ageing/afp192. Epub 2009 Nov 6.
49. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2012 Jan;30(1):53-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d3d73.
50. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 May-Jun;48(3): 401-5. doi: 10.1016/j.archger.2008.03.012. Epub 2008 May 23.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
52. Vanderheyden PM, Fierens FL, De Backer JP, et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol*. 1999 Feb;126(4):1057-65.
53. Le MT, De Backer JP, Hunyady L, et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*. 2005 Apr 18;513(1-2):35-45. Epub 2005 Apr 12.
54. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Apr 29;302(2): 237-43. doi: 10.1016/j.mce.2008.06.006. Epub 2008 Jun 21.
55. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci*. 2009 Jul 17; 85(3-4):136-40. doi: 10.1016/j.lfs.2009.05.001. Epub 2009 May 14.
56. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
57. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005 Aug;18(8):1052-9.

Поступила 21.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Тева». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Громова О.А.[1,2], Торшин И.Ю.[1,2], Лила А.М.[3], Шостак Н.А.[4], Рудаков К.В.[1,2]
[1]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия; [2]Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [4]кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[1]119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2; [2]119991, Москва, Ленинские горы, 1; [3]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [4]117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении

Патогенез саркопении сложен и связан с нарушением синтеза мышечного белка, усилением апоптоза миоцитов, повышенным системным воспалением и др.
Проведен систематический анализ 31 992 статей, посвященных саркопении, представленных в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, для уточнения комплекса коморбидных взаимодействий саркопении с остеоартритом, остеопорозом и другими заболеваниями и обоснования назначения препаратов хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) таким пациентам. Сформулированы молекулярные механизмы влияния ХС и ГС на патофизиологию саркопении. Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF-kB, активность которого повышена при атрофии мышц. Кроме того, ХС/ГС представляют собой «строительный материал» для регенерации соединительной ткани вокруг миоцитов.
Таким образом, высокоочищенные препараты ХС/ГС целесообразно использовать для замедления прогрессирования саркопении.

Ключевые слова: *саркопения; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; воспаление; фактор некроза опухоли α.*
Контакты: *Ольга Алексеевна Громова;* ***unesco.gromova@gmail.com***
Для ссылки: *Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117–124.*

Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia

Gromova O.A.[1,2], Torshin I.Yu.[1,2], Lila A.M.[3], Shostak N.A.[4], Rudakov K.V.[1,2]
[1]Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [2]Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; [3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [4]A.I. Nesterov Department of Intermediate-Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[1]44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; [2]1, Leninskie Gory, Moscow 119991; [3]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [4]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The pathogenesis of sarcopenia is complex and associated with impaired muscle protein synthesis, enhanced myocyte apoptosis, increased systemic inflammation, etc.
The authors have carried out a systems analysis of 31 992 articles on sarcopenia, which are presented in the biomedical database PubMed, to clarify a set of comorbid interactions of sarcopenia with osteoarthritis, osteoporosis, and other diseases and to justify the use of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) in these patients. The molecular mechanisms of action of CS and GS on the pathophysiology of sarcopenia have been formulated. By interacting with CD44 receptor, the CS/GS molecules inactivate the proinflammatory factor NF-kB, the activity of which is enhanced in muscle atrophy. In addition, CS/GS provides building material for the regeneration of connective tissue around the myocytes.
Thus, the highly purified drugs CS /GS should be used to slow sarcopenia progression.

Keywords: *sarcopenia; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; inflammation; tumor necrosis factor-α.*
Contact*: Olga Alekseevna Gromova;* ***unesco.gromova@gmail.com***
For reference: *Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):117–124.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124*

Саркопения как разновидность деградации мышечной ткани может возникать вследствие разных причин (гиподинамия, остеоартрит и остеопороз, патологический климакс, опухолевые заболевания, сердечно-сосудистая недостаточность и др.) и сопровождает процессы старения. В патогенезе саркопении участвуют системное воспаление, нарушение синтеза мышечного белка, повышенный апоптоз миоцитов, депрессия митохондрий в тканях скелетных

мышц, резистентность к инсулину [1]. Долговременная терапия пациентов с саркопенией должна включать комплексную поддержку мышечной ткани (кинезиотерапия, диета, прием определенных микронутриентов, таргетная лекарственная терапия).

Максимальная безопасность длительной терапии обеспечивается использованием жизненно необходимых микронутриентов, тонко модулирующих состояние метаболома, протеома и транскриптома мышечных клеток. К таким препаратам относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата (ХС)[1] и глюкозамина сульфата (ГС)[2], оказывающие широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов [2, 3]: ингибирование белков метаболизма провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, транскрипционного фактора NF-kB (осуществляющего эффекты цитокина фактора некроза опухоли α, ФНОα), других провоспалительных цитокинов, различных матриксных металлопротеиназ (ММП). ХС/ГС также проявляют вазодинамические и антидиабетические свойства [4]. Хемотранскриптомный анализ показал долговременное позитивное воздействие ГС на транскрипцию (синтез мРНК) генов и перспективы использования ГС у пациентов с несколькими коморбидными заболеваниями [5].

Для применения тех или иных препаратов у пациентов с саркопенией важно оценить механизмы их патогенетического действия при этом заболевании. Массив публикаций, посвященных саркопении и атрофии мышц, весьма обширен: только по запросу «саркопения» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 6818 ссылок. Данные о воздействии различных факторов на мышечную массу отражены в 25 174 публикациях (запрос «skeletal muscle mass NOT sarcopenia»), т. е. суммарно представлено 31 992 публикации. В настоящем исследовании для анализа публикаций использованы современные методы искусственного интеллекта [6]: топологический [7–9] и метрический [10–12] подходы к распознаванию. Изучен весь комплекс коморбидных взаимодействий саркопении с остеоартритом, остеопорозом и другими заболеваниями и получено фундаментальное обоснование назначения препаратов ХС и ГС таким пациентам.

Метод систематического анализа

В качестве контрольной выборки использованы 31 992 публикации, случайно выбранные из 306 048 источников, найденных по запросу «skeletal muscle NOT sarcopenia» в базе данных PubMed. В результате анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие патофизиологию саркопении (см. таблицу).

Анализ списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что саркопения ассоциирована с физиологическим *старением* (особенно у пациентов *старше 80 лет*) и *смертностью, неадекватным питанием и анорексией*. Саркопения проявляется как снижение уровня *физической подготовки тела (скорость походки, число падений, сила сжатия кисти, индекс скелетной мускулатуры, индекс массы мышц, кахексия)*. Саркопения *коморбидна* с *нарушениями метаболизма кости (остеопороз, остеопения, переломы, дефицит кальция, витамина D), болезнями печени (цирроз, саркопеническое ожирение), хронической патологией почек, ревматоидным артритом, опухолевыми заболеваниями, патологией простаты и деменцией*. Патофизиология саркопении связана с эндокринными нарушениями *(недостаточность витамина D, тестостерона, эстрогенов) и воспалением (NF-kB, курение)*.

Интересно, *что нарушение регуляции оси «скелетные мышцы – кишечник» является одним из важных факторов патогенеза саркопении*. Состояние кишечной микробиоты влияет на функцию и метаболизм мышц через сигнальные пути миостатин/активин, IGF1/PI3K/AKT/mTOR, NF-kB и FOXO [13].

Также *важным для противодействия саркопении является устранение переедания*. В эксперименте специфический апоптоз мышечных волокон и передача сигналов провоспалительного цитокина ФНОα при саркопении ослаблялись при пожизненном ограничении потребляемых калорий. Уменьшение потребления калорий на 40% по сравнению с контролем (стандартная диета) препятствовало повышению уровня ФНОα с возрастом и активизации NF-kB и апоптоза миоцитов [14].

Дальнейший анализ показал, что взаимодействия ХС и ГС с патофизиологией саркопении многогранны и включают: нормализацию процессов О-глюкозаминацилирования белков и метаболизма эндогенных ХС; противовоспалительное действие ХС/ГС (в том числе на фоне курения). Ниже рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований эффектов ХС/ГС, позволяющих сдерживать развитие саркопении.

Саркопения и О-глюкозаминацилирование белков

В физиологических условиях в мышцах и в других тканях осуществляется внутриклеточная модификация определенных белков, известная как О-глюкозаминацилирование. В этом процессе происходит перенос N-ацетил-D-глюкозамина от молекулы УДФ-N-ацетил-D-глюкозамина на аминокислотные остатки серина/треонина внутриядерных, цитоплазматических и митохондриальных белков. Данный процесс поддерживается ферментом О-глюкозамин-N-ацетилтрансферазой (OGT), а обратный процесс дегликозилирования белков – ферментом О-глюкозамин-N-ацетилгидролазой (OGA). О-глюкозаминацилирование белков в клетках участвует в модуляции сигнальных путей Akt/GSK3, Akt/mTOR, миогенин, PGC-1a, экспрессии генов и функций цитоскелета в скелетных мышцах и других органах.

В эксперименте установлено, что О-глюкозаминацилированные белки в скелетной мышце делятся на три класса: 1) белки, участвующие в передаче сигнала и транслокации белков из цитоплазмы в ядро (регуляторная субъединица p85 фосфоинозитид-3-киназы, протеинфосфатаза 2A, MAP киназа MAP3K8); 2) белки гликолиза и другие белки энергетического метаболизма (мышечно-специфическая енолаза, фруктоза-бисфосфатазная альдолаза, специфичная для мышц, триозофосфатизомераза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа митохондрий, креатинкиназа) и 3) сократительные белки (тяжелая цепь миозина, актин). В экспериментальной модели мышечной атрофии у крыс отмечено снижение уровня О-глюкозамин-

[1]Хондрогард.
[2]Сустагард Артро.

Ключевые слова, достоверно ассоциированные с патофизиологией саркопении

Ключевое слово (английское)	Ключевое слово (русское)	υ_1	υ_2	$D_{инф}$	α
Aging	Старение	0,249	0,042	1488,9	6
Aged >80 years	Старше 80 лет	0,143	0,033	774,89	12
Mortality	Смертность	0,135	0,032	729,77	17
Appendicular muscle	Мышцы, приводящие в движение конечности	0,089	0,023	471,04	32
Rheumatoid arthritis	Ревматоидный артрит	0,084	0,002	64,79	53
Falls	Падения	0,054	0,007	334,9	55
Malnutrition	Неадекватное питание	0,050	0,010	293,01	67
Cancer	Опухолевые заболевания	0,114	0,055	232,8	85
Gait speed	Скорость походки	0,043	0,003	275,32	103
Vitamin D	Витамин D	0,039	0,011	274,25	104
Grip strength	Сила сжатия кисти	0,056	0,016	274,56	105
Osteoporosis	Остеопороз	0,032	0,005	193,88	107
Sarcopenic obesity	Саркопеническое ожирение	0,039	0,002	192,5	118
Skeletal muscle index	Индекс скелетной мускулатуры	0,042	0,008	170,77	129
Fracture	Переломы	0,033	0,010	162,43	131
Comorbidity	Коморбидность	0,022	0,003	136,61	152
Cirrhosis	Цирроз печени	0,020	0,003	122,13	165
Liver disease	Болезни печени	0,029	0,011	112,03	182
Calcium	Кальций	0,060	0,020	17,91	203
Prostate	Простата	0,027	0,005	15,97	234
Osteopenia	Остеопения	0,013	0,001	82,81	241
Smoking	Курение	0,022	0,009	68,16	294
Anorexia	Анорексия	0,016	0,005	67,6	299
Physical performance	Физическая подготовка	0,059	0,030	64,99	314
Muscle mass index	Индекс массы мышц	0,026	0,009	60,3	381
Testosterone	Тестостерон	0,023	0,007	8,14	413
Cachexia	Кахексия	0,028	0,010	57,6	414
Estrogen	Эстрогены	0,017	0,005	7,23	457
Inflammation	Воспаление	0,007	0,001	43,61	478
Chronic kidney disease	Хроническая патология почек	0,014	0,003	42,03	619
Endocrine factors	Эндокринные факторы	0,034	0,013	4,54	759
Bioelectrical impedance	Биоимпеданс	0,031	0,014	41,72	854
NF-kappa-b	NF-kB	0,004	0,001	18,85	1038
Dementia	Деменция	0,009	0,001	40,06	1131

Примечание. υ_1, υ_2 – встречаемость ключевого слова в выборке абстрактов по исследуемой теме и в контрольной выборке абстрактов; $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок абстрактов; α – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

ацилирования белков на фоне падения силы сокращения мышц [15]. О-глюкозаминацилирование белков актина, тяжелой цепи миозина, модулирует сократительные свойства скелетных мышц [16].

Для саркопении характерно нарушение процесса О-глюкозаминацилирования, особенно при инсулинорезистентности или на фоне избыточной мышечной нагрузки [17]. Высокое содержание глюкозы и инсулина способствует анормальному О-глюкозаминацилированию белков в миотрубочках скелетных мышц, включая белок теплового шока HSP70 и тубулин α [18]. Протеомное исследование модели мышечной дистрофии Дюшенна выявило изменения экспрессии 11 мышечно-ассоциированных белков: уровни коллагена VI, дерматопонтина, убиквитин-карбоксил-концевой гидролазы, β-кристаллина, ферритина, фибриногена γ увеличивались в 2–6 раз [19].

