

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуикова
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. Фонаркин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра, Варшава, Польша
Д-р Дженс 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

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.

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

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

EDITORIAL BOARD

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
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

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(2):1–120.

Подписано в печать 11.06.2019

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)»
Минздрава России, включен
в реферативную базу Scopus

2019, том 11, № 2

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>
на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт 4

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

Калинин М.Н., Хасанова Д.Р., Ибатуллин М.М.

Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index) 12

Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р.

Инсомния у пациентов с мигренью 22

Труфанов А.Г., Юрин А.А., Буряк А.Б., Сандалов С.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В.

Визуализация железа по данным МР-изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ганглиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона 30

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

Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA) 37

Волкова О.К., Калина А.В., Карпович Г.С., Волков И.В.

Неэпилептический миоклонус младенчества и раннего детства (наблюдение 33 пациентов) 42

Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова Е.В., Усольцева А.А.

Ассоциация носительства полиморфизмов *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* с височной эпилепсией 46

Воробьева О.В., Сизова Ж.М., Богатырева Л.М.

Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией 52

Чугунова С.А.

Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга 60

Ершов В.И., Белкин А.А., Карпец А.В., Здвижкова С.В., Гончар-Зайкин А.П., Гумалатова Н.В.

Эффективность тренировочного метода реабилитации с помощью специальных питательных смесей у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией в составе комбинированной терапии 65

Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П., Никифорова И.Ю., Новоженова Т.Е.

Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином 71

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

Дифференциальный гемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов 78

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

Спирина И.Д., Фаузи Е.С., Шевченко Ю.Н., Шорников А.В., Смольянова А.В., Николайчик А.Н.

Шизофреноподобное расстройство при болезни Вильсона 86

Перкович Р., Бульян К., Владетич М., Катич Ф., Мишевич С., Буткович Солдо С.

Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом 89

О Б З О Р Ы

Милюхина И.В.

Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона 93

Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Солоха О.А., Строков И.А., Доронина О.Б., Доронина К.С., Рождественский А.С.

Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов 100

Остроумова О.Д., Кочетков А.И.

Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов 106

Сперанская О.И., Трущелев С.А., Сторожева З.И.

Зависимость от табакокурения у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра: клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты 115

LECTURE

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M.

Possible timing for anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: further analysis of the hemorrhagic transformation index 12

Evdokimova E.M., Tabeeva G.R.

Insomnia in patients with migraine 22

Trufanov A.G., Yurin A.A., Buriak A.B., Sandalov S.A., Odinak M.M., Litvinenko I.V.

Susceptibility-weighted MR imaging (SWI) of basal ganglia iron deposition in the early and advanced stages of Parkinson's disease 30

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

Association of *DRD2/ANKK1 Tag1A* polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs) 37

Volkova O.K., Kalina A.V., Karpovich G.S., Volkov I.V.

Nonepileptic myoclonus of infancy and early childhood (an observation of 33 patients) 42

Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Egorova E.V., Usoltseva A.A.

Association of the carriage of *IL-1B rs1143634* and *rs16944* polymorphisms and *BDNF rs6265* polymorphism with temporal lobe epilepsy 46

Vorobyeva O.V., Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M.

Comparative study of pharmacological correction strategies for moderate cognitive impairment in hypertensive patients 52

Chugunova S.A.

Ethnic characteristics of location for cerebral aneurysms 60

*Ershov V.I., Belkin A.A., Karpets A.V., Zdvizhkova S.V.,
Gonchar-Zaikin A.P., Gumalatova N.V.*

Efficiency of a rehabilitation training method by means of special infant formulas in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia as part of combined therapy 65

Abramova L.I., Panteleeva G.P., Nikiforova I.Yu., Novozhenova T.E.

Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression 71

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Gromov A.N.

Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs 78

CLINICAL OBSERVATIONS

*Spirina I.D., Fawzy E.S., Shevchenko Yu.N., Shornikov A.V.,
Smolianova A.V., Nikolaychik A.N.*

Schizophrenia-like disorder in Wilson's disease 86

Perkovic R., Buljan K., Vladetic M., Katic F., Misevic S., Butkovic Soldo S.

Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion 89

REVIEWS

Milyukhina I.V.

Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease 93

*Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Solokha O.A., Strokov I.A.,
Doronina O.B., Doronina K.S., Rozhdestvensky A.S.*

Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management 100

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I.

Vascular factors in the genesis of dementia and the optimization of patient management 106

Speranskaya O.I., Trushchelev S.A., Storozheva Z.I.

Tobacco smoking dependence in patients with depressive spectrum mental disorders: clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects 115

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

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

Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт

В статье рассмотрена актуальная проблема криптогенного инсульта и открытого овального окна (ООО). Освещены вопросы патогенеза и роль парадоксальной эмболии в развитии нарушения мозгового кровообращения. Описаны особенности клинических проявлений и нейровизуализационной картины инсульта на фоне ООО. Охарактеризованы методы ультразвуковой диагностики, используемые для верификации кардиальной аномалии. Представлены подходы к установлению причинно-следственной связи между наличием ООО и развитием инсульта. Обсуждены современные возможности вторичной профилактики у данной категории пациентов, в частности результаты исследований, посвященных чрескожной окклюзии ООО.

Ключевые слова: открытое овальное окно; парадоксальная эмболия; криптогенный инсульт; окклюзия.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4–11.

Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

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

The paper considers the actual problem of cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). It highlights the issues of pathogenesis and role of paradoxical embolism in the development of cerebral circulation disorders. The features of clinical manifestations and neuroimaging pattern of stroke in the presence of PFO are described. Ultrasound diagnostic techniques used to verify a cardiac anomaly are characterized. Approaches to establishing a cause-and-effect relationship between the presence of PFO and the development of stroke are presented. The current possibilities of secondary prevention in this category of patients, in particular the results of studies of percutaneous PFO occlusion, are discussed.

Keywords: patent foramen ovale; paradoxical embolism; cryptogenic stroke; occlusion.

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

For reference: Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11

Примерно у трети пациентов с ишемическим инсультом его этиология остается неизвестной, в таких случаях используется термин «криптогенный инсульт» (КИ). Существенным недостатком этого понятия является то, что его применение зависит от интенсивности и качества проведенного обследования, а также от правил кодирования, используемых в различных классификационных системах инсульта (TOAST, SSS-TOAST, ASCOD) [1]. Более удобна для клинической практики концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS), предложенная в 2014 г. R.G. Hart и соавт. [2] и нашедшая широкое распространение в мире. ESUS устанавливается при наличии лакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз <50%), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и других специфических причин инсульта. По данным K.S. Perera и соавт. [3], ESUS занимает 24% в структуре ишемического инсульта у пациентов моложе 50 лет и 15% у пациентов 50 лет и старше. При этом открытое овальное окно (ООО) обнаруживается у 42%

пациентов с ESUS моложе 50 лет и у 27% пациентов с криптогенным эмболическим инсультом 50 лет и старше. Преимуществами понятия ESUS по сравнению с КИ являются более четкие диагностические критерии, позволяющие у больных этой группы стандартизировать проведение исследований, в том числе связанных с терапией и вторичной профилактикой [4].

Эпидемиология и связь с инсультом

ООО является самой распространенной кардиальной аномалией и обнаруживается при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у 20–25% индивидов, тогда как аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) – у 2,2%, при этом у 83% лиц с АМПП также наблюдается ООО [5, 6].

Как показали исследования последних трех десятилетий, наличие ООО ассоциировано с КИ у молодых пациентов [6]. ООО имеется у 50–60% больных с КИ молодого и среднего возраста, и вероятность выявления аномалии у них в 2,9 раза выше, чем у пациентов с установленной причиной инсульта [7]. Согласно теории вероятности, если у пациента

с КИ молодого или среднего возраста обнаруживается ООС, то оно служит причиной мозговой катастрофы в 73% случаев [6]. При этом точная доля ООС-ассоциированных КИ в структуре ишемического инсульта остается неизвестной, что связано с особенностями применяемых диагностических методов и алгоритмов установления КИ.

По данным S. Ryoo и соавт. [8], ESUS диагностируется у 8% пациентов всех возрастных групп с ишемическим инсультом, у 48% из них причиной мозговой катастрофы служит ООС, у 40% — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и у оставшихся 14% — атеросклероз дуги аорты. В исследовании DEFENSE-PFO ООС выявлено у 26% пациентов с КИ и у 39% из них характеризовалось высоким церебральным риском (размер ≥ 2 мм и/или наличие аневризмы или гипермобильности межпредсердной перегородки, МПП) [9]. По вероятностным расчетам, из 2,3 млн пациентов с ишемическим инсультом в возрасте 18–60 лет во всем мире у 690 тыс. (30%) имеет место КИ, и у половины из них должно обнаруживаться ООС [5, 6]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что ООС может служить значимой причиной КИ и у пациентов старших возрастных групп. В работе S. Mazzucco и соавт. [10] право-левый шунт (right-to-left shunt, RLS) выявлен при помощи транскраниальной доплерографии (ТКДГ) у 36% пациентов старше 60 лет и только у 21% пациентов с инсультом известной этиологии из когорты Oxford Vascular Study (OXVASC).

Анатомические особенности и патогенез

У плода МПП сформирована туннелем — ООС, что позволяет оксигенированной материнской крови обходить легочную циркуляцию плода и напрямую обогащать его артериальное русло. У большинства индивидов данный туннель закрывается в первые 3 мес жизни. Тем не менее в четверти наблюдений соощение между предсердиями сохраняется на протяжении всей жизни. Средний диаметр персистирующего ООС составляет 4,9 мм (от 1 до 19 мм), что достаточно для прохождения эмболов, способных обтурировать среднюю мозговую артерию (3 мм) и крупные корковые ветви (1 мм). АМПП представляет собой выпячивание МПП, способствующее увеличению ее подвижности (>10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии).

Среди механизмов развития инсульта на фоне ООС выделяют парадоксальную эмболию (ПЭ), тромбообразование в области АМПП и суправентрикулярную аритмию. Основным механизмом служит ПЭ, которая обусловлена перемещением тромбов из вен нижних конечностей и таза, минувшая легочной фильтр, напрямую в мозговую циркуляцию. В основе ПЭ лежит RLS — сброс крови справа налево, обусловленный ООС. Наличие АМПП может способствовать открытию овального окна при каждом сердечном цикле, тем самым повышая вероятность развития ПЭ [5, 6, 11–13]. Такие характеристики ООС, как высота туннеля, мобильность МПП и АМПП, сопряжены с развитием КИ [14].