Препараты ХС/ГС, особенно ГС, нормализуют активность ферментов О-глюкозаминацилирования OGT и OGA. Предотвращая их избыточную активность, ГС способствует нормализации О-глюкозаминацилирования мышечных белков, прежде всего миозина и актина.

Саркопения и нарушения метаболизма эндогенного ХС

Структура соединительной ткани зависит от метаболизма внеклеточного матрикса, представляющего собой сложную конструкцию из коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов с различными паттернами сульфатирования. Состояние молекул ХС (сульфатирование, связывание с белками и др.), экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия остеоартрита, сахарного диабета и другой патологии [20].

Дистрофические изменения мышц сопровождаются постепенным замещением мышечных волокон фиброзно измененной тканью вследствие истощения резерва клеток-предшественников мышц и чрезмерного накопления патологического внеклеточного матрикса, образованного ХС и дерматансульфатом с нарушенным сульфатированием. Иммуноокрашивание образцов мышц с мышечной дистрофией Дюшенна и контрольных образцов показало, что окрашивание антителами к гепарансульфату имело одинаковую интенсивность как в нормальной, так и в дистрофической ткани. Напротив, при иммуноокрашивании антителами к ХС и дерматансульфату обнаружено выраженное диффузное прокрашивание внеклеточного матрикса в образцах дистрофических мышц [21].

Достаточное количество ХС в мышцах – важное условие для регенерации мышц и предотвращения их дистрофии. Регенерация мышц сопровождается слиянием миобластов с образованием многоядерных миотрубочек (миофибриллы), осуществляющих процессы сокращения-расслабления. Уровень внеклеточного ХС в дифференцирующихся миобластах (линия миотрубочек C2C12) резко снижается на стадии обширного образования синцитиальных миотрубочек. Принудительное снижение уровня ХС во внеклеточном матриксе усиливает миогенную дифференцировку *in vitro*. Характерное для регенерации уменьшение уровня ХС во внеклеточном матриксе происходит, по-видимому, посредством клеточного механизма, включающего активизацию фермента гиалуронаназы HYAL1, стимулирующего деградацию гиалуронана и ХС. Инъекция гиалуронаназы в экспериментах у мышей стимулировала регенерацию миофибрилл на модели MDX (повреждения мышц, вызванные кардиотоксином), уменьшая дистрофические изменения в мышцах [22].

Протеогликаны на основе ХС присутствуют в системе поперечных канальцев скелетных мышц и образуют структурную матрицу, поддерживающую форму мышцы. ХС-протеогликановая матрица противостоит осмотическому давлению, присутствующему в мышечных клетках, препятствуя разрушению Т-канальцев миотрубочек [23].

Усиление синтеза ХС-протеогликанов происходит во время регенерации скелетных мышц. Например, в ходе регенерации мышцы цыплят через 4 дня после травмы наблюдается обильный синтез протеогликанов на основе ХС, которые воспроизводят синтез эмбриональных изоформ мышечных белков (рис. 1). Через 25 дней после травмы синтез этих ХС-протеогликанов значительно снижается [24].

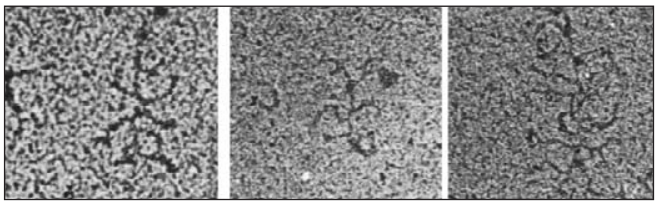


Рис. 1. *Активный синтез ХС-протеогликанов при регенерации мышечной ткани: примеры срезов грудных мышц цыплят. Темные пятна – окраска ХС цитохромом С*

Препараты ХС/ГС способствуют деградации избытка анормально сульфатированных эндогенных ХС [3], синтезируемых в мышцах, пораженных саркопенией. ХС/ГС оказывают непосредственное действие на повышение экспрессии фермента гиалуронаназы HYAL1. Увеличивая активность рецептора CD44, ХС/ГС стимулируют выработку гиалуронаназы, что приводит к деградации гиалуронана и анормально фосфорилированного ХС [4]. Как было отмечено выше, под влиянием гиалуронаназы уменьшаются дистрофические изменения в мышцах и усиливается миогенез. Кроме того, при активизации рецептора CD44 препаратами ХС/ГС также проявляется отчетливое противовоспалительное действие.

Провоспалительные механизмы саркопении

Потеря мышечной массы во время атрофии скелетных мышц характеризуется хроническим воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной депрессией миоцитов и усилением апоптоза миоцитов. Сам процесс старения настолько неразрывно связан с хроническим воспалением, что старение может рассматриваться как всеобъемлющее хроническое воспаление (так называемое воспаление-возраст, от англ. inflammaging) [1].

Депрессия митохондрий при саркопении сопровождается появлением гигантских митохондрий с нарушенной морфологией, сниженным синтезом АТФ, повышенным выбросом активных форм кислорода (АФК) в миоцит, которые стимулируют развитие апоптоза. Утилизация гигантских митохондрий затруднена из-за их большого размера. АФК, вырабатываемые такими митохондриями, усиливают повреждение других митохондрий, вызывая апоптоз миоцита посредством повышения продукции транскрипционных факторов NF-kB и FOXO. Эти транскрипционные факторы

стимулируют экспрессию мышечно-специфических убиквитин-лигаз (атрогин 1, MuRF1), деградирующих внутриклеточные белки миоцита. Накопление маркера клеточного старения липофусцина в лизосомах, происходящее при переработке гигантских митохондрий, нарушает процесс аутофагии, усиливая апоптоз [1].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНОα, участвуют в регуляции метаболизма скелетных мышц. В нормальных условиях провоспалительные цитокины необходимы для баланса анаболизма – катаболизма и нормального миогенеза. При саркопении избыточная экспрессия ФНОα, интерлекина (ИЛ) 6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется в увеличении прежде всего экспрессии кальпаинов, убиквитин-лигаз E3, каскада NF-kB. Провоспалительные цитокины также подавляют функции инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF1), снижая активность киназы AKT, которая является центральной точкой регулирования метаболизма углеводов, липидов и белков [25, 26].

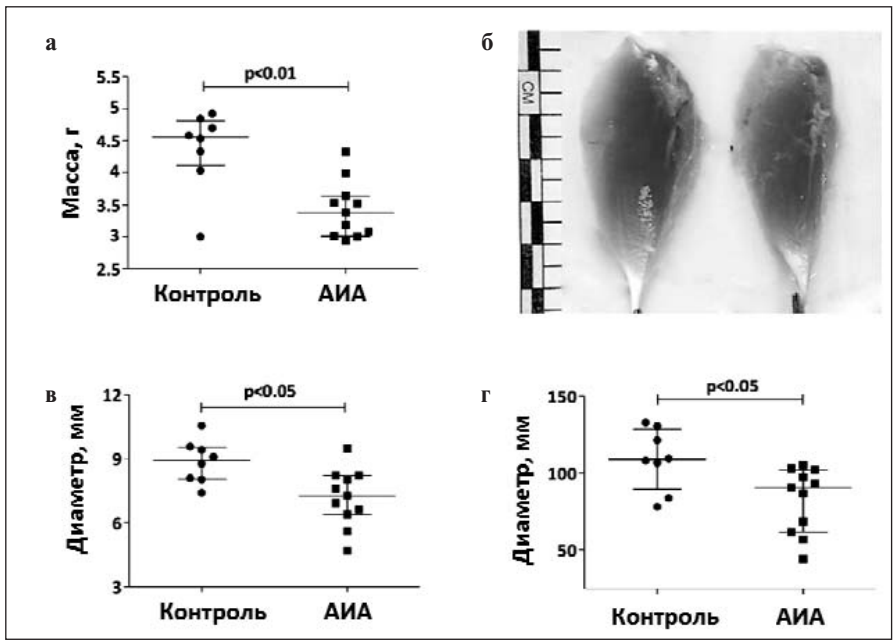


Рис. 2. *Изменения структуры передней большеберцовой мышцы в модели ревматоидной кахексии: а – масса мышцы Tibialis Anterior (TA); б – образцы здоровой мышцы (контроль, слева) и мышцы с АИА (справа). Отмечается уменьшение размера пораженной мышцы. Вид сзади, масштаб – 1 см; в – диаметр поперечного сечения TA; г – площадь поперечного сечения TA*

Избыточное воспаление при ревматоидном артрите сдвигает баланс анаболизма и катаболизма мышц в сторону саркопении, обычно называемой ревматоидной кахексией. В экспериментальной модели кахексии, вызванной антиген-индуцированным артритом (АИА), наблюдались значительно меньшие прирост массы тела и диаметр поперечного сечения мышц (рис. 2), а также повышенные уровни СРБ и инфильтрации макрофагов на фоне увеличения выработки провоспалительных ИЛ1b и NF-kB, способствующих запуску избыточного протеолиза мышечной ткани [27].

Сравнительное исследование пожилых (n=35) и молодых (n=17) пациентов показало, что меньший объем мышц в пожилом возрасте связан с силой мышечного сокращения и более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ1, 6, 10, 12, 13, ФНОα и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов [28].

Описанные выше механизмы воспаления, ассоциированные с прогрессированием саркопении, можно затормозить при использовании препаратов ХС/ГС. Активизация рецептора CD44 молекулами ХС/ГС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF-kB. Это осуществляется за счет ингибирования киназы IKK, которая, в свою очередь, подавляет фактор NF-kB, так что последний не может перемещаться в клеточные ядра миотрубочек и усиливать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции [3–5].

Саркопения, курение и воспаление

Курение, особенно многолетнее, представляет собой важный фактор риска инфаркта миокарда, хронической обструктивной болезни легких, саркопении и других заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением. Курение сопровождается хроническим и прогрессивным снижением функций иммунной системы, окислительным стрессом, повышением уровня фактора NF-kB, провоспалительных цитокинов и ММП. В мышечной ткани эти процессы стимулируют катаболические сигнальные пути, которые и приводят к саркопении. Регулярные физические нагрузки оказывают иммунорегулирующее действие путем усиления активности противовоспалительных сигнальных путей (рис. 3) [29].

Воздействие сигаретного дыма на миотрубочки скелетных мышц приводит к повышенной продукции фактора NF-kB, повреждению миоцитов и расщеплению белков мышц посредством убиквитин-лигазы MuRF1, специфичной для мышц. Ингибирование NF-kB предотвращает вызванную курением деградацию миозина миотрубочек и, как следствие, уменьшение их диаметра [30].

Таким образом, при воздействии сигаретного дыма передача сигналов от провоспалительных цитокинов с участием фактора NF-kB сопровождается усилением атрофии скелетной мускулатуры. NF-kB регулирует множество генов, в том числе стимулирует гены, кодирующие провоспалительные цитокины (например, ИЛ6), усиливающие процесс деградации мышечных белков. И, напротив, ингибирование NF-kB способствует сохранению мышечной ткани [31].