Особенности клинической и нейровизуализационной картины

Прежде чем перейти к вопросам идентификации ООС и определения его связи с развитием КИ, необходимо рассмотреть клинические и нейровизуализационные особенности инсульта на фоне ООС, которые уже при поступлении пациента в стационар могут служить подсказкой в отноше-

нии ПЭ и, соответственно, поводом для более ранней инициации диагностического поиска. Клиническими подсказками для выявления ПЭ служат: наличие в анамнезе недавней длительной поездки (перелета), тромбоза глубоких вен ног или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), мигрени, синдрома сонного апноэ, а также возникновение симптоматики при пробуждении или маневре Вальсальвы [15].

При КИ тромбоз глубоких вен таза встречается в 20% случаев, тогда как при инсульте известной этиологии — лишь в 4%, хотя существуют и другие данные [16, 17]. При развитии тромбоза глубоких вен в полости правого предсердия за 1 ч наблюдается от 300 до 50 000 эмболов. Важно отметить, что тромбоз вен таза может развиваться изолированно в 20% случаев тромбоза глубоких вен, поэтому в дополнение к УЗИ определенной пользой обладает магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, хотя диагностическая ценность данного метода у пациентов с ООС и КИ не установлена и варьируется от 1,5 до 13% [16–18]. Наличие факторов, способствующих венозному тромбозу, повышает патогенетическую значимость ООС и должно учитываться при сборе анамнеза: недавняя иммобилизация (длительное путешествие или перелет, иммобилизация вследствие болезни), лабораторные признаки венозного гиперкоагуляционного статуса (дефицит белков С и S, антитромбина III, мутация V фактора Лейдена и гена протромбина), наличие анатомических причин венозного застоя (синдром Мейо—Тернера — тромбоз илиофemorального венозного сегмента, обусловленный компрессией левой общей подвздошной вены перегибающейся через нее правой общей подвздошной артерией) или тромбоз эмболии в анамнезе [15, 19].

Наличие в анамнезе мигрени является важной клинической подсказкой, так как у пациентов в возрасте 18–60 лет с КИ и мигренью вероятность сосуществования ООС с RLS составляет 79%, а при мигрени с аурой достигает 93% [20]. Кроме того, наличие мигрени с аурой может указывать на сочетание ООС с АМПП [21].

Маневр Вальсальвы характеризуется форсированным выдохом при закрытом надгортаннике, когда происходит моментальное повышение внутригрудного давления. Наличие маневра Вальсальвы в дебюте развития симптомов инсульта повышает вероятность ПЭ, поэтому при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на такие факторы, как подъем тяжести, натуживание при дефекации, половой акт, кашель, чиханье, смех и рвота [5, 15].

Возникновение очагового неврологического дефицита при пробуждении у пациентов с ООС может быть обусловлено наличием синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, при котором в фазу апноэ вследствие маневра Мюллера (форсированный вдох при закрытом надгортаннике) происходит резкое изменение внутригрудного давления и давления в полости правого предсердия. Кроме того, данный синдром ассоциирован с легочной гипертензией [22].

В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы говорить о наличии особых изменений МРТ при КИ на фоне ООС, хотя имеется ряд закономерностей, на которые следует обращать внимание при проведении нейровизуализации. Типичными реципиентами при ПЭ являются основные стволы церебральных артерий (корково-подкорковый инфаркт) или мелкие дистальные ветви (корковый инфаркт). Особенно подозрительны в отношении ПЭ инфаркты, расположенные в пределах разных сосудистых тер-

риторий, хотя данный паттерн встречается лишь у каждого 6-го пациента с ООО [23]. В сравнении с пациентами с другими источниками кардиоэмболии (атерома дуги аорты и пароксизмальная фибрилляция предсердий) больные с ООО характеризуются более частым расположением очагов инфаркта в вертебробазиллярном бассейне [8]. Предрасположенность к поражению задней системы циркуляции может быть обусловлена тем, что во время маневра Вальсальвы именно там происходит большее изменение кровотока [24]. Кроме того, для ООО-ассоциированной эмболии характерна меньшая частота реканализации, чем для фибрилляции предсердий, что можно обнаружить при контрольной МРТ-ангиографии [25].

Взаимосвязь анатомических и функциональных характеристик ООО с особенностями очагового поражения мозга остается противоречивой [6, 26]. Размер очага инфаркта не коррелирует с величиной и другими характеристиками ООО, но связан с амплитудой экскурсии МПП [27]. Кроме того, для пациентов с выраженным RLS, по данным ТКДГ, характерны маленькие очаги на диффузионно-взвешенном изображении МРТ [28].

При выполнении МРТ головного мозга не следует ограничиваться анализом острых очагов, так как в ряде случаев наличие ООО может быть ассоциировано с немными инфарктами [26, 29, 30]. Показано, что у «здоровых» пациентов с бессимптомными инфарктами ПЭ наблюдается в половине случаев [31].

Диагностика ООО

Для выявления ООО могут быть использованы три метода: трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ и ТКДГ. Особенности их применения подробно описаны в соответствующих руководствах [32, 33]. Трансторакальная эхокардиография является наименее чувствительным методом и позволяет выявлять лишь 50–60% ООО, обнаруженных при ЧПЭхоКГ или ТКДГ (чувствительность 46%, специфичность 99%). При этом чувствительность метода значительно возрастает при гармонизации изображения (до 91%) [5, 33].

По сравнению с аутопсией ЧПЭхоКГ обладает примерно 90% чувствительностью и 95% специфичностью. ЧПЭхоКГ позволяет оценить анатомию ООО, наличие АМПП, евстахиева клапана, сети Хиари, а также исключить другие проксимальные источники кардиоэмболии, такие как атерома дуги аорты, тромб в ушке левого предсердия и атриопатия. Применение данного метода в остром периоде инсульта может быть ограничено необходимостью седации, тяжестью состояния пациента, нарушением сознания, склонностью к кровотечениям, расстройством глотания и низкой комплаентностью [5].

Оба варианта УЗИ сердца могут быть дополнены контрастированием путем введения аэрированного физиологического раствора, что позволяет безопасно визуализировать попадание пузырьков в левую часть циркуляции, тогда как в отсутствие ООО они должны полностью поглощаться легочным фильтром. Множественные инъекции аэрированного раствора увеличивают чувствительность исследования [34]. Поскольку, в отличие от дефекта МПП, RLS на фоне ООО обычно является транзитным и возникает лишь при повышении давления в правом предсердии, выполнение провокационных тестов (маневр Вальсальвы или, если со-

стояние пациента этого не позволяет, мягкое надавливание на живот в течение 10–20 с) считается обязательным элементом исследования [5, 6, 26, 33]. Проведение пробы Вальсальвы во время ЧПЭхоКГ технически трудно осуществить [6, 26]. Тем не менее сегодня ЧПЭхоКГ с контрастированием является «золотым стандартом» диагностики ООО, обладающим почти 100% чувствительностью и специфичностью, так как лишь данный метод позволяет одновременно анатомически и функционально идентифицировать ООО с RLS [6, 26, 35].

ТКДГ обладает такой же чувствительностью и меньшей специфичностью по сравнению с трансторакальной эхокардиографией и дает возможность выявлять 90–100% ООО, идентифицированных при ЧПЭхоКГ, и до 10% ООО, упущенных при ЧПЭхоКГ (чувствительность 97%, специфичность 93%) [33, 36, 37]. Недостаток метода выражается в невозможности дифференциации кардиального и пульмонального шунта, а основное преимущество – в легкости выполнения маневра Вальсальвы [37]. ТКДГ позволяет оценить функциональную значимость RLS и церебральное бремя ПЭ путем проведения пузырьковой пробы (bubble-test) или (реже) 30-минутного мониторинга спонтанной микроэмболии [5, 26, 38]. На основе ТГДГ выполняется количественная оценка выраженности шунта путем подсчета числа сигналов от микропузырьков (0 степень – 0 микропузырьков; I степень – 1–10 микропузырьков; II степень – 10–20 микропузырьков; III степень – >20 микропузырьков) [33, 39].

С учетом этого для повышения эффективности и безопасности обследования, а также для экономии ресурсов возможно осуществлять этапный поиск ООО [33, 40]. В нашем центре используется алгоритм, согласно которому пациента в возрасте до 60 лет обследуют с целью исключения основных причин инсульта, при их отсутствии и наличии эмболической топографии очага устанавливают ESUS, после чего выполняют ТКДГ с пузырьковой пробой и при ее положительном результате – ЧПЭхоКГ без контрастирования (рис. 1).

Установление причинно-следственной связи наличия ООО с развитием КИ

Парадокс проблемы взаимосвязи ООО и КИ заключается в том, что, несмотря на наличие ассоциации ООО с развитием КИ, у пациентов без инсульта существование ООО не повышает риск мозговой катастрофы [30, 41]. Потому возникновение инсульта на фоне ООО, вероятно, связано с интерференцией нескольких факторов, хотя данное положение пока остается преимущественно теоретическим. Примечательно, что при наличии ООО пациенты с КИ и пациенты без КИ, а также пациенты, подвергавшиеся эндоваскулярной окклюзии, и пациенты, получающие консервативное лечение, различаются с точки зрения протеомики [42].