Противовоспалительные эффекты ХС/ГС, способствующие предотвращению саркопении

Ингибирование описанного выше сигнального пути ФНОα/NF-kB замедляет дистрофические изменения в мышцах. Так, на модели ожирения у мышей антиоксидант кверцетин защищает скелетные мышцы от воспаления и последую-

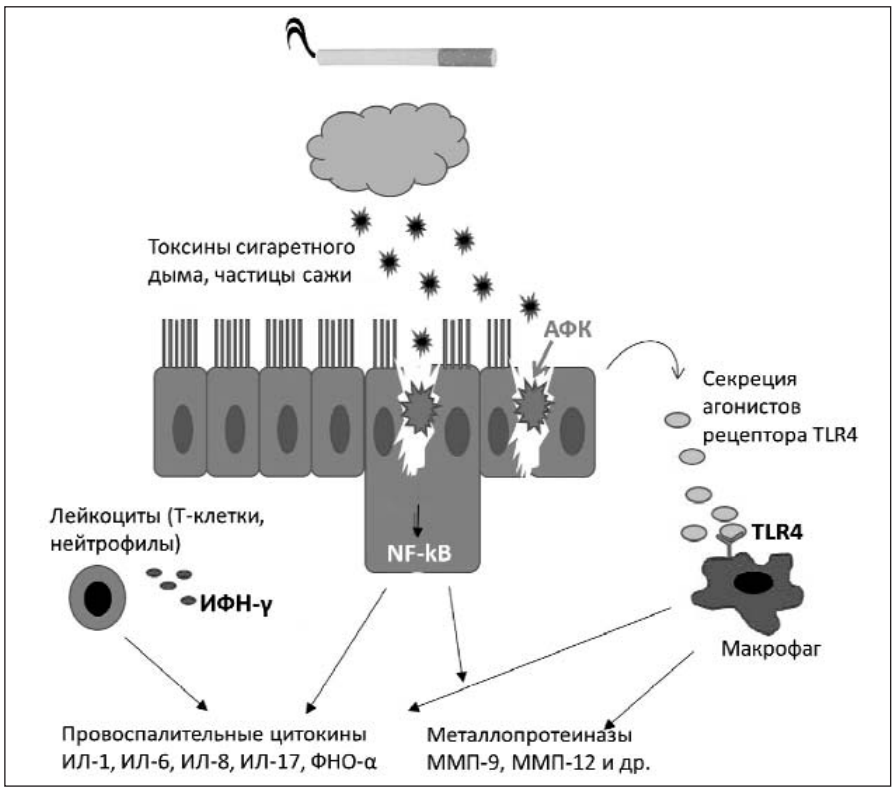


Рис. 3. *Индуцируемые курением окислительный стресс и воспаление. TLR4 – толл-подобный рецептор 4; ИФН – интерферон*

щей атрофии именно посредством ингибирования NF-kB в миофибриллах [32], а также посредством усиления синтеза гемоксигеназы 1 [33]. Каротиноиды тормозят атрофию мышц, что связано с уменьшением повреждения мышечных волокон АФК и снижением активности NF-kB, участвующего в регуляции ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов [34]. Успешность использования тестостерона для борьбы с саркопенией также объясняется тем, что тестостерон уменьшает воспаление, вызванное избыточной активностью NF-kB [35]. Поэтому специфическое ингибирование NF-kB молекулами ХС/ГС также будет сдерживать прогрессирование саркопении. Как отмечено выше, ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM-1 на поверхности миоцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT и миграцию лейкоцитов. Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС и ГС в лечении остеоартрита (в ряде случаев более выраженную, чем у нестероидных противовоспалительных препаратов). Также ХС/ГС тормозят развитие инсулинорезистентности – еще одного фактора риска саркопении [3, 4].

Мышечные стволовые клетки, которые экспрессируют рецептор CD44, стимулируют регенерацию мышц у пациентов с остеоартритом. При иммуногистохимии и просвечивающей электронной микроскопии образцов мышц у пациентов с остеоартритом наблюдалось значительное количество CD44-положительных сателлитных мышечных клеток, образующих синцитий. Перинуклеарная и цитоплазматическая экспрессия фактора роста кости BMP2 в синцитии миосателлитных клеток коррелировала с повышенной регенерацией мышц [36].

TLR4, ключевой медиатор врожденных и адаптивных иммунных реакций, характеризуется повышенной экспрессией при старении, что сопровождается увеличением уровня белка NF-kB, *снижением чувствительности к инсулину, объема и силы мышц* [37].

Хроническое заболевание почек способствует воспалению мышц за счет повышения уровня TLR4, который усиливает воспалительные сигналы ФНОα и NF-kB. Пациенты с тяжелой формой недиабетической хронической почечной недостаточности (n=29) характеризовались повышенной экспрессией TLR4, NF-kB, p38 MAPK, а также гена *TNFA* (кодирует ФНОα), регулируемого NF-kB [38].

В опытах на собаках фармакокинетическое исследование с использованием изотопной метки ^{13}C показало, что при пероральном приеме ГС (500 мг/сут, 2 нед) он поступает в сустав, поддерживая функцию хондроцитов и целостность хряща. В суставном хряще наблюдалось увеличение содержания изотопной метки ^{13}C на 2,3% по сравнению с контролем. При изучении других тканей самый высокий процент накопления метки ^{13}C обнаружен в печени [39], которая, по-видимому, является депо ГС.

ГС (*per os* 1500 мг/сут, 12 нед) уменьшал боль и улучшал мышечную силу благодаря тренировкам с отягощением у пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=36, возраст 50–70 лет). Тренировки в сочетании с приемом ГС увеличивали максимальную работу концентрических мышц на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% доверительный интервал 0,06–0,42; p=0,01) [40].

Динамику саркопении можно проследить по саркопеническому индексу, который рассчитывается по лабораторным показателям гормонов соматомедина-С и кортизола. Использование саркопенического индекса позволяет оценить стадию саркопении, ее прогноз, эффективность комплексного лечения, включающего активный двигательный режим, снижение потребления насыщенных жиров и простых сахаров и увеличение потребления качественного белка, повышение обеспеченности организма ГС/ХС, витаминами D, C, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, тиоктовой кислотой, магнием и другими микронутриентами [41]. Дополнительно следует оценивать уровни тестостерона, гормона роста, ИФР1, дигидроэпиандростерона, 25(OH)D, которые при саркопении снижаются [42], а также уровни провоспалительных факторов ИЛ6, СРБ, ФНОα, кортизола, креатинина, которые при саркопении повышаются.

Заключение

Адекватные физические нагрузки, диета с достаточным количеством микронутриентов поддерживают анаболические процессы в мышцах. Возраст сам по себе не запускает процессы катаболизма мышц, превышающие

восстановительные способности организма. Однако ряд факторов (сочетанный дефицит многих микронутриентов, избыточное потребление простых сахаров и продуктов их гликирования, курение, алкогольное или жировое поражение печени, гиподинамия, стресс) создает условия для анормального усиления катаболизма мышц. ХС/ГС не только являются важным «строительным материалом» хряща, но и оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Взаимодействуя с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF-kB, повышенная активность которого является одной из причин прогрессирования саркопении.

Примером качественных субстанций ХС и ГС[3] являются концентрированные до 99% действующего вещества высокоочищенные субстанции с оптимальным индексом сульфатирования[4]. Ожидать положительных результатов применения ХС/ГС в комплексной терапии саркопении следует при условии курсового назначения парентеральных форм (2 курса в год) или длительного применения пероральных форм в адекватных дозах, а также при высоком качестве фармацевтических субстанций, используемых при производстве препаратов.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-07-00935, 17-07-01419.

[3]Производство «Биоиберика С.А.У. Испания».
[4]Препараты Хондрогард, Сустагард Артро (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Oct;45(10): 2288-301. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.024. Epub 2013 Jul 8.
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
3. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin Iyu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2): 36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2): 36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129–36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):129–36. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
6. Торшин ИЮ, Гусев ЕИ, Громова ОА и др. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(11):79-86. [Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, et al. World experience in studying the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: impact on cognitive potential and some mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova.* 2011;111(11):79-86. (In Russ.)].
7. Torshin IY. 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.
8. Torshin IY, 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.
9. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of 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 recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(2):274.
11. Torshin IY, 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).* 2016;26(3):483-96.
12. Torshin IY, 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.
13. De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, et al. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Dec; 64(4):351-362. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02511-4. Epub 2018 Jul 18.
14. Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB J.* 2005 Apr;19(6):668-70. doi: 10.1096/fj.04-2870fje. Epub 2005 Jan 21.
15. Cieniewski-Bernard C, Bastide B, Lefebvre T, et al. Identification of O-linked N-acetylglucosamine proteins in rat skeletal muscle using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics.* 2004 Jun;3(6):577-85. doi: 10.1074/mcp.M400024-MCP200. Epub 2004 Feb 24.
16. Hedou J, Bastide B, Page A, et al. Mapping of O-linked beta-N-acetylglucosamine modification sites in key contractile proteins of rat skeletal muscle. *Proteomics.* 2009 Apr;9(8): 2139-48. doi: 10.1002/pmic.200800617.
17. Lambert M, Bastide B, Cieniewski-Bernard C. Involvement of O-GlcNAcylation in the Skeletal Muscle Physiology and Physiopathology: Focus on Muscle Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Oct 16;9:578. doi: 10.3389/fendo.2018.00578. eCollection 2018.
18. Walgren JL, Vincent TS, Schey KL, Buse MG. High glucose and insulin promote O-GlcNAc

modification of proteins, including alpha-tubulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Feb; 284(2):E424-34. doi: 10.1152/ajpendo.00382. 2002. Epub 2002 Oct 22.
19. Carberry S, Zweyer M, Swandulla D, Ohlendieck K. Proteomics reveals drastic increase of extracellular matrix proteins collagen and dermatopontin in the aged mdx diaphragm model of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Med*. 2012 Aug;30(2):229-34. doi: 10.3892/ijmm.2012.1006. Epub 2012 May 18.
20. Hitchcock AM, Yates KE, Costello CE, Zaia J. Comparative glycomics of connective tissue glycosaminoglycans. *Proteomics*. 2008 Apr;8(7):1384-97. doi: 10.1002/pmic.200700787.
21. Negroni E, Henault E, Chevalier F, et al. Glycosaminoglycan modifications in Duchenne muscular dystrophy: specific remodeling of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Aug;73(8):789-97. doi: 10.1097/NEN.0000000000000098.
22. Mikami T, Koyama S, Yabuta Y, Kitagawa H. Chondroitin sulfate is a crucial determinant for skeletal muscle development/regeneration and improvement of muscular dystrophies. *J Biol Chem*. 2012 Nov 9;287(46):38531-42. doi: 10.1074/jbc.M111.336925. Epub 2012 Sep 24.
23. Davis AK, Carlson SS. Proteoglycans are present in the transverse tubule system of skeletal muscle. *Matrix Biol*. 1995 Oct;14(8):607-21.
24. Carrino DA, Oron U, Pechak DG, Caplan AI. Reinitiation of chondroitin sulphate proteoglycan synthesis in regenerating skeletal muscle. *Development*. 1988 Aug;103(4):641-56.
25. Sharma B, Dabur R. Role of Pro-inflammatory cytokines in regulation of skeletal muscle metabolism: A systematic review. *Curr Med Chem*. 2018 Nov 28. pii: CMC-EPUB-94873. doi: 10.2174/0929867326666181129095309.
26. Perez-Baos S, Prieto-Potin I, Roman-Blas JA, et al. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. Front Physiol. 2018 Apr 24;9:409. doi: 10.3389/fphys.2018.00409. eCollection 2018.
27. Little RD, Prieto-Potin I, Perez-Baos S, et al. Compensatory anabolic signaling in the sarcopenia of experimental chronic arthritis. *Sci Rep*. 2017 Jul 24;7(1):6311. doi: 10.1038/s41598-017-06581-6.
28. Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Systemic inflammation, body composition, and physical performance in old community-dwellers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Feb;8(1):69-77. doi: 10.1002/jcsm.12134. Epub 2016 Aug 8.
29. Madani A, Alack K, Richter MJ, Kruger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res*. 2018 Apr 24;11:155-167. doi: 10.2147/JIR.S141149. eCollection 2018.
30. Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, Reznick AZ. Involvement of NF-kappaB and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:7-17. doi: 10.1007/978-94-007-6627-3_2.
31. Thoma A, Lightfoot AP. NF-kB and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1088:267-279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
32. Le NH, Kim CS, Park T, et al. Quercetin protects against obesity-induced skeletal muscle inflammation and atrophy. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:834294. doi: 10.1155/2014/834294. Epub 2014 Dec 28.
33. Kim Y, Kim CS, Joe Y, et al. Quercetin Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Muscle Atrophy by Upregulation of Heme Oxygenase-1. *J Med Food*. 2018 Jun;21(6): 551-559. doi: 10.1089/jmf.2017.4108. Epub 2018 Mar 23.
34. Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 15; 458(2):141-5. doi: 10.1016/j.abb.2006.11.025. Epub 2006 Dec 6.
35. Urban RJ, Dillon EL, Choudhary S, et al. Translational studies in older men using testosterone to treat sarcopenia. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:27-42; discussion 42-4.
36. Scimeca M, Bonanno E, Piccirilli E, et al. Satellite Cells CD44 Positive Drive Muscle Regeneration in Osteoarthritis Patients. *Stem Cells Int*. 2015;2015:469459. doi: 10.1155/2015/469459. Epub 2015 Jun 1.
37. Ghosh S, Lertwattanarak R, Garduno Jde J, et al. Elevated muscle TLR4 expression and metabolic endotoxemia in human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb;70(2): 232-46. doi: 10.1093/gerona/glu067. Epub 2014 May 20.
38. Verzola D, Bonanni A, Sofia A, et al. Toll-like receptor 4 signalling mediates inflammation in skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Feb;8(1):131-144. doi: 10.1002/jcsm.12129. Epub 2016 Oct 18.
39. Dodge GR, Regatte RR, Noyszewski EA, et al. The Fate of Oral Glucosamine Traced by (13)C Labeling in the Dog. *Cartilage*. 2011 Jul; 2(3):279-85. doi: 10.1177/1947603510391780.
40. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Aug; 92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009.
41. Ундрицов ВМ, Ундрицов ИМ, Серова ЛД. Возрастные изменения мышечной системы. В кн.: Шабалин ВН, редактор. Руководство по геронтологии. Москва: Цитадель Трейд; 2005. С. 486—99. [Undritsov VM, Undritsov IM, Serova LD. Age-related changes in the muscular system. In: Shabalin VN, editor. *Rukovodstvo po gerontologii* [Guide to gerontology]. Moscow: Tsitadel' Treid; 2005. P. 486—99.]
42. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigmy* [Vitamin D. Paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]

Поступила 15.11.2018

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.