С практических позиций важнейшим вопросом в диагностике КИ на фоне ООО является доказательство причинно-следственной связи между данными феноменами, так как примерно у каждого 3-го пациента с КИ и ООО последнее не является причиной цереброваскулярного события [7]. При наличии альтернативных источников эмболии этиологическая значимость ООО снижается. Даже при отсутствии существенного атеросклероза крупных артерий при проведении ангиографии наличие сердечно-сосудистых факторов риска ослабляет причинно-следственную

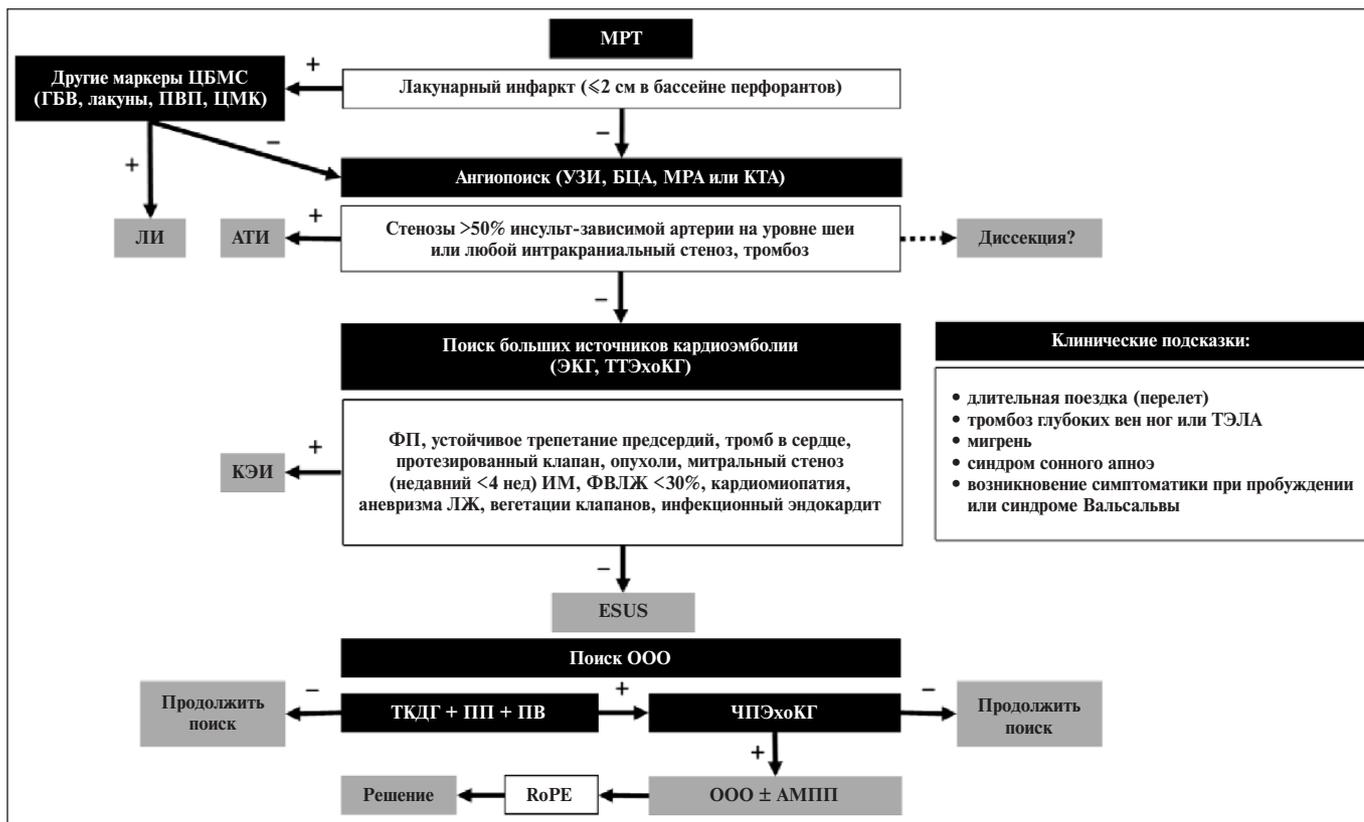


Рис. 1. Алгоритм диагностики эмболического КИ, связанного с ООО, у пациентов моложе 60 лет. ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов; ГБВ – гиперинтенсивность белого вещества; ПВП – периваскулярные пространства; ЦМК – церебральные микрокровоизлияния; ЛИ – лакунарный инсульт; АТИ – атеротромботический инсульт; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПП – пузырьковая проба; ПВ – проба Вальсальвы

связь, что нашло отражение в шкале RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Score; табл. 1). Данная 10-балльная шкала позволяет определить вероятность того, что КИ связан именно с ООО: наибольшая вероятность будет наблюдаться при результате шкалы >5 баллов (6 баллов – 62%, 7 баллов – 72%, 8 баллов – 84%, 9–10 баллов – 88%). Риск повторного

инсульта в течение 2 лет, напротив, уменьшается с увеличением результата шкалы: с 20% при 0–3 балах до 2% при 9–10 баллах [43].

Важным вопросом в определении этиологии КИ является исключение оккультных форм фибрилляции предсердий. Тем не менее у пациентов молодого и среднего возраста, в отличие от пожилых больных, роль данного фактора не следует переоценивать. В исследовании CRYSTAL-AF trial (Cryptogenic Stroke and Underlying AF) показано, что при 3-летнем мониторинге сердечного ритма с помощью имплантированного устройства частота выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий составляет 3% у пациентов моложе 54 лет и 4% – у больных 54–61 года [44]. Поэтому у пациентов данной возрастной категории достаточно проведения стандартного ЭКГ-мониторинга в течение острого периода заболевания [45].

Вероятность причинно-следственной связи между ООО и КИ повышает наличие следующих факторов: 1) венозный тромбоз или предрасположенность к нему (по данным УЗИ вен нижних конечностей, КТ или МРТ вен таза в первые 48–72 ч); 2) выраженный RLS; 3) АМПП и/или евстахиев клапан и/или сеть Хиари; 4) эмболический характер инфаркта и 5) отсутствие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [5, 46].

Выявление выраженного RLS, перманентного или транзиторного, повышает вероятность возникновения ПЭ. Выраженный в покое RLS может быть сопряжен с большим

Таблица 1. Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (RoPE)

Характеристика	Балл
Отсутствие гипертонической болезни в анамнезе	1
Отсутствие сахарного диабета в анамнезе	1
Отсутствие инсульта и ТИА в анамнезе	1
Не курит	1
Корковый инфаркт при нейровизуализации	1
Возраст, годы:	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
≥70	0

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

размером ООО и легочной гипертензией, тогда как транзиторное повышение RLS провоцируется маневром Вальсальвы. Наличие АМПП повышает риск развития инсульта на фоне ООО вследствие гемодинамического облегчения доступа венозных эмболов к ООО или образования тромбов в области туннеля ООО или предсердий за счет турбулентности кровотока и/или стаза крови. Отсутствие факторов риска атеросклероза является важным доказательством причинности ООО, так как минорное атеросклеротическое поражение — значимая и труднодиагностируемая причина КИ. Следует отметить, что суммарный сердечно-сосудистый риск наиболее высокий при КИ на фоне больших источников кардиоэмболии и наименьший при лакунарном инсульте [47, 48] (рис. 2).

Прогноз и лечение

До недавнего времени отсутствовали результаты рандомизированных клинических исследований, которые свидетельствовали бы в пользу одного из возможных методов вторичной профилактики при КИ на фоне ООО — антиагрегатной, антикоагулянтной терапии или чрескожной закрытия ООО. Поэтому в рутинной клинической практике, помимо соблюдения общепринятых принципов вторичной профилактики ишемического инсульта, как правило, использовались антиагреганты [49, 50], тогда как назначение антикоагулянтов было ограничено преимущественно случаями КИ на фоне больших источников эмболии [51, 52]. Несмотря на имеющиеся патогенетические предпосылки, при КИ на фоне ООО антикоагулянты не продемонстрировали достаточной эффективности при наличии высоких геморрагических рисков (исследования PICSS и CLOSE, метаанализ) [53–55]. Большой эффективностью и безопасностью могут обладать антикоагулянты из группы не антагонистов витамина К, но соответствующих исследований пока не проводилось. Особую важность у пациентов с КИ на фоне ООО имеет вопрос профилактики венозных тромбоземболических осложнений [56].

Устройства для окклюзии ООО делятся на две группы в зависимости от формы: по типу зонтика (первое поколение) и двойного диска (второе поколение). Именно применение устройств второго поколения сопряжено с лучшим исходом, включая меньшую частоту рецидива инсульта, тромбоза окклюдера и фибрилляции предсердий [57]. На данный момент, начиная с 2012 г., опубликованы результаты 6 исследований (всего 3560 пациентов), в которых изучалась эффективность эндоваскулярной окклюзии в сравнении с консервативной терапией. Данные исследования отличались по виду окклюдеров, варианту консервативного лечения и алгоритму исключения других причин инсульта.

В 2017–2018 гг. вышли в свет результаты трех исследований, впервые подтвердивших эффективность чрескож-

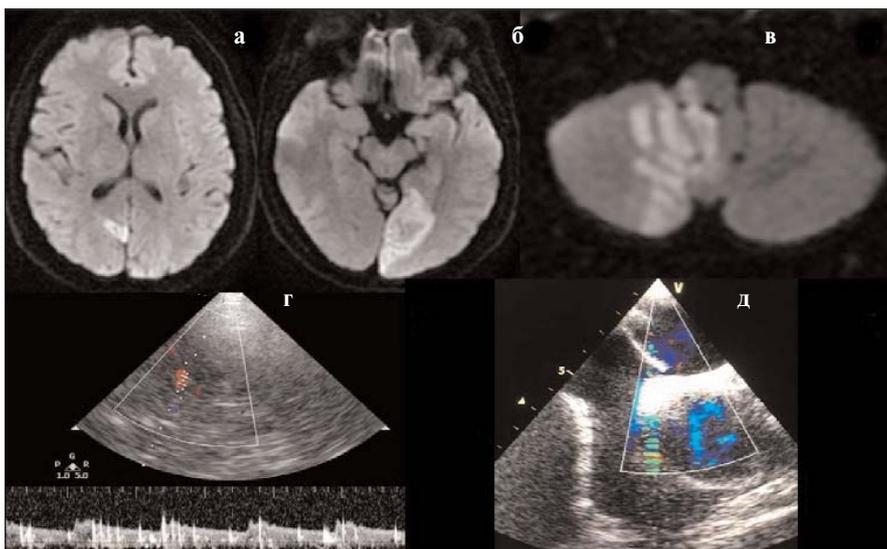


Рис. 2. Многоочаговый инфаркт мозга в вертебробазилярном бассейне на фоне ООО. У пациента 48 лет через несколько часов после поездки на поезде внезапно возникли системное головокружение и неустойчивость при ходьбе. При поступлении в стационар (через 2 ч) зафиксированы гемипарез и птоз справа, мозжечковый нистагм, дизартрия, гемипарестезия слева и выраженная атаксия (NIHSS 15 баллов). Проведена внутривенная тромболитическая терапия с положительным эффектом. При МРТ головного мозга с диффузионно-взвешенной последовательностью выявлены инфаркты обеих затылочных долей, правого полушария и червя мозжечка, а также продолговатого мозга (а–в). На основании проведенного обследования установлен эмболический криптогенный инсульт. При ТКДГ с пузырьковой пробой и маневром Вальсальвы зарегистрированы множественные (более 20) паттерны от микропузырьков (г). При ЧПЭхоКГ зафиксировано отсутствие приращения клапана мембраны овальной ямки к МПП (ширина открытия клапана 2 мм) с непостоянным минимальным сбросом слева направо (д). Результат шкалы RoPE — 6 баллов

ной окклюзии ООО в сочетании с антитромботической терапией в профилактике повторных инсультов у пациентов с ООО в сравнении с консервативной терапией — CLOSE, REDUCE, DEFENSE-PFO, а также анализ продленного периода наблюдения исследования RESPECT, которое изначально продемонстрировало нейтральный результат. Следует отметить, в исследование DEFENSE-PFO, выполненное в Южной Корее, в том числе включали пациентов старше 60 лет. В исследованиях REDUCE и DEFENSE-PFO в качестве ООО-ассоциированных показаний к окклюзии использовалась большая размер RLS/ООО или АМПП (табл. 2) [9, 53, 58, 59].