Иванова Е.О., Федотова Е.Ю.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) – комплексная медицинская проблема, требующая сочетания различных подходов к диагностике и лечению: неврологических, психиатрических, психотерапевтических, нейрофизиологических. С появлением позитивных критериев диагностики ФДР эти расстройства больше не являются только «диагнозом исключения», сложным для клинической интерпретации.
В обзоре рассмотрены клинические и инструментальные диагностические критерии, приведены нейрофизиологические характеристики функционального тремора и функционального миоклонуса, которые позволяют заподозрить данный диагноз. Своевременное их распознавание крайне важно, так как позволяет пациентам сократить траты на ненужные обследования и неэффективные препараты, повышает шансы на успешное лечение, поскольку наилучший прогноз отмечается при наименьшей длительности заболевания.

Ключевые слова: *расстройства движений; функциональные/психогенные расстройства; диагностические критерии; тремор; миоклонус.*
Контакты: *Екатерина Олеговна Иванова;* ***kate-fileo@mail.ru***
Для ссылки: *Иванова ЕО, Федотова ЕЮ. Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):125–130.*

Functional movement disorders: positive diagnostic criteria

Ivanova E.O., Fedotova E.Yu.
Neurology Research Center, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Functional movement disorders (FMDs) are a complex medical problem requiring a set of different diagnostic and treatment approaches: neurological, psychiatric, psychotherapeutic, and neurophysiological. With the advent of positive criteria for the diagnosis of FMDs, the latter are no longer just a diagnosis of exclusion, which is difficult for clinical interpretation.
The review considers positive clinical and instrumental diagnostic criteria and presents the neurophysiological characteristics of functional tremor and functional myoclonus, which allow one to suspect this diagnosis. Their timely recognition is extremely important, as this permits patients to reduce the cost of unnecessary examinations and ineffective drugs and increases the chances for successful treatment, since the best prognosis is noted with the shortest duration of the disease.

Keywords: *movement disorders; functional/psychogenic disorders; diagnostic criteria; tremor; myoclonus.*
Contact*: Ekaterina Olegovna Ivanova;* ***kate-fileo@mail.ru***
For reference: *Ivanova EO, Fedotova EYu. Functional movement disorders: positive diagnostic criteria. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):125–130.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-125-130*

Общие вопросы диагностики и лечения

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) можно назвать «кризисной» областью неврологии, что связано с их высокой частотой, недостатком знаний о патогенезе, трудностями диагностики, низкой эффективностью лечения в большинстве случаев, необходимостью тесного взаимодействия невролога и психиатра при ведении таких больных, а также с неверием пациентов в «психогенность» своего заболевания. Такие пациенты долго ходят от одного врача к другому, прежде чем будет установлен верный диагноз, как правило, специалистом по двигательным расстройствам. Своевременное распознавание ФДР очень важно, так как позволяет избежать трат на ненужные обследования и неэффективные препараты, повышает шансы на успешное лечение, поскольку наилучший прогноз отмечается при наименьшей длительности заболевания.

ФДР представляют собой лишь частный случай так называемых симптомов, необъяснимых с медицинской точки зрения (medically unexplained symptoms), подтвердить органическую природу которых не удается, и их относят скорее к психическим нарушениям. Такие состояния встречаются и в общеврачебной практике (диспепсия при отсутствии объективных признаков поражения желудочно-кишечного тракта, синдром хронической усталости и т. д.), и в практике невролога (психогенная слепота, параличи, нарушения чувствительности, афония, психогенные неэпилептические припадки). Распространенность «симптомов, необъяснимых с медицинской точки зрения», у пациентов, впервые обратившихся к неврологу, варьируется, по разным оценкам, от 10 до 30%, распространенность ФДР у пациентов с двигательными расстройствами – от 3 до 20% [1]. В 10–15% случаев ФДР обнаруживается сопутствующее ор-

Таблица 1. *Клинические особенности, позволяющие заподозрить ФДР*

– Острое начало
– Пароксизмальный характер симптомов, спонтанные ремиссии
– Связь симптомов (в том числе дебюта болезни) со стрессовым фактором
– Вариабельность паттерна, топографии и степени выраженности симптомов
– Множественные соматизации
– Наличие сопутствующей психической патологии
– Необычный (нередко вычурный) характер гиперкинеза, не укладывающийся в рамки типичного органического двигательного расстройства
– Феномен отвлекаемости, т. е. исчезновение либо изменение характера гиперкинеза при отвлечении внимания пациента или в моменты, когда он уверен, что за ним не наблюдают
– Феномен внушаемости, т. е. уменьшение выраженности гиперкинеза при соответствующем внушении либо на фоне психотерапии или плацебо-терапии
– При наличии дистонического гиперкинеза – фиксированный характер дистонии (выраженность органической дистонии варьируется в зависимости от положения тела и выполняемого действия, ее проявления, как правило, усиливаются при тех или иных движениях либо в определенных позах)
– Обнаружение других психогенных неврологических нарушений: ложных парезов, необычных по характеру и распределению нарушений чувствительности, преувеличенной замедленности движений, спазма конвергенции
– Функциональные нарушения, не соответствующие выраженности выявляемых при осмотре симптомов

ганическое неврологическое расстройство (подобно тому, как у 5–10% пациентов с психогенными неэпилептическими припадками имеются также истинные эпилептические припадки), и это существенно осложняет диагностику. Таким образом, даже при обнаружении ярко выраженного ФДР всегда нужно помнить о возможной сопутствующей органической патологии.

ФДР включают в себя соматоформное расстройство, поддельное/симулятивное расстройство и симуляцию. В рамках соматоформного расстройства выделяют конверсионное расстройство и соматизированное расстройство.

Соматоформное расстройство характеризуется симптоматикой, продуцируемой неосознанно, в связи с какими-либо психологическими причинами как подсознательное средство выражения «внутреннего конфликта». Вторичной целью при этом может быть получение помощи, поддержки и внимания со стороны окружающих.

Поддельное, или симулятивное, расстройство диагностируют, когда симптомы имитируются сознательно, как правило, для привлечения внимания к себе, к своему состоянию «болезни». К этому расстройству относится, например, синдром Мюнхгаузена.

Симптомы ФДР могут напоминать таковые при любом типе органического двигательного расстройства, включая тремор, миоклонус, дистонию, паркинсонизм, тики и хорею. Наиболее часто встречается тремор, за ним по частоте следуют дистония, тики, миоклонус, расстройства походки, паркинсонизм [2]. Кроме того, ФДР может носить необычный характер, не позволяющий четко классифицировать гиперкинез феноменологически.

Диагноз ФДР в настоящее время уже не рассматривается как диагноз исключения и основывается на обнаружении позитивных клинических критериев (табл. 1) [3].

Диагноз ФДР должен быть установлен именно неврологом, а не психиатром, поскольку дифференцировать ФДР от органического двигательного расстройства может только невролог (особенно специализирующийся на двигательных расстройствах). Кроме того, нередко ФДР могут развиваться на фоне органических нарушений. Так, I. Parees и соавт. [4] описали серию случаев возникновения функционального тремора – ФТ (у 7 пациентов), функциональных нарушений походки (у 4), фиксированной дистонии (у 1) при болезни Паркинсона.

Роль психиатра заключается в обнаружении и лечении психических нарушений, которые могут лежать в основе ФДР. Даже если таковые не обнаруживаются, лечение ФДР, включающее как психотерапию, так и медикаментозную терапию (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики), возлагается в большей степени также на психиатра. Таким образом, для диагностики и ведения пациентов с ФДР необходимо тесное взаимодействие невролога и психиатра.

До сих пор не существует руководств по диагностике ФДР, основанных на принципах доказательной медицины. Широко применяются диагностические критерии Фана–Уильямса, подразделяющие ФДР на документированное, клинически установленное, вероятное и возможное (табл. 2) [5].

Таблица 2. *Критерии Фана–Уильямса для диагностики ФДР*

Документированное
Достигнуто стойкое улучшение на фоне психотерапии или применения плацебо, либо симптомы исчезают, когда больной уверен, что его не видят
Клинически установленное
Двигательное расстройство непостоянно во времени либо не вписывается в клиническую картину органического двигательного расстройства, также присутствует хотя бы один признак из перечисленных ниже: другие ложные неврологические симптомы, множественные соматизации, какое-либо очевидное психическое заболевание, феномен отвлекаемости, чрезмерная замедленность
Вероятное
Имеется хотя бы один признак из перечисленных ниже: двигательное расстройство непостоянно во времени или не вписывается в клиническую картину органического двигательного расстройства, феномен отвлекаемости, другие ложные неврологические симптомы, множественные соматизации
Возможное
Присутствуют очевидные эмоциональные нарушения

В общем случае диагностика основывается на обнаружении указанных особенностей, характерных для ФДР (см. табл. 2). Однако для диагностики ФТ и функционального миоклонуса (ФМ) используются также электрофизиологические методы, дополняющие клинические данные [6, 7]. Эти методы позволяют получить объективные показатели психогенной либо органической природы гиперкинеза, что способствует более ранней и точной диагностике. Для выявления функциональных дистонии и тиков инструментальных методик не существует, что делает диагноз ФДР в этих случаях особенно

сложным. Ниже мы рассмотрим подробнее электрофизиологические аспекты их диагностики.

Инструментальная диагностика ФТ

О сложности клинической диагностики ФТ свидетельствует большой разброс показателей его встречаемости, по данным литературы; в одном из исследований сообщается, что ФТ диагностируется у 11% всех больных с тремором [8].

Применение инструментальных технологий способствовало появлению более объективных критериев для выявления ФТ, обнаружение совокупности которых позволяет с большей уверенностью установить данный диагноз. Для регистрации тремора проводят треморографию с использованием как кинематических методик (акселерометрия, гироскопия и др.), так и электромиографии (ЭМГ). Унифицированного протокола треморографии для дифференциальной диагностики психогенного и органического тремора не существует. Вместе с тем можно выделить ряд треморографических признаков, в той или иной степени характерных для ФТ. Бо́льшая часть из них может быть оценена не только инструментально, но и при осмотре (например, вариабельность частоты тремора, феномен навязывания ритма), однако треморография позволяет зафиксировать характеристики тремора и выразить полученные данные в виде числовых значений, что способствует повышению точности и объективизации диагностического процесса. Некоторые признаки являются сугубо нейрофизиологическими и не имеют клинических аналогов (например, ЭМГ-ЭМГ-когерентность).

При ФТ оценивают следующие треморографические параметры.

Вариабельность частоты тремора. У пациентов с ФТ может отмечаться как спонтанная, так и индуцированная вариабельность частоты тремора – изменение частоты более чем на 1 Гц, не связанное с изменением положения руки или нагрузки весом на руку. Для оценки индуцированной вариабельности частоты проводят отвлекающие маневры: задают пациенту различные вопросы, просят производить арифметические вычисления, перечислять месяцы года в обратном порядке и т. д. Следует учитывать, что низкая вариабельность тремора не исключает его психогенного характера, особенно при длительном анамнезе заболевания [9].

Повышение амплитуды и частоты тремора при нагрузке весом. Данный признак наблюдается примерно у 70% пациентов с ФТ, однако он неспецифичен, поскольку может проявляться при эссенциальном треморе (примерно в 20% случаев) и реже при паркинсоническом. Более характерной для ФТ реакцией на нагрузку являются увеличение частоты тремора, а также смена топографии, направления и рисунка дрожания [10] (рис. 1).

Феномен коактивации мышц-антагонистов. Это одновременное тоническое сокращение мышц-антагонистов в начале тремора, которое может иметь место при ФТ и не выявляется при треморе органического происхождения. Феномен можно наблюдать клинически или зарегистрировать при треморографии, если удается зафиксировать момент начала тремора.

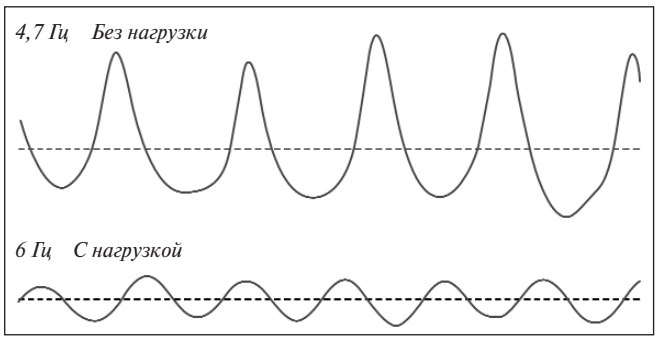


Рис. 1. *Парадоксальное нарастание частоты тремора и изменение рисунка тремора при нагрузке (длительность интервалов – 1 с)*

Феномен навязывания ритма. Это подстраивание частоты дрожания под частоту ритмичных произвольных движений в другой конечности, наблюдаемое при ФТ. Данный феномен основан на сложности произвольного воспроизведения в разных конечностях ритма различной (гармонически не связанной) частоты. Больного просят выполнять ритмичные движения заданной частоты рукой или ногой (теппинг, постукивание носком стопы по полу и т. д.), после чего оценивают качество поддержания заданного ритма и характеристики тремора в контралатеральной руке. При ФТ в данной пробе можно отметить изменение рисунка и частоты тремора либо его остановку (рис. 2). Если частота тремора исследуемой конечности не меняется, пациент не в состоянии правильно воспроизвести навязанный ритм, невольно подстраивая его под частоту дрожания [11]. В этих случаях фиксация контралатеральной дрожащей руки может значительно улучшить воспроизведение заданного ритма.

Таким образом, регистрация двустороннего тремора различной, гармонически не связанной частоты с большой

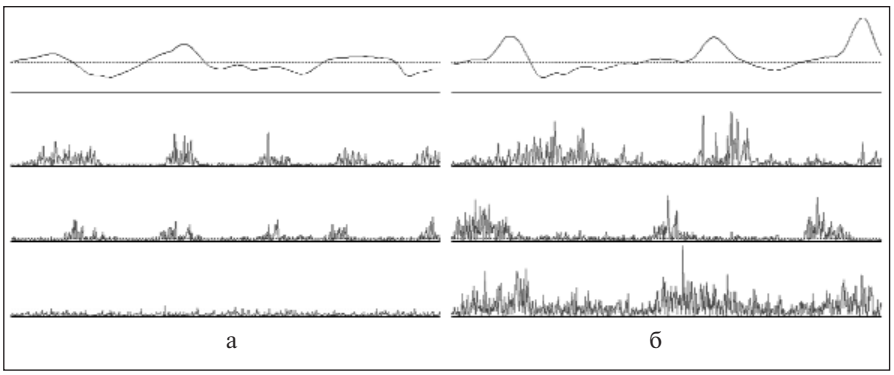


Рис. 2. *Изменение частоты дрожания правой руки при выполнении левой рукой ритмичных движений с частотой 2,5 Гц. Представлено два фрагмента записи продолжительностью 1 с: исходная треморограмма с частотой треморной активности мышц около 4,7 Гц (а); треморограмма при выполнении ритмичных движений левой рукой, частота треморной активности в правой руке снижается до 2,5 Гц – частоты навязанного ритма (б). Сверху вниз: акселерограмма правой кисти; ЭМГ локтевого сгибателя правой кисти; ЭМГ локтевого разгибателя правой кисти; ЭМГ локтевого разгибателя левой кисти*

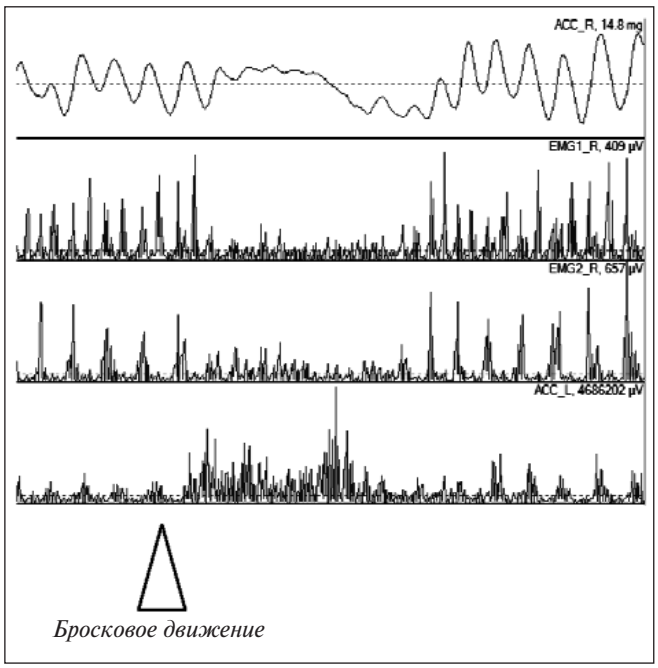


Рис. 3. *Деформация рисунка тремора и исчезновение треморной ЭМГ-активности при бросковых движениях. Сверху вниз: акселерограмма правой кисти; ЭМГ локтевого сгибателя правой кисти; ЭМГ локтевого разгибателя правой кисти; ЭМГ локтевого разгибателя левой кисти*

вероятностью будет свидетельствовать об органическом характере тремора. Исключение могут представлять случаи ФТ с очень длительным анамнезом, когда пациенты приобретают своеобразную натренированность, позволяющую автоматически поддерживать устойчивый ритм различной частоты в разных конечностях (как это делают профессиональные музыканты). Кроме того, при органическом треморе частота тремора в разных конечностях не всегда различается либо различие может быть несущественным.

Высокая ЭМГ-ЭМГ-когерентность в правой и левой конечностях при регистрации двустороннего тремора либо при исследовании феномена навязывания ритма. С математической точки зрения когерентность представляет собой меру линейной предсказуемости двух волновых процессов и принимает нулевое значение, когда линейная взаимосвязь двух сигналов отсутствует. Высокая когерентность в различных мышечных группах при треморе центрального типа свидетельствует о наличии единого центрального осциллятора для данных мышечных групп. При двустороннем ФТ нередко можно наблюдать высокую ЭМГ-ЭМГ-когерентность в мышечных группах разных конечностей (например, правой и левой руки или руки и ноги), что, за редким исключением, считается нехарактерным для органического тремора. Чувствительность этого признака невысока: примерно в половине случаев ФТ межмышечная когерентность в разных конечностях может оказаться низкой [12]. ЭМГ-ЭМГ-когерентность оценивают также при исследовании феномена навязывания ритма: в этом случае при ФТ она повышается на частоте произвольно воспроизводимых ритмичных движений.

Изменение параметров тремора при быстрых целенаправленных (баллистических) и бросковых движениях контралатеральной руки. Тест с баллистическим движением контралатеральной руки при ФТ выявляет транзиторную остановку дрожания в ипсилатеральной руке, возникающую в момент движения [13]. Как показывает наш опыт, аналогичная картина может быть получена при выполнении резких бросковых движений контралатеральной конечностью (рис. 3).

Длина ЭМГ-вспышки. Данный показатель имеет небольшую диагностическую ценность, поскольку наиболее часто встречающаяся длина ЭМГ-вспышки 50–70 мс может обнаруживаться как при психогенном, так и при органическом треморе. Короткие ЭМГ-вспышки <50 мс характерны для органических двигательных расстройств, например ритмичного кортикального миоклонуса или ортостатического тремора, а ЭМГ-вспышки >70–80 мс – для психогенного либо дистонического тремора. Продолжительные ЭМГ-вспышки могут отмечаться при регистрации органического тремора в крупных мышцах проксимальных отделов конечностей.

Необходимо учитывать, что ни один из приведенных критериев не обладает достаточно высокой диагностической значимостью, однако наличие сразу нескольких признаков позволяет с большой чувствительностью и специфичностью диагностировать ФТ [14].

Инструментальная диагностика ФМ

ФМ может проявляться крайне разнообразно и имитировать любой тип органического миоклонуса: корковый, подкорковый или спинальный. Феноменологически ФМ, как и органический миоклонус, подразделяют на фокальный, мультифокальный и генерализованный. Подергивания могут возникать спорадически, быть повторяющимися (ритмичными или неритмичными), могут возникать спонтанно или провоцироваться какими-либо стимулами. К инструментальным методам, применяемым для диагностики природы миоклонуса, относятся поверхностная ЭМГ/полимиография, регистрация премоторного потенциала готовности с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) и ЭМГ, определение латентности стимул-индуцированного миоклонуса и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП).

Поверхностная ЭМГ. В наиболее упрощенном варианте при наличии фокального миоклонуса в конечности регистрируется поверхностная ЭМГ с вовлеченных в гиперкинез мышц-антагонистов. Однако чаще требуется также регистрация ЭМГ мышц, визуально не участвующих в гиперкинезе: краниоцервикальных, параспинальных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, т. е. проведение полимиографического исследования. Такое исследование позволяет выявить повторяющийся стереотипный паттерн распространения возбуждения по мышцам, характерный для стартл-рефлекса, коркового, ретикулярного (стволового) или спинального органического миоклонуса [15]. Сложность для дифференциальной диагностики может представлять проприоспинальный миоклонус, который имеет характерный паттерн, заключающийся в медленном распространении возбуждения по аксиальной мускулатуре в направлениях выше и ниже среднегрудного отдела. Аналогичный паттерн распространения возбуждения может быть имитирован произвольно, поэтому его обнаружение не исключает ФМ и требует проведения тщательной диагностики других клинических признаков ФДР. Отсутствие характерного и воспроизводимого паттерна рекрутирования мышц

может свидетельствовать о наличии у больного ФМ.

При диагностике гиперкинеза в конечностях в некоторых случаях выявить ФМ можно по трехфазному ЭМГ-паттерну с поочередной активизацией агонистов-антагонистов-агонистов, напоминающему таковой при быстрых целенаправленных движениях. Определение длины ЭМГ-вспышки имеет ограниченную диагностическую ценность: короткие вспышки <50 мс нехарактерны для ФМ, однако при большей их длине дифференцировать ФМ и органический миоклонус фактически невозможно [16].

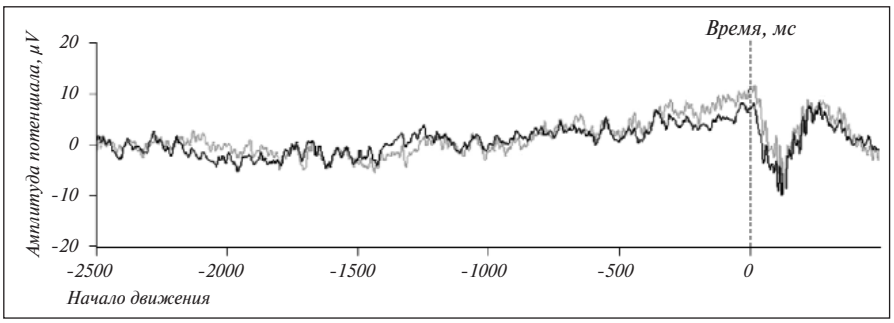


Рис. 4. *ЭЭГ пациента с ФМ. Отмечается премоторный потенциал готовности – медленно растущая волна, начинающаяся примерно за 1,5 с до начала движения [18]*

Регистрация премоторного потенциала готовности. Психогенный характер миоклоноподобного гиперкинеза можно подтвердить путем одновременной регистрации ЭМГ и ЭЭГ с обратным усреднением относительно момента миоклонии (Jerk-Lock-Back-Averaging). Данная методика позволяет обнаружить премоторный потенциал готовности (Bereitschaftspotential, BP), отражающий активизацию добавочной моторной коры при подготовке произвольного движения.

BP представляет собой медленную волну, регистрируемую примерно за 1–2 с до произвольного движения и заканчивающуюся за 150–50 мс до начала движения (рис. 4). Чувствительность и специфичность этого признака для диагностики ФМ составляет около 0,86. При органическом миоклонусе BP отсутствует, как и у большинства пациентов с тиками. У последних менее чем в половине случаев BP может определяться в укороченной форме, напоминающей позднюю фазу нормального BP. Интересные результаты были получены S.M. van der Salm и соавт. [17], показавшими наличие BP при спонтанных подергиваниях у пациентов с ФМ и его отсутствие при выполнении простых стереотипных произвольных движений в большинстве подобных наблюдений (86%). Данный феномен (парадоксальное отсутствие BP при произвольных движениях) не наблюдается у пациентов с органическим миоклонусом, здоровых лиц и подавляющего числа пациентов с тиками.

BP имеет амплитуду в 10–100 раз меньшую, чем альфа-ритм, поэтому зарегистрировать его можно только путем обратного усреднения нескольких десятков (не менее 40) записей ЭЭГ относительно момента сокращения мышцы, регистрируемого при ЭМГ. Необходимо учитывать, что малая амплитуда BP и низкое соотношение сигнал/шум накладывают существенные ограничения на использование этого метода: момент движения конкретной мышцы необходимо регистрировать очень точно; посторонние движения, речь, дыхание и т. д. могут послужить источником артефактов, исключающих регистрацию BP. С помощью этого метода затруднительно или вовсе невозможно зарегистрировать премоторные потенциалы гиперкинезов, повторяющихся редко или, наоборот, слишком часто (чаще одного раза в 2 с). Также отмечено, что BP может отсутствовать либо присутствовать в укороченной форме у здоровых лиц, выполняющих произвольные движения в ответ на внешний стимул-триггер [19].

ССВП. Метод ССВП может быть использован для дифференциальной диагностики коркового миоклонуса и ФМ, поскольку для коркового миоклонуса характерны гигантские ССВП с укороченной латентностью. Данный феномен связан с повышением возбудимости сенсомоторной коры при корковом миоклонусе. Обнаружение гигантских ССВП высокоспецифично для коркового миоклонуса и, следовательно, отвергает диагноз ФМ. В редких случаях гигантские ССВП могут выявляться при деменции, кортикальной атрофии и после краниотомии [15].