В представленных в табл. 2 данных обращают на себя внимание высокая частота мигрени и поражения вертебробазилярного бассейна, а также низкая частота тромбоза глубоких вен в исследованиях, в которых соответствующие сведения приведены. В совокупности результаты указанных исследований свидетельствуют о снижении риска повторного инсульта при чрескожной окклюзии ООО в сочетании с долгосрочной медикаментозной терапией (преимущественно антиагреганты) в сравнении с долгосрочной антитромботической терапией (отношение рисков, ОР 0,30; 95% доверительный интервал, ДИ 0,13–0,68; $p=0,004$). В пяти исследованиях с применением двойных дисков частота повторного инсульта в течение 5 лет составила 6% в группе консервативного лечения

Таблица 2. Характеристика исследований, подтвердивших эффективность окклюзии ООО при КИ

Характеристика исследования	CLOSE	REDUCE	RESPECT	DEDENSE-PFO
Дизайн	Окклюзия + АА против АА, АА против АК	Окклюзия + АА против АА	Окклюзия против АТ (преимущественно АА)	Окклюзия + АТ (преимущественно АА) против АТ (преимущественно АА)
Год публикации	2017	2017	2017	2018
Длительность, годы	2007–2016	2008–2016	2003–2016	2011–2017
Регион	Франция, Германия	Европа, Канада, США	Канада, США	Южная Корея
Критерии включения: тип инсульта			Криптогенный	
срок, мес	≤6	≤6	≤9	≤6
возраст пациентов, годы	16–60	18–59	18–60	18–80
характеристика ООО	Большой шунт окна и/или АМПП	Наличие шунта		Большой размер окна и/или АМПП/ гипермобильность
Число пациентов, n	663	664	980	120
Средний возраст, годы	43	45	46	52
Умеренный и выраженный RLS, %	93	81	49	52
АМПП, %	33	20	36	13 (45*)
Мигрень, %	30	-	39	-
ТГВ или ТЭЛА, %	2	-	3,6	-
Инсульт в ВББ, %	40	-	-	53
Период наблюдения, годы	5,3	3,2	5,8	2
Повторный ишемический инсульт, комбинированное лечение против АА, %	0 против 5,9	1,4 против 5,4	2,0 против 4,8**	0 против 10,5
Фибрилляция предсердий, %	4,6 против 0,9	6,6 против 0,4	0,48 против 0,34***	3 против 0

Примечание. * – гипермобильность МПП; ** – неизвестной этиологии в соответствии с ASCOD; *** – на 100 пациенто-лет; АК – антикоагулянты; АА – антиагреганты; АТ – антитромботическая терапия; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВББ – вертебробазиллярный бассейн.

и 1,8% в группе комбинированного лечения (number needed to treat, NNT=24 >5 лет). В 4 из 6 исследований в группу консервативного лечения включали как пациентов, принимавших антиагреганты, так и пациентов, принимавших антикоагулянты, в то же время в двух исследованиях больные получали только антиагреганты. В сравнении с антиагрегантной терапией, комбинированное применение окклюдеров в сочетании с длительной антиагрегантной терапией также оказалось эффективнее для вторичной профилактики (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; p=0,003). При этом в группе комбинированного лечения чаще наблюдалась преимущественно транзиторная фибрилляция предсердий. В исследованиях с применением двойных дисков показано, что окклюзия ООО наиболее эффективна у пациентов с АМПП (NNT=13), умеренным или выраженным шунтом (NNT=18) и нелакунарным инсультом [5, 60].

Поскольку годовой риск повторного инсульта достаточно мал даже в группе консервативного лечения (1,2%), выбор тактики лечения должен быть ориентирован на конкретного пациента. Наиважнейшим условием направления пациента к кардиохирургу является максимально точная идентификация ПЭ при исключении других причин и состояний, которые могли бы снизить эффективность хирургического лечения (в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия или сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, алкоголизм, вероятная продолжительность жизни <1 года, некурабельные заболевания). Наиболее сложен вопрос о выборе тактики лечения у пациентов с эмболическим КИ в возрасте 50–59 лет, имеющих традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (RoPE 5–6) с пограничными характеристиками ООО (размер <2 мм, RLS≤5 микропузырьков, отсутствие АМПП), так как, с одной стороны, ООО-ассоциированный риск развития повторного инсуль-

та при консервативном лечении у таких больных составляет примерно 5% в течение 5 лет, а с другой — данные характеристики ООО не соответствуют критериям включения позитивных исследований [11].

Таким образом, актуальные данные клинических исследований позволили наметить основные принципы диаг-

ности, стратификации риска и определения тактики лечения у пациентов с КИ и ООО. Однако в отсутствие строгих алгоритмов в каждом конкретном случае решение должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов в составе невролога, кардиолога, врача ультразвуковой диагностики и рентгенохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol. Front Neurol.* 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *European Stroke Journal.* 2018;3(2):110-6.
- Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):42-9. [Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(2S):42-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49
- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1541-1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153. Epub 2018 May 14.
- Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J.* 2016 Jul 25;80(8):1665-73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534. Epub 2016 Jun 22.
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14.
- Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 22;5(3):e002975. doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
- Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the defense-pfo trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2335-2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
- Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2018 Jul;17(7):609-617. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30167-4. Epub 2018 Jun 7.
- Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 6;71(9):1035-1043. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.059.
- Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jan;7(1):125-31. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000807. Epub 2013 Nov 8.
- Пизова НВ. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):62-9. [Pizova NV. Heart diseases and strokes in young people. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(2):62-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-62-69
- Bayar N, Arslan S, Cagirci G, et al. Assessment of morphology of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in symptomatic and asymptomatic patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun;24(6):1282-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.036. Epub 2015 Apr 20.
- Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018. Epub 2008 Sep 26.
- Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: Results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004 Jan;35(1):46-50. Epub 2003 Dec 4.
- Liberman AL, Daruwalla VJ, Collins JD, et al. Diagnostic yield of pelvic magnetic resonance venography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke.* 2014 Aug;45(8):2324-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005539. Epub 2014 Jun 17.
- Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):216-23. doi: 10.1159/000376613. Epub 2015 Mar 14.
- Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1502-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527366. Epub 2009 Jan 29.
- West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2018 May;49(5):1123-1128. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160. Epub 2018 Apr 10.
- Snijder RJ, Luermans JG, de Heij AH, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Dec 1;5(12). pii: e003771.
- Mojadidi MK, Bokhoro PI, Gevorgyan R, et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med.* 2015 Nov 15;11(11):1299-304. doi: 10.5664/jcs.m.5190.
- Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):675-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.677039. Epub 2013 Jan 22.
- Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, et al. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m) Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med.* 2001 Jun;42(6):859-63.
- Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3350-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002459. Epub 2013 Sep 26.
- Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, et al. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke.* 2015 Sep;17(3):229-37. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.229. Epub 2015 Sep 30.
- Akhondi A, Gevorgyan R, Tseng CH, et al. The association of patent foramen ovale morphology and stroke size in patients with paradoxical embolism. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Oct;3(5):506-10. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.908533. Epub 2010 Sep 21.
- Kim JW, Kim SJ, Yoon CW, et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke.* 2013 Dec;8(8):657-62. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00846.x. Epub 2012 Jul 19.
- Liu JR, Plötz BM, Rohr A, et al. Association of right to-left shunt with frontal white matter lesions in T2-weighted MR imaging of stroke patients. *Neuroradiology.* 2009 May;51(5):299-304. doi: 10.1007/s00234-009-0496-9. Epub 2009 Jan 23.
- Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2;62(1):35-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.064. Epub 2013 May 1.
- Kim SJ, Shin HY, Ha YS, et al. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of the Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects). *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):353-60. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03864.x. Epub 2012 Sep 9.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.

33. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, et al. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Oct;6(4):495-504. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.002. Epub 2017 Jun 27.
34. Johansson MC, Helgason H, Dellborg M, Eriksson P. Sensitivity for detection of patent foramen ovale increased with increasing number of contrast injections: A descriptive study with contrast transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 May;21(5):419-24. Epub 2007 Oct 10.
35. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. 1996 Jun 1;77(14):1202-9.
36. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):625-35. doi: 10.1002/ana.24609. Epub 2016 Mar 11.
37. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2211-6.
38. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *Review. JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):236-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. Epub 2014 Feb 19.
39. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1322-8.
40. Mojadidi MK, Gevorgyan R, Tobis JM. A comparison of methods to detect and quantify PFO: TCD, TTE, ICE and TEE. In: Amin Z, Tobis J, Sievert H, Carroll J, editors. *Patent Foramen Ovale*. London: Springer; 2015. P. 55-65.
41. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: Innocent or guilty?: Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):440-5. Epub 2005 Dec 6.
42. Lopez MF, Krastins B, Sarracino DA, et al. Proteomic signatures of serum albumin-bound proteins from stroke patients with and without endovascular closure of PFO are significantly different and suggest a novel mechanism for cholesterol efflux. *Clin Proteomics*. 2015 Jan 13;12(1):2. doi: 10.1186/1559-0275-12-2. eCollection 2015.
43. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17.
44. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):261-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282. Epub 2015 Dec 18.
45. Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065-74. doi: 10.1056/NEJMcп1503946.
46. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol*. 2015;74(1-2):69-72. doi: 10.1159/000437261. Epub 2015 Jul 25.
47. Kobayashi N, Karino T. Flow behavior and distribution of embolus-model particles at the terminal bifurcation of the human internal carotid artery. *World Neurosurg*. 2016 Jun;90:469-477. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.012. Epub 2016 Mar 14.
48. Кулеш АА, Голосова ВВ. Дополнительные клинические и инструментально-лабораторные маркеры основных патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Клиническая медицина*. 2018;96(3):240-7. [Kulesh AA, Golosova YuA, Syromyatnikova LI, Shestakov VV. Additional clinical and instrumental laboratory markers of the main pathogenetic variants of ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(3):240-7. (In Russ.)].
49. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
50. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014;19(2):4-10. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(2):4-10. (In Russ.)].
51. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение аписабана (исследования aristotle, avergoes). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):7-14. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERGOES studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14
52. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-55-60
53. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
54. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2625-31.
55. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta analysis. *Eur Heart J*. 2015 Sep 14;36(35):2381-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv252. Epub 2015 Jul 3.
56. Парфенов ВА. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(3):49-54. [Parfenov VA. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):49-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2341
57. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(43):3362-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv283. Epub 2013 Jul 9.
58. SØndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
59. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *RESPECT Investigators*. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
60. Sitwala P, Khalid MF, Khattak F, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke – An updated comprehensive meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018 Sep 19. pii: S1553-8389(18)30412-3. doi: 10.1016/j.carrev.2018.09.010. [Epub ahead of print]

Поступила 18.11.2018

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.

Калинин М.Н.^{1,2}, Хасанова Д.Р.^{1,2}, Ибатуллин М.М.^{1,2}¹Кафедра неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index)

Цель исследования — оценка риска геморрагической трансформации (ГТ) с учетом соответствующей шкалы (Hemorrhagic Transformation Index, HTI) для уточнения возможных сроков начала антикоагулянтной терапии (АТ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемическим инсультом (ИИ) в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Пациенты и методы. Проанализированы данные при поступлении 304 последовательно отобранных пациентов (111 мужчин и 193 женщины в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст 72,7 года) с любой формой ФП и ИИ в бассейне СМА. Конечная точка исследования — любая ГТ по данным компьютерной томографии головного мозга в первые 2 нед после развития ИИ. Баллы шкалы HTI были распределены на близкие по вероятности ГТ категории, в результате чего было получено четыре модели. Их сравнение с эталоном (правило Динера) и выбор наиболее подходящей модели проводили с помощью бинарной логистической регрессии и соответствующего анализа (receiver operating characteristic, ROC). Окончательная модель HTI и правило Динера использовались далее в анализе выживаемости по Ройстону—Пармару для прогнозирования риска ГТ по дням после начала ИИ. На его основе строились графики функции риска и выживания, а также числа больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT) и числа больных, которым можно навредить (number needed to harm, NNH). Возможные сроки АТ определяли по графикам NNT и NNH.

Результаты и обсуждение. Все изученные модели превосходили правило Динера по точности прогноза ГТ. Однако модель с распределением баллов HTI 0–1, 2–3, 4–5, 6–8 оказалась наилучшей по результатам тестов, причем она позволяла дополнительно выделять группу пациентов с очень высокой (>0,8) вероятностью ГТ и несколько лучше дифференцировать больных с низким (0,05–0,1) риском. В анализе выживаемости функция риска имела пики в 1-й и на 3-й день после начала ИИ. С 1-го по 3-й день после развития ИИ происходило прогрессивное снижение NNT у пациентов с HTI 0–1, а с 4-го дня их кривые приобретали вид плато. У пациентов с HTI 2–3 с 1-го по 4-й день NNT снижалось, переходя в плато с 5-го дня. У пациентов с HTI 4–6 NNH было минимальным в первые 3 дня после начала ИИ, а затем значительно возрастало вплоть до конца 2-й недели. У пациентов с HTI 6–8 NNH оставалось очень низким на протяжении всего периода наблюдения, с незначительным повышением с 4-го по 9-й день и последующим выходом на плато.

Заключение. Наибольший риск ГТ наблюдается в 1-й и на 3-й дни после начала ИИ. Пациентам с HTI 0–1 рекомендуется назначение АТ на 4-й день после начала ИИ, с HTI 2–3 — на 5-й день, с HTI 4–5 — через 2 нед. У больных с очень высоким риском ГТ (HTI 6–8) можно начинать АТ с 9-го дня при условии отсутствия ГТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагическая трансформация; фибрилляция предсердий; антикоагулянты; прогноз; анализ выживаемости.

Контакты: Михаил Николаевич Калинин; ninilak@gmail.com

Для ссылки: Калинин МН, Хасанова ДР, Ибатуллин ММ. Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):12–21.

Possible timing for anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: further analysis of the hemorrhagic transformation index

Kalinin M.N.^{1,2}, Khasanova D.R.^{1,2}, Ibatullin M.M.^{1,2}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Postgraduate Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

¹49, Butlerov St., Kazan 420012; ²12a, Karbyshev St., Kazan 420101

Objective: to assess the risk of hemorrhagic transformation (HT), by taking into account an appropriate scale (the hemorrhagic transformation index (HTI)) to clarify the possible timing of anticoagulant therapy (AT) initiation in patients with atrial fibrillation (AF) and ischemic stroke (IS) in the middle cerebral artery (MCA) bed.

Patients and methods. The admission data of 304 consecutively selected patients (111 men and 193 women aged 32 to 94 years (mean age, 72.7 years) with any form of AF and IS in the MCA basin were analyzed. The end point of the study was any HT according to brain computed tomography findings in the first 2 weeks after the development of IS. The HTI scores were divided into categories based on their predicted HT probabilities, thus yielding four models. Their comparison with the standard (the Diener rule) and the choice of the most appropriate model were done using the binary logistic regression and appropriate analysis (receiver operating characteristic, ROC). The final HTI model and the Diener rule were further used in the Royston–Parmar survival analysis to predict the risk of HT by days after the onset of IS. This was used to plot hazard function and survival, as well as the number of patients to be treated (number needed to treat, NNT) and the number of patients who can be harmed (number needed to harm, NNH). Possible periods for AT initiation were determined by the NNT and NNH plots.

Results and discussion. All the HTI models under study were superior to the Diener's rule in the accuracy of HT prediction. However, the HTI model with 0–1, 2–3, 4–5, 6–8 score arrangements was found to be the best one, as shown by the results of tests; it could additionally identify patients at very high (>0.8) risk for HT and somewhat better differentiate patients at low (0.05–0.1) risk. A survival analysis showed that the hazard function peaked on 1 and 3 days after the onset of IS. There was a progressive NNT drop in patients with a HTI score of 0–1 on 1 to 3 days; their curves reached a plateau on day 4. In patients with a HTI score of 2–3, NNT declined on days 1 to 4, with a plateau on day 5. In those with a HTI score of 4–5, NNH was minimal within the first 3 days following the onset of IS, and then there was a significant NNH rise until the end of the second week. In patients with a HTI score of 6–8, NNH remained very low throughout the follow-up period with a significant increase on days 4 to 9, with a subsequent exit to the plateau.

Conclusion. The greatest risk of HT is observed on 1 and 3 days after the onset of IS. AT is recommended to patients with a HTI score of 0–1 on day 4 after the onset of IS, to those with a HTI score of 2–3 on day 5, and to those with a HTI score of 4–5 following 2 weeks. AT may be initiated in patients at very high risk for HT (a HTI score of 6–8) on 9 days, provided that HT is absent.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic transformation; atrial fibrillation; anticoagulants, prognosis; survival analysis.

Contact: Mikhail Nikolaevich Kalinin; ninilak@gmail.com

For reference: Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. Possible timing for anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: further analysis of the hemorrhagic transformation index. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2): 12–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-12-21

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из главных причин ишемического инсульта (ИИ) во всем мире. Современные исследования показали, что ФП выявляется у 20–30% больных до, во время или вскоре после церебрального кардиоэмболического события, причем 13–26% всех ИИ связаны с неклапанной ФП [1, 2]. Неклапанная ФП повышает риск ИИ в 5 раз, а ФП при митральном стенозе – в 20 раз. ИИ, возникший по причине ФП, часто ассоциирован с развитием геморрагической трансформации (ГТ), высоким риском повторного ИИ и неблагоприятным функциональным исходом [3, 4].

Антикоагулянтная терапия (АТ) является важнейшим элементом первичной и вторичной профилактики ИИ у больных с ФП [1, 3]. Однако слишком раннее ее назначение после ИИ сопряжено с риском ГТ, а слишком позднее – с риском повторного ИИ. На сегодняшний день отсутствуют данные доказательной медицины о сроках назначения АТ у больных с ИИ и ФП. Например, Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart Association/ American Stroke Association, АНА/АША) рекомендует индивидуальный подход к началу АТ, после обсуждения возможных рисков кардиоэмболических и геморрагических осложнений: для большинства пациентов с ФП этот срок составляет от 4 до 14 дней после дебюта ИИ, а при высоком риске развития ГТ – свыше 14 дней [3, 5, 6]. Практические рекомендации Европейской ассоциации аритмологов (European Heart Rhythm Association, ЕНРА) по неклапанной ФП базируются на мнении консенсуса, известном

как «правило Динера», причем единственным критерием для принятия решения служит клиническая тяжесть инсульта – балл по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [7, 8]. Принимая во внимание, что ГТ по своей феноменологии является комплексным и многофакторным патологическим процессом, включающим глубину ишемии мозга, коагулопатию, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и реперфузионное повреждение, только критерия тяжести инсульта для принятия решения, конечно, недостаточно. Таким образом, прогнозирование ГТ может значительно повлиять на процесс принятия решения о начале или возобновлении АТ.