Заключение

Таким образом, ФДР – комплексная медицинская проблема, требующая сочетания различных подходов к диагностике и лечению: неврологических, психиатрических, психотерапевтических, нейрофизиологических. С появлением позитивных критериев диагностики ФДР более не являются только «диагнозом исключения», сложным для клинической интерпретации. Именно благодаря разработке и совершенствованию позитивных критериев становится возможным своевременное выявление ФДР и назначение соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006 Jul;6(4):269-71.
2. Lang AE. General overview of psychogenic movement disorders: Epidemiology, diagnosis and prognosis. In: Hallett M, Fahn S, Jankovic J, Lang AE, Cloninger CR, Yudofsky SC, editors. Psychogenic Movement Disorders. *Neurology and Neuropsychiatry.* Philadelphia: AAN Press, Lippincott Williams & Wilkins; 2006. P. 35–41.
3. Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ. Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneap Minn).* 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1383-96. doi: 10.1212/01.CON.0000436160.41071.79.
4. Parees I, Saifee TA, Kojovic M, et al. Functional (psychogenic) symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Oct; 28(12):1622-7. doi: 10.1002/mds.25544. Epub 2013 Jun 4.
5. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin.* 2015 Feb;33(1):205-24. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.013.
6. Иванова ЕО, Илларионшкин СН. Клинико-нейрофизиологические особенности психогенного тремора. Medica mente. Лечим с умом. 2017;3(3):14-7. [Ivanova EO, Illarioshkin SN. Clinical and neurophysiological features of psychogenic tremor. *Medica mente. Lechim s umom.* 2017;3(3):14-7. (In Russ.)].

7. Иванова ЕО, Иванова-Смоленская ИА, Иллариошкин СН. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечение. Неврологический журнал. 2013;18(5):4-12. [Ivanova EO, Ivanova-Smolenskaya IA, Illarioshkin SN. Tremor: pathogenesis, clinical features and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013;18(5):4-12. (In Russ.)].
8. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Oct;59(4):406-12.
9. Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:229-233. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00019-9.
10. Apartis E. Clinical neurophysiology of psychogenic movement disorders: how to diagnose psychogenic tremor and myoclonus. *Neurophysiol Clin*. 2014 Oct;44(4):417-24. doi: 10.1016/j.neucli.2013.08.014. Epub 2013 Sep 13.
11. Kumru H, Begeman M, Tolosa E, Valls-Sole J. Dual task interference in psychogenic tremor. *Mov Disord*. 2007 Oct 31; 22(14):2077-82.
12. Raethjen J, Kopper F, Govindan RB, et al. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5): 812-5.
13. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, et al. Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):555-62. doi: 10.1002/mds.26525. Epub 2016 Feb 16.
14. Schwingenschuh P, Katschnig P, Seiler P, et al. Moving toward “laboratory-supported” criteria for psychogenic tremor. *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2509-15. doi: 10.1002/mds.23922. Epub 2011 Sep 28.
15. Cassim F, Houdayer E. Neurophysiology of myoclonus. *Neurophysiol Clin*. 2006 Sep-Dec;36(5-6):281-91. Epub 2006 Nov 13.
16. Kamble NL, Pal PK. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1: S153-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.016. Epub 2015 Sep 9.
17. Van der Salm SM, Tijssen MA, Koelman JH, van Rootselaar AF. The bereitschaftspotential in jerky movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1162-7.
18. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):250-60. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70310-6.
19. Papa SM, Artieda J, Obeso JA. Cortical activity preceding self initiated and externally triggered voluntary movement. *Mov Disord*. 1991;6(3):217-24.

Поступила 19.09.2018

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.

Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В.
Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Депрессия – наиболее частая форма психической патологии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Депрессия и ССЗ могут утяжелять клинико-динамические характеристики друг друга. Большое клиническое, терапевтическое и прогностическое значение имеют своевременное выявление и адекватная психофармакотерапия депрессивных состояний у пациентов с ССЗ. Использование антидепрессантов способствует более благоприятному течению ССЗ.
Нежелательные явления, возникающие при назначении антидепрессантов пациентам с ССЗ, могут быть связаны с их неблагоприятным влиянием на печеночные изоферменты цитохрома CYP450, участвующие в метаболизме различных препаратов.
Результаты метаанализов, собственные исследования указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость у широкого круга больных агомелатина – антидепрессанта с инновационным механизмом действия.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания; депрессия; агомелатин.*
Контакты*: Владимир Эрнстович Медведев;* ***medvedev_ve@pfur.ru***
Для ссылки: *Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):131–140.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140*

Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases

Medvedev V.E., Korovyakova E.A., Frolova V.I., Gushanskaya E.V.
Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Depression is the most common form of mental illness in patients with cardiovascular diseases (CVD). Depression and CVD can worsen the clinical and dynamic characteristics of each other.
The timely detection and adequate psychopharmacotherapy of depressive states in patients with CVD are of great clinical, therapeutic, and prognostic importance. Anti-antidepressant therapy promotes a more pronounced somatic stabilizing effect in patients with CVD.
Adverse events to the use of antidepressants in patients with CVD may be associated with their negative effect on the hepatic cytochrome CYP450 isoenzymes involved in the metabolism of various drugs.
The authors' own data of clinical psychopharmacotherapeutic studies and the results of meta-analyses indicate the high efficiency and good tolerability of agomelatine, an antidepressant with an innovative mechanism of action, in a wide range of patients.

Keywords: *cardiovascular disease; depression; depression; agomelatine.*
Contact*: Vladimir Ernstovich Medvedev;* ***medvedev_ve@pfur.ru***
For reference: *Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(1):131–140.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140*

Депрессивные состояния являются наиболее частой формой психической патологии у пациентов общемедицинских амбулаторных и стационарных учреждений (5,9–24,9%), в том числе у страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1–4].

В кардиологической практике частота депрессии достигает 15–38% [5–8]. По данным отечественного исследования психических расстройств в территориальной поликлинике и многопрофильной больнице, депрессивные состояния выявляются у 29% больных кардиологического отделения [9]. Среди факторов риска развития депрессии при ССЗ ведущие позиции занимают клинико-динамические характеристики соматического страдания или такие события, как острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, наличие других сопутствующих инвалидизирующих заболеваний, а также различные «кардиальные» типы личности – тип А, тип D [10–25].

Социальное и медицинское значение депрессии

Депрессия входит в тройку заболеваний-лидеров с максимальными показателями дезадаптации, выраженными в количестве скорректированных по дезадаптации лет (Disability Adjusted Life Years, DALYs) [26–28]. По данным

ВОЗ, при сохранении существующих демографических тенденций, к 2020 г. депрессия займет второе место по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью, а к 2030 г. – первое[1] [29], обогнав ССЗ.

Депрессия и ССЗ могут утяжелять клинико-динамические характеристики друг друга [2, 3, 5, 8, 10, 12–15, 27–33]. Манифестация или обострение ССЗ нередко является причиной развития и видоизменения течения депрессии. Обострение или прогрессирование ССЗ (острое нарушение мозгового кровообращения и его осложнения, острый коронарный синдром – ОКС, гипертонический криз и т. д.) часто становятся психотравмирующим фактором, способствующим возникновению реактивной депрессии. При гипоксических состояниях, обусловленных нарушениями гемодинамики (или иной этиологии), наблюдаются соматогенные – сосудистые депрессии.

В ряде случаев следующие друг за другом обострения ССЗ (длительно не корригирующаяся декомпенсация рабочего артериального давления – АД, учащение и утяжеление гипертонических кризов, приступов стенокардии) могут быть спровоцированы наступлением очередной депрессивной фазы [34]. У таких пациентов становление депрессивного статуса коррелирует с соматическим состоянием: депрессия впервые развивается на фоне декомпенсации соматической болезни; повторные экзацербации депрессии также происходят при обострениях соматического заболевания, их обратное развитие наблюдается при ремиссии соматического состояния либо при его стабилизации.

Депрессия сказывается на приверженности пациента лечебному и реабилитационному процессу. Больные, у которых ССЗ сочетается с депрессией, как правило, не соблюдают режим поддерживающей терапии, не выполняют диагностические и лечебные процедуры, нарушают диету, не контролируют физиологические показатели жизнедеятельности, курят и злоупотребляют алкоголем. Кроме того, депрессия усугубляет социальные последствия ССЗ: увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре, снижает работоспособность, повышает вероятность инвалидизации.

Депрессия рассматривается как независимый фактор риска ССЗ. Аффективные расстройства могут не только провоцировать ОКС или гипертонический криз, уменьшать высокочастотный компонент вариабельности ритма сердца за счет снижения тонуса парасимпатической нервной системы и усиливать эктопическую активность желудочков сердца, повышая риск развития фибрилляции предсердий (ФП), но и оказывать неблагоприятное действие на течение соматического страдания, обусловливая его тяжелое течение и повышенную смертность больных [27, 32].

Патофизиологические механизмы депрессии

В основе высокой распространенности депрессии у больных с ССЗ, очевидно, лежат многофакторные патофизиологические механизмы, которые до сих пор недостаточно изучены. При депрессии вследствие активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (гиперкортизолемия) возникают нарушения функции эндотелия и дислипидемия, в результате чего прогрессирует атерогенез. Наблюдаются также гиперкоагуляция и повышение тромбообразования, усиление действия катехоламинов и, как следствие, повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [35–36].

При активизации симпатико-адреналовой системы при депрессии снижается вариабельность сердечного ритма, что приводит к увеличению риска угрожающих жизни аритмий и внезапной коронарной смерти; развивается артериальная гипертензия (АГ).

У ряда больных депрессией усилению тревоги способствует увеличение выработки норадреналина в ЦНС, который на периферии связывается с α- и β-рецепторами сосудистого русла и миокарда, что приводит к развитию побочных сердечно-сосудистых эффектов (повышение исходного уровня АД и ЧСС, ускорение проводимости и усиление сократимости миокарда). У пациентов с ССЗ это может способствовать возникновению или усугублению ишемии миокарда, стенокардии, АГ, различных нарушений ритма [35–36].

Дофамин, другой нейромедиатор депрессии, действует на уровне ЦНС и влияет на мотивацию поведения, чувство удовольствия и психомоторную активность. На периферии дофамин превращается в норадреналин за счет действия β-гидроксилазы, что приводит к развитию побочных эффектов, сходных с таковыми норадреналина [35–36].

Серотонин влияет на сон, психомоторную активность, настроение, чувство удовольствия и другие аспекты поведения. Подавление активности серотонинергической системы при депрессии приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению фибринолиза. Одновременно вследствие коронароспазма возникает ишемия миокарда. На периферии серотонин связывается с 5-гидрокситриптаминовыми рецепторами четырех типов: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 и 5-HT4. В ответ на активизацию рецепторов каждого типа со стороны сердечно-сосудистой системы развивается определенный эффект. Эти эффекты не ограничиваются только возможным незначительным повышением АД. Серотонин способен вызывать вазоконстрикцию у больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла, усиливать агрегацию тромбоцитов [35–36].

Таким образом, очевидно, какое большое клиническое, терапевтическое и прогностическое значение имеют своевременное выявление и адекватная психофармакотерапия депрессивных состояний у пациентов с ССЗ. Но своевременное распознавание и правильная квалификация депрессивных расстройств приобретают смысл, только если больные получают эффективную терапию, соответствующую по интенсивности и длительности основным клиническим проявлениям психической патологии.

Лечение депрессии

Для лечения депрессии у пациентов с ССЗ традиционно используются методы психофармакотерапии и психотерапии. В серии исследований при дифференцированной оценке установлено, что эффективность антидепрессивной комбинированной психофармакотерапии с психотерапевтическим воздействием на уровне тенденции превосходит результативность только психофармакотерапии (табл. 1) [37].

[1]Медицинская информационная сеть. 2.09.2009; www.medicinform.net/news/news15179.htm

Анализ катамнестических сведений у больных с ССЗ, получавших после перенесенной депрессии профилактическую комбинированную и психофармакотерапию, демонстрирует более выраженный эффект комплексного подхода. Установлено, что у пациентов с ССЗ регулярная психотерапия и адекватная (по эффективности и переносимости) психофармакотерапия в профилактических целях в течение 0,5–1,5 года статистически достоверно приводят к уменьшению частоты обострений ССЗ: приступов стенокардии, гипертонических кризов, пароксизмов аритмии, усиления хронической сердечной недостаточности. Такое лечение снижает обращаемость к кардиологам по поводу не обусловленной объективной (данные лабораторных, физикальных и инструментальных обследований) тяжестью заболевания соматоформной симптоматики (сенсопатии, кардиалгии, цефалгии, панические атаки, «предобморочные» состояния, синдром гипервентиляции, астения и т. п.; табл. 2) [37].

Облигатно лечение депрессии у пациентов с ССЗ должно проводиться с привлечением патогенетической терапии *антидепрессантами*. В ряде случаев (атипичные, коморбидные с другими психопатологическими расстройствами, например с тревогой, затяжные, резистентные депрессии) возникает необходимость в *комбинированной терапии* антидепрессантом и психотропными препаратами других групп (анксиолитики, антипсихотики, ноотропы) [38–40].

Таблица 1. *Эффективность антидепрессивной психофармакотерапии и ее комбинации с психотерапией (в %) у пациентов с ССЗ [37]*

Эффективность	Психофармакотерапия (n=63)	Комбинированная терапия (n=58)	Всего
Респондеры	35,9–40,2	41–45,1	76,9–85,3
Пациенты с ремиссией	23,1–28	25,6–30,5	48,7–58,5

Примечание. Респондеры – пациенты с 50% уменьшением по психометрическим шкалам выраженности депрессивной симптоматики за время исследований.

Таблица 2. *Влияние методов антидепрессивной терапии на динамику ССЗ (n=69) [37]*

Показатель	Психофармакотерапия (n=42)	Комбинированная терапия (n=27)
Число обострений ССЗ в течение года:		
до начала терапии	7,1±4,4	7,8±3,7
в конце исследования	2,9±1,5*	2,1±1,1*
Число обращений к кардиологам в течение года:		
до начала терапии	14,1±5,3	13,9±4,9
в конце исследования	8,7±3,9*	5,2±2,6*

*p<0,01.

Таблица 3. *Эффективность терапии депрессии некоторыми антидепрессантами у больных ССЗ [37]*

Препарат	Положительный эффект, %	Длительность терапии, нед
Агомелатин	80	6
Венлафаксин	63,3	4
Милнаципран	66,7	6
Пароксетин	60	4
Сертралин	63,3	6
Циталопрам	63,3	6

Психотропная активность большинства тимоаналептиков связана с их способностью устранять лежащий в основе патогенеза депрессивных состояний дефицит норадреналина и/или серотонина, а также дофамина и мелатонина в структурах головного мозга.

Данные собственных психофармакотерапевтических исследований эффективности монотерапии некоторыми антидепрессантами у больных с ССЗ представлены в табл. 3 [5, 37].

Эти данные согласуются с результатами метаанализов последних лет, согласно которым мелатонинергический антидепрессант агомелатин, а также сертралин, венлафаксин, флуоксетин и эсциталопрам в сопоставимых терапевтических дозах достоверно превосходят другие тимолептики и плацебо при краткосрочном (6–8 нед) лечении любых пациентов с депрессией [41–47].

У пациентов с ССЗ *нежелательные явления* (НЯ), возникающие при назначении антидепрессантов, могут быть обусловлены их неблагоприятным влиянием на функции систем и органов, возрастом, взаимодействием с соматотропными лекарственными формами.

По мере старения организма снижается активность цитохромов, определяющая метаболизм лекарств. Одновременно повышается чувствительность рецепторов, в первую очередь холинолитических. Соответственно, у больных пожилого и старческого возраста (основной контингент страдающих ССЗ) может наблюдаться быстрое истощение действия одних психотропных средств и повышение активности других. Терапевтические мероприятия у этих больных требуют особенно тщательного контроля.

НЯ при взаимодействии антидепрессантов с другими препаратами (как психотропными, так и соматотропными, включая медикаментозные средства для лечения ССЗ) в большинстве случаев соответствуют хорошо известным и неоднократно описанным побочным эффектам психофармакотерапии (изменения АД, нарушения ритма сердца и др.; табл. 4) [5, 8, 48–49].

Таблица 4. *Выраженность сердечно-сосудистых НЯ при использовании антидепрессантов [5, 8, 48–49]*

Препарат (МНН)	Гипотония	АГ	Синусовая тахикардия	Наджелудочковая аритмия, ФП	Желудочковые аритмии, аритмия типа пируэт	АВ-блокада	Удлинение интервала QT	Тромбоцитопатия
Агомелатин	–	–	–	–	–	–	–	–
Амитриптилин	+++	++	+++	+		+++	++	
Венлафаксин	+	+++	++			+		
Дулоксетин	+	+						
Имипрамин	++++	++	++	+		+++	++	
Кломипрамин	++	++	++	+		+++		
Мапротилин	++	–	–			++	++	
Миансерин	–						–	
Милнципран	+							
Миртазапин	+	+	–		+	–	–	
Моклобемид	+		–					
Пароксетин	–	–	+			–	–	
Пирлиндол	–		–					
Сертралин	–	–	–			–	–	
Тразодон	+++	+	+			+	–	
Флувоксамин	–	–	–			–		+
Флуоксетин	–	+	–	+	+	–	+	+
Циталопрам	–	–	–			–	+++	
Эсциталопрам	–	–	–			–		

Примечание. АВ – атриовентрикулярная блокада; ++++ значительно выраженные НЯ; +++ умеренно выраженные; ++ слабо выраженные; + очень слабо выраженные; – отсутствуют.

Таблица 5. *Антидепрессанты и цитохромы, участвующие в их метаболизме [5]*

Класс/препарат	Активные (и клинически незначимые) метаболиты	Является субстратом для CYP2D6	CYP2C19	CYP1A2	CYP3A4	CYP2C9	CYP2B6
Полициклические антидепрессанты							
Амитриптилин	Нортриптилин 10-ОН-амитриптилин 10-ОН-нортриптилин	+ + +	+	+	+	+	
Кломипрамин	Дезметилкломипрамин 2- и 8-ОН-кломипрамин	+ +	+	+	+		
Имипрамин	Дезипрамин 2-ОН-имипрамин 2-ОН-дезипрамин	+ (+) +	+	+	+		
Мапротилин	N-дезметилмапротилин 3-ОН и 2-ОН-мапротилин	+		+			
Миансерин	N-дезметилмиансерин Миансерин N-оксид 8-ОН-миансерин	+ +	+	+	+		+
Миртазапин	N-дезметилмиртазапин 8-ОН-миртазапин 10-ОН-нортриптилин	+ +		+	+		
СИОЗС							
Циталопрам	Дезметилциталопрам Дидезметилциталопрам Циталопрам производное проприоновой кислоты	+ (+)	+		+		
Эсциталопрам	S-дезметилциталопрам S-дидезметилциталопрам S-циталопрам производное проприоновой кислоты	+ (+) +			+		
Флуоксетин	Норфлуоксетин	+	+/-	-	+/-	+	
Флувоксамин		+	+/-	+	+/-	-	
Пароксетин		+	-	-	-	-	
Сертралин	Норсертралин	+/-	+	-	+	+/-	+
СИОЗСН							
Милнципран		+/-	-	-	-	-	
Дулоксетин	Дезметилдулоксетин	+	-	+	-	-	
Венлафаксин	О-дезметилвенлафаксин N-дезметилвенлафаксин N,О-дидезметилвенлафаксин	+	+	-	+	+	

Класс/препарат	Активные (и клинически незначимые) метаболиты	CYP2D6	CYP2C19	Является субстратом для CYP1A2	CYP3A4	CYP2C9	CYP2B6
ИМАО							
Моклобемид			+				
Другие антидепрессанты							
Агомелатин		-	+	+	-	+	-
Тразодон	m-CPP	+ (+)		+	+		
Бупропион							+
Вортиоксетин		+	-	-	+	+	
Примеры групп препаратов		↓ β-блокаторы протонной помпы, клопидогрель	↓ ингибиторы	↓ Теофиллин кальциевых каналов, статины, стероиды	↓ блокаторы	↓ НПВП, лозартан	

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; + данные подтверждены, +/– данные противоречивы, (+) при наличии дополнительных условий.

Потенциальные лекарственные взаимодействия определяются *печеночными изоферментами – цитохромами CYP450*, участвующими в метаболизме тимолептических средств. Сопоставление с изоферментами метаболизма препаратов сопутствующей терапии позволяет прогнозировать возможные последствия использования лекарственных сочетаний – в зависимости от индукции или подавления активности соответствующих «общих» изоферментов (табл. 5.) [5].

Собственные данные и результаты метаанализов указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость у широкого круга пациентов агомелатина[2], антидепрессанта с инновационным механизмом действия. Агомелатин является агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых и антагонистом 5-НТ2с-серотониновых рецепторов. При этом агомелатин не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или мембранным переносчикам моноаминов.

В литературе широко представлены данные о положительных результатах использования мелатонинергического антидепрессанта агомелатина для кратковременной и продолжительной (0,5–2 года) терапии большого депрессивного эпизода у пациентов с ССЗ [44–61]. Результаты российской национальной обсервационной мультицентровой 12-недельной программы «ПУЛЬС» свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и переносимости агомелатина в стандартных дозах (25 или 50 мг на ночь) при лечении депрессивных расстройств в кардиологической практике в России [61]. Уже через 3 нед терапии агомелатином выраженность депрессии, тревоги и ипохондрии статистически достоверно ($p<0,00001$) снижается. За 12 нед лечения число пациентов с ремиссией достоверно увеличивается до 84,6%.

Переносимость терапии агомелатином оценивают как отличную 82% врачей и 74,9% пациентов. Преимущественно в первые 2 нед терапии могут отмечаться НЯ (головокружение, головная боль, дневная сонливость, сухость во рту). Однако, учитывая наличие у больных сердечно-сосудистой патологии, нельзя исключить влияния соматического заболевания на появление таких НЯ, как головная боль и головокружение.

При сочетании агомелатина с кардиотропными препаратами регистрируется достоверное уменьшение частоты и продолжительности стенокардитической боли: с 4,7+1,3 раза в сутки и 39,1+12,2 мин до 1,1+0,6 раза в сутки и 15,2+6,7 мин и функциональной боли: соматоформной – с 2,2+1,1 раза в сутки и 12,3+1,5 мин до 0,7+0,2 раза в сутки и 7,3+2,4 мин.

Результаты холтеровского мониторирования свидетельствуют об отсутствии на фоне приема агомелатина достоверных различий в показателях суправентрикулярной и вентрикулярной эктопической активности, а также в динамике сегмента ST; не наблюдается изменения интервалов QT и QTc.

На фоне приема агомелатина не отмечено явлений ортостатической гипотензии. Зарегистрировано снижение среднего систолического АД в дневное время (с 8:00 до 23:00) с 145±2,1 до 129±2,3 мм рт. ст. ($p<0,05$), а в ночное время (с 23:00 до 8:00) со 128±112 до 119±2,5 мм рт. ст.

[2]Вальдоксан.

(p<0,05). Аналогичные результаты получены и для диастолического АД: оно снижалось в дневное время с 89±1,4 до 73±0,9 мм рт. ст. (p<0,05), а в ночное (с 23:00 до 8:00) с 76,7±2,1 до 70,7±1,2 мм рт. ст. (p<0,05).

Собственные данные авторов о переносимости монотерапии некоторыми современными антидепрессантами представлены в табл. 6 [37].

Таблица 6. *Частота НЯ и переносимость при использовании некоторых антидепрессантов у больных ССЗ [37]*

Антидепрессант	Доля пациентов с НЯ, %	Доля пациентов, преждевременно завершивших монотерапию, %
Агомелатин	16,7	0
Милнципран	23,3	13,3
Венлафаксин	36,7	13,3–23,3
Пароксетин	33,3	3,3
Сертралин	20	6,7
Циталопрам	26,7	10

Заключение

Своевременное распознавание и правильная квалификация депрессивных расстройств у пациентов с ССЗ не потеряют своего значения лишь при действенной помощи больным – при проведении терапии, соответствующей современным требованиям не только по эффективности, но и по переносимости.

Препараты с различным механизмом действия характеризуются сходной выраженностью антидепрессивного эффекта. При выборе антидепрессанта у пациентов с ССЗ одним из главных критериев будут хорошая переносимость и минимальные лекарственные взаимодействия (в том числе посредством влияния на систему цитохромов).