Нами был разработан и успешно опробован индекс геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index, НТИ), который оценивает риск ГТ у больных с ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА) в первые 2 нед заболевания [9]. Хотя существует ряд аналогичных шкал, не исследовано их прогностическое влияние на возможные сроки назначения АТ у больных с ФП и ИИ.

Целью настоящей работы была оценка риска ГТ с учетом шкалы НТИ для уточнения возможных сроков начала АТ у больных с ФП и ИИ в бассейне СМА.

Пациенты и методы. Данная работа является анализом ранее проведенного нами исследования [9]. Из уже имеющейся базы данных, состоящей из 783 больных с ИИ в бассейне СМА, госпитализированных в течение первых 12 ч после начала инсульта, последовательно отобраны 304 па-

циента (мужчин 111, женщин 193 в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст 72,7 года) с любой формой ФП.

Все пациенты проходили обследование и получали лечение в Республиканском Головном сосудистом центре Минздрава Республики Татарстан в соответствии с действующим стандартом оказания помощи больным с ИИ. Из электронной базы данных были извлечены клинические данные пациентов при поступлении: возраст, пол, факторы риска, балл по NIHSS, день развития ГТ (в случае бессимптомной ГТ – день ее обнаружения), жизненно важные показатели, анализы крови, результаты электро- и эхокардиографии (ЭКГ, ЭхоКГ), а также предшествующая и назначенная антитромботическая терапия. Неклапанной считалась ФП, удовлетворяющая следующим критериям: отсутствие механического искусственного клапана, умеренного и выраженного митрального стеноза, обычно ревматической этиологии [7].

Пациентам с ИИ при поступлении выполняли бесконтрастную компьютерную томографию (КТ) головного мозга для оценки симптома гиперденсивной СМА, лейкоареоза и объема инфаркта по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) [9]. КТ в динамике выполняли обычно на 7-й и 14-й дни либо в любое время при наличии клинических показаний. Все отобранные пациенты имели хотя бы одно КТ-исследование в динамике.

Конечная точка исследования была ретроспективно проанализирована по проспективно собранным данным: учитывали любую ГТ на КТ в динамике в течение 14 дней с момента развития ИИ. Клинически явной считали ГТ в соответствии с определением NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) [10]. Затем ГТ была классифицирована на геморрагический инфаркт 1-го, 2-го типов либо паренхиматозную гематому 1-го, 2-го типов (согласно данным исследования ECASS) [11].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Статистический анализ. Описательная статистика включала медианные значения (М) с межквартильным диапазоном (МКД) и проценты для непрерывных (распределение отличалось от нормального) и категориальных данных соответственно. NIHSS, ASPECTS и НТИ анализировали как непрерывные переменные из-за множества категорий. Базовые характеристики сравнивали между группами пациентов по критерию U Манна–Уитни либо χ^2 Пирсона для непрерывных и категориальных переменных соответственно.

Для удобства прогнозирования сроков назначения АТ по шкале НТИ ее баллы были сгруппированы на близкие по вероятности ГТ категории. В результате были получены четыре модели, которые сравнивали между собой и с правилом Динера в отношении точности прогноза ГТ. Тестирова-

ние проводилось с помощью бинарной логистической регрессии (БЛР), при этом для коррекции смещения вследствие небольшого размера выборки применялся бутстрэп с 1000 псевдовыборками с последующим вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с коррекцией смещения и ускорением (bias corrected and accelerated confidence intervals, ВСа ДИ). После получения коэффициентов БЛР проводили предельный анализ: для каждой категории пациентов рассчитывали средние значения прогнозируемой вероятности ГТ и скорректированные на множественные сравнения по Шидаку 95% ДИ. При этом ДИ вычисляли по дельта-методу.

Окончательная модель выбиралась по результатам посточечных тестов и соответствующего анализа (receiver operating characteristic, ROC). Критерии силы свидетельств в пользу той или иной модели, основанные на разнице информационного критерия Байеса (Bayesian information criterion, BIC), были следующими: 0–2 – слабые, 2–6 – положительные, 6–10 – сильные, >10 – очень сильные [12]. При сравнении площадей под ROC-кривой (area under the curve, AUC) за эталон принимали правило Динера. Равенство AUC оценивали по алгоритму Делонга [13], при этом значения p приведены с учетом поправки на множественные сравнения по Шидаку. AUC и их 95% ДИ рассчитывали по методу 10-кратной кросс-валидации [14].

После выбора окончательной модели проводилось прогнозирование риска ГТ по дням после развития ИИ с помощью параметрического анализа выживаемости¹ по Ройстону–Пармару (Royston–Parmar) [15]. В качестве предиктора использовали выбранную модель НТИ или правило Динера. Условие пропорциональности риска во времени оценивали с помощью теста остатков Шоенфельда в полупараметрической регрессии Кокса; при его нарушении в уравнение параметрической регрессии включали эффекты взаимодействия предиктора со временем. Выбор единиц измерения коэффициентов (риски, шансы, пробит или пропорции) и степеней свободы базовой функции риска и эффектов взаимодействия каждого предиктора со временем осуществляли разведочным способом по минимальным значениям информационных критериев Акаике (Akaike information criterion, AIC) и BIC. Согласованность модели НТИ и правила Динера оценивали по статистике конкордантности Харрелла (Harrell's C) и Сомерса (Somers' D), информационным критериям (AIC и BIC) и доле объясненной дисперсии (R^2). Далее для каждой категории НТИ и правила Динера строили соответствующие графики риска ГТ по дням после начала ИИ. Если кривые располагались ниже базовой функции, то рассчитывали NNT: $1/(\text{функция выживания соответствующей категории} - \text{базовая функция выживания})$, если выше – NNH: $1/(\text{функция риска соответствующей категории} - \text{базовая функция риска})$. Возможные сроки назначения АТ определяли по графикам NNT и NNH.

¹Анализ выживаемости (survival analysis, time-to-event analysis) – особый вид регрессионного анализа, в котором объектом прогнозирования является время до наступления какого-либо события. В данной работе используются следующие понятия: *риск (hazard)* – вероятность возникновения ГТ в определенный момент времени с учетом того, что к этому моменту ГТ еще не наступила; *выживание (survival)* – вероятность невозникновения ГТ к определенному моменту времени; *базовая функция* – базовый риск или выживание, рассчитанные без каких-либо предикторов; *число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT)*, – среднее число пациентов, у которых необходимо предотвратить провоцирующие факторы, чтобы еще у одного больного не наступила ГТ; *число больных, которым можно навредить (number needed to harm, NNH)*, – среднее число пациентов, которых необходимо подвергнуть провоцирующим факторам, чтобы еще у одного больного наступила ГТ. Чем меньше NNT, тем лучше, и наоборот, чем меньше NNH, тем хуже. Понятия «риск» и «выживание», «NNT» и «NNH» являются рецепроными.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов с ФП и ИИ при поступлении

Характеристика	Любая ГТ, n=117	Без ГТ, n=187	p
Факторы риска:			
возраст, годы, M (МКД)	75 (67–80)	75 (66–80)	0,757
мужской пол, n (%)	38 (32,5)	73 (39,0)	0,248
АГ, n (%)	112 (95,7)	171 (91,4)	0,152
дислипидемия, n (%)	33 (28,2)	67 (35,8)	0,169
СД, n (%)	40 (34,2)	54 (28,9)	0,330
повторный инсульт/ТИА, n (%)	56 (47,9)	89 (47,6)	0,963
сопутствующий инфаркт миокарда, n (%)	10 (8,6)	9 (4,8)	0,191
злоупотребление алкоголем, n (%)	4 (3,4)	11 (5,9)	0,335
Анализ крови, M (МКД):			
глюкоза, ммоль/л	7,69 (6,54–10,10)	6,75 (5,75–8,01)	<0,001
тромбоциты, × 10 ⁹ /л	231 (182–271)	230 (189–275)	0,503
лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,4 (6,3–10,2)	7,7 (6,3–9,3)	0,095
МНО	1,06 (1,02–1,20)	1,09 (1,02–1,29)	0,146
АЧТВ, с	32,0 (29,3–35,5)	32 (28,3–35,3)	0,826
креатинин, мкмоль/л	87,0 (77,2–104,9)	92,9 (80,1–110,5)	0,094
АЛТ, ЕД/л (n=117/186)	21 (16–33)	20 (14–30)	0,162
АСТ, ЕД/л (n=113/169)	27 (21–25)	24 (19–33)	0,050
билирубин общий, ммоль/л (n=113/175)	13,1 (9,4–20,3)	12,6 (9,1–18,5)	0,618
холестерин общий, ммоль/л (n=100/156)	4,68 (4,15–5,52)	4,97 (4,25–5,79)	0,079
Клинико-инструментальные данные, M (МКД):			
время от дебюта ИИ до поступления, ч	3,0 (1,5–8,0)	4,5 (2,0–10,0)	0,005
СНА:DS ₂ -VASC (до настоящего ИИ)	6 (5–6)	5 (4–6)	0,120
НТИ	5 (4–7)	1 (1–2)	<0,001
NIHSS	20 (16–24)	8 (5–14)	<0,001
ASPECTS	4 (1–6)	7 (6–9)	<0,001
симптом гипертензивной СМА, n (%)	84 (71,8)	33 (17,7)	<0,001
ФП на ЭКГ, n (%)	99 (84,6)	142 (75,9)	0,069
неклапанная ФП, n (%)	109 (93,2)	164 (87,7)	0,126
искусственный клапан, n (%)	0 (0)	10 (5,35)	0,011
лейкоцитоз, n (%)	84 (71,8)	122 (65,2)	0,234
ЧСС на ЭКГ, в минуту	93 (77–111)	86 (70–100)	0,007
ФВ ЛЖ, % (n=114/175)	53 (46–58)	55 (47–60)	0,107
САД, мм рт. ст.	160 (140–180)	150 (135–170)	0,119
ДАД, мм рт. ст.	90 (80–100)	90 (80–100)	0,741
Лечение, n (%):			
ВВ ТЛТ	20 (17,1)	21 (11,2)	0,145
антиагрегант	68 (58,1)	111 (59,4)	0,831
антикоагулянт	6 (5,1)	24 (12,8)	0,028
антиагрегант + антикоагулянт	23 (19,7)	31 (16,6)	0,494
Неблагоприятный исход, n (%):			
смерть	27 (23,1)	11 (5,9)	<0,001
зависимость от посторонней помощи	108 (92,3)	121 (64,7)	<0,001
День обнаружения ГТ, M (МКД)			
	2 (1–4)		
Тип ГТ, n (%):			
клинически явная	70 (59,8)		
геморрагический инфаркт 1-го типа	10 (8,6)		
геморрагический инфаркт 2-го типа	73 (62,4)		
паренхиматозная гематома 1-го типа	11 (9,4)		
паренхиматозная гематома 2-го типа	23 (19,6)		

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (ЭхоКГ, метод Симпсона); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВВ ТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия.