По соотношению эффективности и переносимости агомелатин (в том числе в сочетании с психотерапией) может считаться препаратом первого выбора среди антидепрессантов для лечения депрессии (большое депрессивное расстройство), в том числе у пациентов с ССЗ. Это подтверждается результатами его применения в отечественной клинической практике при депрессиях с гетерогенной психопатологической симптоматикой (ангедония, астения, апатия, тревога и т. д.), а также данными национальных многоцентровых исследований и крупных метаанализов последних лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхова МГ. Депрессия и тревога у кардиологических больных. Русский медицинский журнал. 2008;(12):1724-7. [Artyukhova MG. Depression and anxiety in cardiac patients. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008;(12):1724-7. (In Russ.)].
2. Васюк ЮА, Довженко ТВ, Школьник ЕЛ, Ющук ЕВ. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Москва: Анахарсис; 2008. 288 с. [Vasyuk YuA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL, Yushchuk EV. *Depressiya i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh* [Depression and chronic heart failure in cardiovascular diseases]. Moscow: Anakharsis; 2008. 288 p.]
3. Васюк ЮА, Лебедев АВ, Довженко ТВ, Семиглазова МВ. Аффективные расстройства и инфаркт миокарда: клинико-функциональные взаимосвязи и возможности антидепрессивной терапии. Кардиология. 2009;(1):25-9. [Vasyuk YuA, Lebedev AB, Dovzhenko TV, Semiglazova MV. Affective disorders and myocardial infarction: clinical and functional relationships and possibilities of antidepressant therapy. *Kardiologiya*. 2009;(1):25-9. (In Russ.)].
4. Беленков ЮН, Оганов РГ, редакторы. Кардиология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. С. 1141-70. [Belenkov YuN, Oganov RG, editors. *Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. P. 1141-70.]
5. Медведев ВЭ. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях (учебно-методическое пособие). Москва: Синапс; 2018. 92 с. [Medvedev VE. *Depressii pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh (uchebno-metodicheskoe posobie)* [Depression in cardiovascular diseases (training manual)]. Moscow: Sinaps; 2018. 92 p.]
6. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;(1):48-55. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. Preliminary results of COMPASS program. *Kardiologiya*. 2004;(1):48-55. (In Russ.)].
7. Медведев ВЭ. Психические расстройства и гипертоническая болезнь (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2007;(1):33-9. [Medvedev VE. Mental disorders and hypertension (literature review). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2007;(1):33-9. (In Russ.)].
8. Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Дробижев МЮ, Иванов СВ. Психокардиология. Москва: МИА; 2005. 784 с. [Smulevich AB, Syrkin AL, Drobizhev MYu, Ivanov SV. *Psikhokardiologiya* [Psychocardiology]. Moscow: MIA; 2005. 784 p.]
9. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова ГВ. Программа Координата (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2006;(4):38–43. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV. Coordinate program (Clinical and epidemiological program for the study of depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease): results of the therapeutic part of the multicenter study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2006;(4):38–43. (In Russ.)].
10. Копылов ФЮ, Сыркин АЛ, Дробижев МЮ и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008;(2):23-6. [Kopylov FYu, Syrkin AL, Drobizhev MYu, et al. Clinical and psychosomatic peculiarities of hypertensive disease under conditions of chronic stress. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;(2):23-6. (In Russ.)].
11. Медведев ВЭ, Копылов ФЮ, Троснова АП и др. Психосоматические соотношения при кризовом течении гипертонической болез-

ни. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(1):10-3. [Medvedev VE, Kopylov FYu, Trosnova AP, et al. Psychosomatic correlations in crisis of hypertension disease. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(1):10-3. (In Russ.)].
12. Медведев ВЭ, Мартынов СЕ, Зверев КВ и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики). Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;(4):34-41. [Medvedev VE, Martynov SE, Zverev KV, et al. Psychosomatic diseases in cardiology (typology, clinical and dynamic characteristics). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;(4): 34-41. (In Russ.)].
13. Петрова НН, Кутузова АЭ. Психосоматические аспекты хронической сердечной недостаточности. Психические расстройства в общей медицине. 2011;(2):23-8. [Petrova NN, Kutuzova AE. Psychosomatic aspects of chronic heart failure. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2011;(2):23-8. (In Russ.)].
14. Сыркин АЛ, Медведев ВЭ, Копылов ФЮ, Висуров СА. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни. Врач. 2007;(4):10-2. [Syrkin AL, Medvedev VE, Kopylov FYu, Visurov SA. Influence of pathocharacterological disorders on the course of hypertension. *Vrach*. 2007; (4):10-2. (In Russ.)].
15. Сыркин АЛ, Копылов ФЮ, Попова ЕА и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(4):10-4. [Syrkin AL, Kopylov FYu, Popova EA, et al. Mental disorders at different stages of atrial fibrillation. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(4):10-4. (In Russ.)].
16. Aquarius AE. Type-D Personality and Ankle Brachial Index as Predictors of Impaired Quality of Life and Depressive Symptoms in Peripheral Arterial Disease. *Arch Surg*. 2007 Jul; 142(7):662-7.
17. Karlsson MR, Edström-Plüss C, Held C, et al. Effects of expanded cardiac rehabilitation on psychosocial status in coronary artery disease with focus on type D characteristics. *J Behav Med*. 2007 Jun;30(3):253-61. Epub 2007 Apr 7.
18. Kupper N, Denollet J, de Geus EJ, et al. Heritability of Type-D Personality. *Psychosom Med*. 2007 Sep-Oct;69(7):675-81. Epub 2007 Aug 31.
19. Liu H, Saijo Y, Zhang X, et al. Impact of Type A Behavior on Brachial-Ankle Pulse wave velocity in Japanese. *Tohoku J Exp Med*. 2006 May;209(1):15-21.
20. Pedersen SS, Spindler H, Johansen JB, Mortensen PT. Clustering of Poor Device Acceptance and Type D Personality is Associated with Increased Distress in Danish Cardioverter-Defibrillator Patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jan;32(1):29-36. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02173.x.
21. Schiffer AA, Denollet J, Widdershoven JW, et al. Failure to consult for symptoms of heart failure in patients with a type-D personality. *Heart*. 2007 Jul;93(7):814-8. Epub 2007 Mar 7.
22. Service HM, Hintsanen M, Hintsa T, et al. Does neuregulin-1 play a role in Type A behavior? The cardiovascular risk in young Finns study. *Behav Brain Funct*. 2008 Sep 17;4:40. doi: 10.1186/1744-9081-4-40.
23. Sogaard AJ, Dalgard OS, Holme I, et al. Associations between type A behaviour pattern and psychological distress 28 years of follow-up of the Oslo Study 1972/1973. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008 Mar;43(3):216-23. Epub 2007 Dec 14.
24. Spindler H, Pedersen SS, Serruys PW, et al. Type-D personality predicts chronic anxiety following percutaneous intervention in the drug-eluting stent era. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99 (1-3):173-179. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.009
25. Van Gestel YR, Pedersen SS, Van de Sande M, et al. Type-D personality and depressive symptoms predict anxiety 12 months post-percutaneous coronary intervention. *J Affect Disord*. 2007 Nov;103(1-3):197-203. Epub 2007 Mar 7. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.030
26. Суслина ЗА, Фонякин АВ. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 204 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 204 p.]
27. Dickens C, McGowan L, Percival C, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 8;49(18):1834-40. Epub 2007 Apr 20.
28. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. Epub 2007 Aug 28.
29. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ; 2010. [The world health report: health systems financing: the path to universal coverage. WHO; 2010]
30. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res*. 2007 Nov;63(5):509-513. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.07.010
31. Pedersen SS, Denollet J, Van Gestel YR, et al. Clustering of psychosocial risk factors enhances the risk of depressive symptoms 12-months post-PCI. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Apr;15(2):203-9. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f19d2f.
32. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(12):997-1012. doi: 10.2165/11318880-000000000-00000.
33. Wilhelmsen L, Welin L, Svärdsudd K, et al. Secular changes in cardiovascular risk factors and attack rate of myocardial infarction among men aged 50 in Gothenburg, Sweden. Accurate prediction using risk models. *J Intern Med*. 2008 Jun;263(6):636-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01931.x. Epub 2008 Feb 20.
34. Смулевич АБ, Медведев ВЭ, Фролова ВИ. Ритмы депрессии при эндогенных и соматических (дермато- и кардиологических) заболеваниях. Психические расстройства в общей медицине. 2008;(1):22-5. [Smulevich AB, Medvedev VE, Frolova VI. Rhythms of depression in endogenous and somatic (dermato- and cardiological) diseases. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2008;(1):22-5. (In Russ.)].
35. Chen S, Duan Q, Tang K, et al. Serotonin and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a possible therapeutic role for SSRIs? *Cardiovasc J Afr*. 2010 Jul-Aug;21(4): 225-228. doi: 10.5830/cvja-2010-023
36. Lovallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2003 Jan-Feb;65(1):36-45. doi: 10.1097/01.psy.0000033128.44101.c1
37. Медведев ВЭ, Чобану ИК, Фролова ВИ и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины. 2013;(5):61-6. [Medvedev VE, Chobanu IK, Frolova VI, et al. Efficiency of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular diseases. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;(5):61-6. (In Russ.)].
38. Довженко ТВ, Тарасова КВ, Краснов ВН. Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современная терапия психических расстройств. 2007; (4):4-8. [Dovzhenko TV, Tarasova KV, Krasnov VN. The effectiveness of treatment of affective disorders in patients with various cardiovascular diseases. 2007;(4):4-8. (In Russ.)].
39. Семиглазова МВ, Довженко ТВ, Краснов ВН, Лебедев АВ. Клинико-динамические особенности расстройств аффективного спектра и эффективность комплексной терапии (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и тианептин) у па-

циентов после перенесенного острого инфаркта миокарда. Психическое здоровье. 2008;(6):33-9. [Semiglazova MV, Dovzhenko TV, Krasnov VN, Lebedev AV. Clinical and dynamic features of affective spectrum disorders and efficacy of complex therapy (antiplatelets, beta-blockers, ACE inhibitors and tianeptine) in patients after acute myocardial infarction. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2008;(6):33-9. (In Russ.)].
40. Цыганков БД, Чазова ИЕ, Полякова ЕО. Дифференцированная терапия депрессивных расстройств у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007;(1):52-7. [Tsygankov BD, Chazova IE, Polyakova EO. Differentiated therapy of depressive disorders in patients with hypertension and metabolic disorders. *Sibirskii vestnik psikhiatrii i narkologii*. 2007;(1):52-7. (In Russ.)].
41. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):109-17. [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 118(11):109-17. (In Russ.)].
42. Фролова ВИ. Обзор данных сетевого метаанализа эффективности антидепрессантов нового поколения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(6):21–5. [Frolova VI. Data review of network meta-analysis on the effectiveness of new generation antidepressants. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;18(6): 21–5. (In Russ.)].
43. Фролова ВИ. Сравнительная эффективность современных антидепрессантов: данные сетевых метаанализов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(6):9–13. [Frolova VI. Comparative effectiveness of modern antidepressants: data of network meta-analyses. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(6):9–13. (In Russ.)].
44. Cipriani A, Furukawa TA, 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.
45. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3): 163-70. doi: 10.1017/S1092852913000060. Epub 2013 Mar 11.
46. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
47. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
48. Головачева ТВ, Скворцов ВВ, Скворцов КЮ. К вопросу о безопасности применения антидепрессантов в кардиологической практике (обзор зарубежной литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2008;(4):51-65. [Golovacheva TV, Skvortsov VV, Skvortsov KYu. On the safety of antidepressants in cardiological practice (review of foreign literature). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2008;(4):51-65. (In Russ.)].
49. Czarny MJ, Arthurs E, Coffie DF, et al. Prevalence of antidepressant prescription or use in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(11):e27671. doi: 10.1371/journal.pone.0027671. Epub 2011 Nov 22.
50. Медведев ВЭ. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжёлых депрессий непсихотического уровня. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(5-1):37-40. [Medvedev VE. Valdoxan (agomelatine) in combined therapy of moderate and severe non-psychotic depressions. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(5-1):37-40. (In Russ.)].
51. Медведев ВЭ. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия. 2010;(3):19-23. [Medvedev VE. Prospects for the use of melatonergic drugs in the treatment of depression in patients with cardiovascular disease. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2010;(3):19-23. (In Russ.)].
52. Медведев ВЭ, Епифанов АВ. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2010;(3):31-6. [Medvedev VE, Epifanov AV. Innovative method of treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2010;(3):31-6. (In Russ.)].
53. Медведев ВЭ, Епифанов АВ. Терапия депрессий у пациентов с гипертонической болезнью в условиях общемедицинского стационара. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;(5):14-8. [Medvedev VE, Epifanov AV. Therapy of depression in patients with hypertension in a general medical hospital. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;(5): 14-8. (In Russ.)].
54. Медведев ВЭ, Епифанов АВ, Зверев КВ. Профилактическая и купирующая терапия психопатологических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(4):42-8. [Medvedev VE, Epifanov AV, Zverev KV. Preventive and relieving therapy of psychopathological disorders in patients with acute coronary syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; (4):42-8. (In Russ.)].
55. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;(11):26-34. [Medvedev VE, Retyunskii KYu, Ovchinnikov AA, et al. Differences in the assessment of the severity of depression by doctors and patients in the course of combined therapy with agomelatin (multicenter study " EMOTION»). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; (11):26-34. (In Russ.)].
56. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;(2): 77-80. [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYu, Frolova VI, et al. Experience with valdoxan in depression, occurring with cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018;(2):77-80. (In Russ.)].
57. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Епифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Epifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy in cardiovascular patients with mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(9):30-7. (In Russ.)].
58. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Исраелян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условия дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYu, Medvedev VE. Agomelatine (Valdoxan) in treatment of endogenous depres-

sion in day patient department. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; (10):43-6. (In Russ.)].
59. Medvedev VE. Use of valdoxan (Agomelatin) in the combined treatment of moderate and severe nonpsychotic depression *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2013; 43(7):878-82. doi: 10.1007/s11055-013-9822-0
60. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disorders: results of the National Multicenter Observational Study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Apr 21; 13:1141-1151. doi: 10.2147/NDT.S129793. eCollection 2017.
61. Medvedev VE, Retyunskii KY, Ovchinnikov AA, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018;48(3):367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x

Поступила 11.02.2019

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.