Результаты. Базовые характеристики пациентов с ИИ и ФП представлены в табл. 1.

Группы пациентов с и без ГТ статистически значимо различались по предикторам ГТ (АГ, уровень гликемии, частота сердечных сокращений – ЧСС – на ЭКГ, NIHSS, ASPECTS, НТИ и симптом гипертензивной СМА), неблагоприятному

исходу (смерть или зависимость от посторонней помощи – оценка >2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина при выписке), а также срокам от момента развития ИИ до госпитализации. Однако последующий поливариационный анализ показал, что влияние уровня гликемии, АТ, ЧСС на ЭКГ, неблагоприятного ис-

Таблица 2. БЛР: ОШ без/с коррекцией по уровню гликемии, ЧСС на ЭКГ, времени от дебюта ИИ до госпитализации, АТ и неблагоприятному исходу

Параметр	Без коррекции		С коррекцией		Разница	
	ОШ (95% ВСа ДИ)	p	ОШ (95% ВСа ДИ)	p	$\chi^2(1)$	p
Правило Динера	5,08 (3,52–7,36)	<0,001	4,09 (2,39–6,41)	<0,001	3,57	0,059
Модель 1	6,92 (4,72–10,56)	<0,001	6,26 (3,85–9,57)	<0,001	1,01	0,316
Модель 2	4,62 (3,44–6,60)	<0,001	4,43 (2,88–6,37)	<0,001	0,20	0,657
Модель 3	5,96 (4,23–8,67)	<0,001	5,79 (3,59–8,31)	<0,001	0,08	0,775
Модель 4	8,08 (5,30–13,87)	<0,001	7,29 (4,05–12,60)	<0,001	0,71	0,399

хода и сроков госпитализации на ОШ всех тестируемых моделей было статистически незначимым (табл. 2). В силу небольшого размера выборки пациенты с ФП и искусственным клапаном отсутствовали в группе с ГТ, поэтому мы не смогли включить в поливариационный анализ эту переменную.

Группировка баллов шкалы НТИ на категории и модели их сопоставления с правилом Динера по прогнозируемой вероятности ГТ представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Как показал анализ БЛР, правило Динера и все тестируемые модели являются статистически значимыми в предикции ГТ, хорошо согласованными, и связующая функция у них выбрана правильно. Однако разница ВИС между правилом Динера и каждой моделью превышает 10, что свидетельствует об очень убедительных преимуществах всех четырех моделей. При этом модель 3 показала наилучшие результаты в посточеночных тестах и ROC-анализе, поэтому и была выбрана для дальнейшего использования в анализе выживаемости (табл. 4).

Категории НТИ 0–1 и 2–3 в модели 3 аналогичны категориям NIHSS <8 и 8–16 в правиле Динера как по прогнозируемой вероятности ГТ, так и по распределению пациентов, хотя шкала НТИ несколько лучше, чем правило Динера, определяет больных с низкой вероятностью ГТ (см. рис. 1 и рис. 2). Категории НТИ 4–5 и NIHSS >16 совпадают лишь по прогнозируемой вероятности ГТ. Результаты предельного анализа БЛР показали, что с помощью правила Динера невозможно прогнозировать вероятность ГТ выше 80%, в то же время модель 3 позволяет дифференцировать таких пациентов: имеется дополнительная категория НТИ 6–8, в которую попадают оставшиеся 20% больных.

Следует отметить, что категория NIHSS >16 неоднородна: в ней присутствуют пациенты как с низкими, так и с высокими баллами по шкале НТИ (рис. 3, а). Распределение баллов по шкале NIHSS также перекрывается между категориями НТИ во всех тестируемых моделях, что косвенно подтверждает необходимость использова-

ния для более точного прогноза ГТ совокупности параметров, а не одного критерия (см. рис. 3, б–е).

При проведении анализа выживаемости обнаружено, что в модели 3 нарушается условие пропорциональности риска (тест остатков Шoenфельда: $\chi^2(1)=18,58$; $p<0,001$), в то время как правило Динера его не нарушает ($\chi^2(1)=1,48$; $p=0,224$). Базовая функция риска показала наименьшие значения АИС и ВИС при четырех степенях свободы и единицах измерения коэффициентов в рисках. Наименьшие значения АИС и ВИС также имели эффекты взаимодействия модели 3 со временем при двух степенях свободы. Как модель 3, так и правило Динера, являются статистически значимыми предикторами в оценке риска ГТ (модель 3: экспоненциальный коэффициент 2,85, 95% ДИ 2,34–3,45; $p<0,001$; правило Динера: экспоненциальный коэффициент 3,58; 95% ДИ 2,66–4,83; $p<0,001$). Статистика согласованности также показала превосходство модели 3 над правилом Динера (табл. 5).

Полученная в результате анализа выживаемости базовая функция риска имела вид кривой с пиками в 1-й и

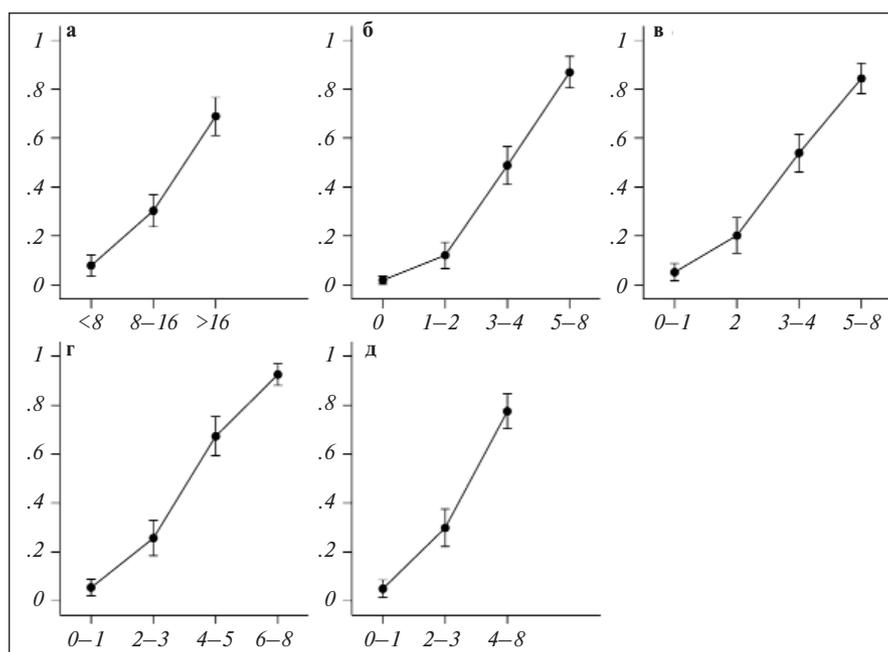


Рис. 1. Предельный анализ: средние значения прогнозируемой вероятности ГТ с 95% ДИ. По оси ординат – прогнозируемая вероятность; по оси абсцисс – группировка NIHSS (а) или НТИ (б–е) на категории (см. табл. 3); а – правило Динера; б – модель 1; в – модель 2; д – модель 3; е – модель 4

Таблица 3. Группировка шкалы НТИ на категории и сопоставление их с правилом Динера по прогнозируемой вероятности ГТ

1-й День начала АГ	Правило Динера		Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)
3-й	<8	0,079 (0,025–0,133)	0	0,020 (0,000–0,041)	0–1	0,052 (0,006–0,098)	0–1	0,055 (0,012–0,098)	0–1	0,050 (0,006–0,094)
6-й	8–16	0,303 (0,222–0,384)	1–2	0,121 (0,053–0,189)	2	0,202 (0,110–0,294)	2–3	0,257 (0,165–0,348)	2–3	0,299 (0,205–0,392)
≥12-й	>16	0,689 (0,594–0,783)	3–4 5–8	0,488 (0,389–0,587) 0,868 (0,787–0,950)	3–4 5–8	0,539 (0,442–0,636) 0,844 (0,765–0,923)	4–5 6–8	0,673 (0,571–0,775) 0,925 (0,869–0,980)	4–8	0,775 (0,688–0,862)

Примечание. ПВ – прогнозируемая вероятность любой ГТ в первые 2 нед после начала ИИ.

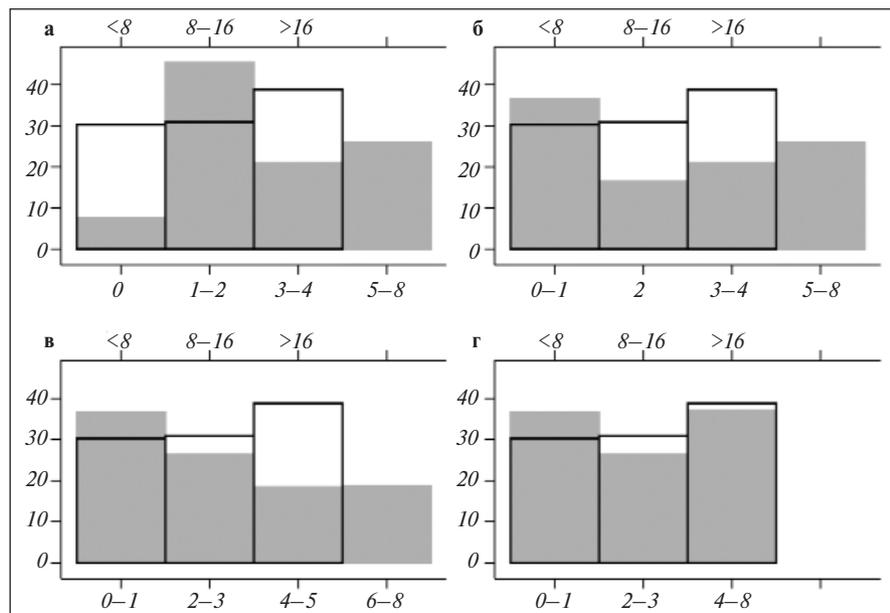


Рис. 2. Гистограммы распределения пациентов по категориям. По оси ординат – проценты; по ось абсцисс – группировка баллов NIHSS (сверху) или НТИ (снизу) на категории (см. табл. 3). Контурная гистограмма – правило Динера, серые гистограммы – тестируемые модели: а – модель 1; б – модель 2; в – модель 3; г – модель 4

на 3-й день после начала ИИ с дальнейшим логарифмическим снижением в последующие дни. Функции риска во всех категориях модели 3 и правила Динера также повторяли ее конфигура-

цию. При этом кривые категорий НТИ 0–1 и 2–3, NIHSS <8 и 8–16 располагались ниже базовой функции, а категорий НТИ 4–5, 6–8 и NIHSS >16 – выше (рис. 4, а–б).

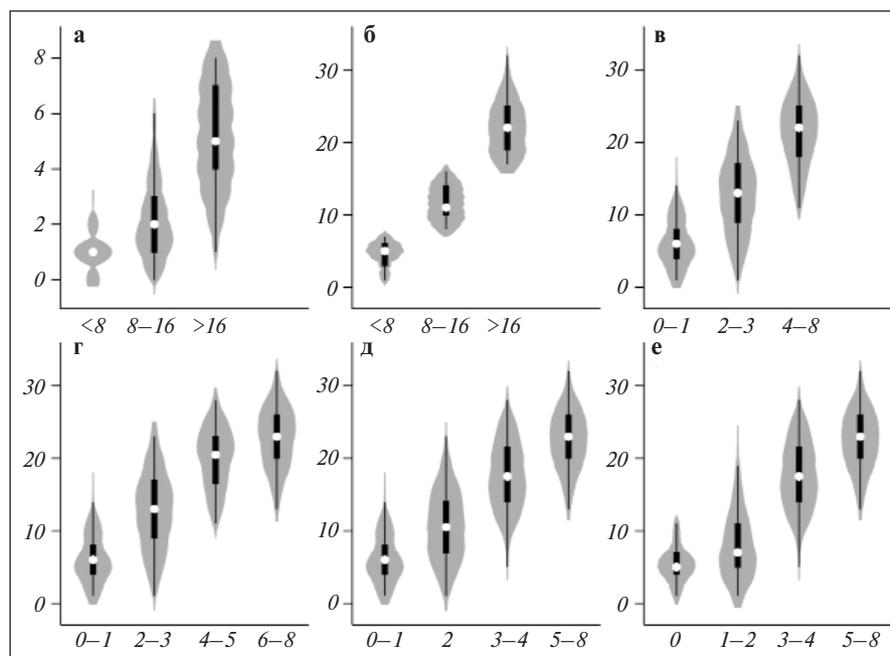


Рис. 3. Диаграмма-скрипка. Белые кружки – медианные значения; черный прямоугольник – МКД; верхние «усы» – 75-й процентиль + 1,5 МКД; нижние «усы» – 25-й процентиль – 1,5 МКД; серые области – ядерная оценка плотности распределения (чем шире, тем плотнее распределение); по оси ординат – баллы по шкале НТИ (а) или NIHSS (б–е); по оси абсцисс – группировка баллов NIHSS или НТИ на категории (см. табл. 3); а–б – правило Динера; в – модель 4; г – модель 3; д – модель 2; е – модель 1

Таблица 4. *Постоценочные тесты БЛР и ROC-анализ*

Параметр	Правило Динера	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Комментарий
Значимость модели:						
девиантность (ст. св.=92)	312,48	256,49	252,54	239,57	262,20	Мера отклонения данных от модели. Меньше – лучше Модель статистически значима при $p < 0,05$
χ^2 Вальда (ст. св.=1)	67,17	77,21	76,77	89,49	71,17	
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Псевдо-R²:						
Макфаддена	0,229	0,367	0,377	0,409	0,353	Доля объясненной дисперсии. Больше – лучше
Кокса–Снелла	0,263	0,387	0,395	0,420	0,375	
Нэйджелкерка	0,357	0,525	0,536	0,570	0,510	
Макелви–Завоной	0,355	0,506	0,514	0,551	0,495	
Tjur's D	0,279	0,445	0,448	0,479	0,424	
Информационные критерии:						
AIC	316,48	260,49	256,54	243,57	266,20	Мера баланса между простотой модели и объясненной дисперсией. Меньше – лучше
BIC (ст. св.=2)	323,91	267,92	263,97	251,01	273,63	
Дисперсия:						
ошибка, ϵ	3,290	3,290	3,290	3,290	3,290	Дисперсия остатков. В БЛР всегда составляет 3,29 Сумма дисперсии предсказанных значений и остатков. Больше – лучше
латентная переменная, y^*	5,103	6,659	6,768	7,321	6,518	
Согласованность модели:						
χ^2 Хосмера–Лемешова для 10 групп (ст. св.=1/1/2/2/1)	0,02	0,58	3,35	2,59	1,00	Модель хорошо согласована при $p > 0,05$
p	0,875	0,448	0,187	0,274	0,317	
χ^2 Пирсона (ст. св.=1/2/2/2/1)	0,02	1,23	3,35	2,59	1,00	Связующая функция выбрана правильно при $p < 0,05$ и $p > 0,05$
p	0,875	0,542	0,187	0,274	0,317	
тест Прегибона на правильность выбора связующей функции	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
линейное прогностическое значение, p	0,875	0,299	0,133	0,201	0,320	
квадратное линейное прогностическое значение, p	0,875	0,299	0,133	0,201	0,320	
ROC-анализ:						
AUC (95% ДИ)	0,760 (0,704–0,816)	0,831 (0,779–0,882)	0,855 (0,809–0,902)	0,862 (0,816–0,908)	0,831 (0,781–0,882)	Мера прогностической способности. Больше – лучше Различия статистически значимы при $p < 0,05$
χ^2 (ст. св.=1)	–	14,63	24,52	25,57	12,75	
p	–	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	

Примечание. Ст. св. – степени свободы.

Хотя категории НТИ 4–5 и NIHSS >16 сопоставимы по прогнозируемой вероятности ГТ в течение 2 нед после начала ИИ (см. табл. 3 и рис. 1), по функции риска ГТ они не являются тождественными: по прогнозу у 50% больных в категории НТИ 4–5 ГТ возникнет к 6-му дню, в то время как в категории NIHSS >16 – к 3-му дню (см. рис. 4, в–г).

С 1-го по 3-й день после начала ИИ происходит прогрессивное снижение NNT у пациентов категорий НТИ 0–1 и NIHSS <8, а с 4-го дня их кривые приобретают вид плато (см. рис. 4, д). Следовательно, этим категориям пациентов безопасно назначать АТ с 4-го дня с момента развития ИИ,

ибо дальнейшее выжидание не снизит риск ГТ. Аналогичная ситуация наблюдается и у пациентов категорий НТИ 2–3 и NIHSS 8–16: с 1-го по 4-й день NNT снижается, переходя в плато с 5-го дня. Таким образом, у этих больных АТ можно начинать с 5-го дня.

NNH у пациентов категорий НТИ 4–6 и NIHSS >16 минимально в первые 3 дня после начала ИИ, а в последующие дни происходит его значительный рост, при этом для категории НТИ 4–5 с 1-го по 5-й день отмечается снижение абсолютного риска ГТ в 5,4 раза, а с 6-го по 14-й день – в 2,2 раза (см. рис. 4, а, е). Следовательно, отсрочка АТ на 2 нед у

Таблица 5. Анализ выживаемости по Ройстону–Пармару. Статистика согласованности (n=304)

Параметр	Модель 3	Правило Динера	Комментарий
Информационные критерии:			
AIC	517,36	576,75	Мера баланса между простотой модели и объясненной дисперсией. Меньше – лучше
BIC (ст. св.=6)	539,66	599,05	
Статистика конкордантности:			
C Харрелла	0,792	0,737	Мера согласованности данных с моделью. Больше – лучше
D Сомерса	0,585	0,473	
Доля объясненной дисперсии:			
R ² D (95% ДИ)	0,546 (0,449–0,625)	0,460 (0,333–0,564)	Больше – лучше

этих категорий больных наиболее оправдана в плане снижения риска ГТ.

У пациентов с вероятностью ГТ в течение первых 2 нед после начала ИИ более 80% (категория НТИ 6–8) NNN остается очень низким на протяжении всего периода наблюдения, при этом у 50% больных ГТ возникнет уже ко 2-му дню. Однако выявлено незначительное повышение

NNN с 4-го по 9-й день с последующим выходом на плато, на котором абсолютный риск ГТ снижается всего в 1,2 раза (см. рис. 4, а, в, е). Таким образом, у больных, доживших без ГТ к 9-му дню, возможно назначение АТ, ибо дальнейшее выжидание лишь незначительно уменьшает риск ГТ.

Обсуждение. Еще в 80-х годах XX в. наблюдательные исследования показали, что без АТ риск повторного ин-

сульта у больных с ФП в первую неделю после дебюта церебрального кардиоэмболического события может составлять от 8 до 12% [16]. Теоретически, раннее назначение АТ может быть эффективным во вторичной профилактике ИИ у больных с ФП. Однако метаанализ подгрупп пациентов с ФП из рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных использованию гепаринов в течение 48 ч при ИИ, не показал существенного снижения риска повторного ИИ, но обнаружил значительное повышение частоты ГТ [17]. На основании данных этих исследований до сих пор актуально представление о вреде неотложной АТ с целью вторичной профилактики ИИ [5].

Однако наблюдательные исследования показали низкий риск ГТ при назначении АТ в первые 7 дней у избранных пациентов. У 260 последовательно отобранных пациентов без высокого риска ГТ (большой размер инфаркта, неконтролируемая АГ, ГТ по данным исходной нейровизуализации, тенденция к возникновению геморрагий) риск клинически явной ГТ на фоне АТ составил 1,5% в течение 14 дней [6].

Имеются скудные данные РКИ об эффективности антагонистов витамина К (АВК) в остром периоде ИИ [2]. В 2010 г. в Европе и США, а позднее и в России, были разрешены для клинического применения у больных с неклапанной ФП новые оральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдок-

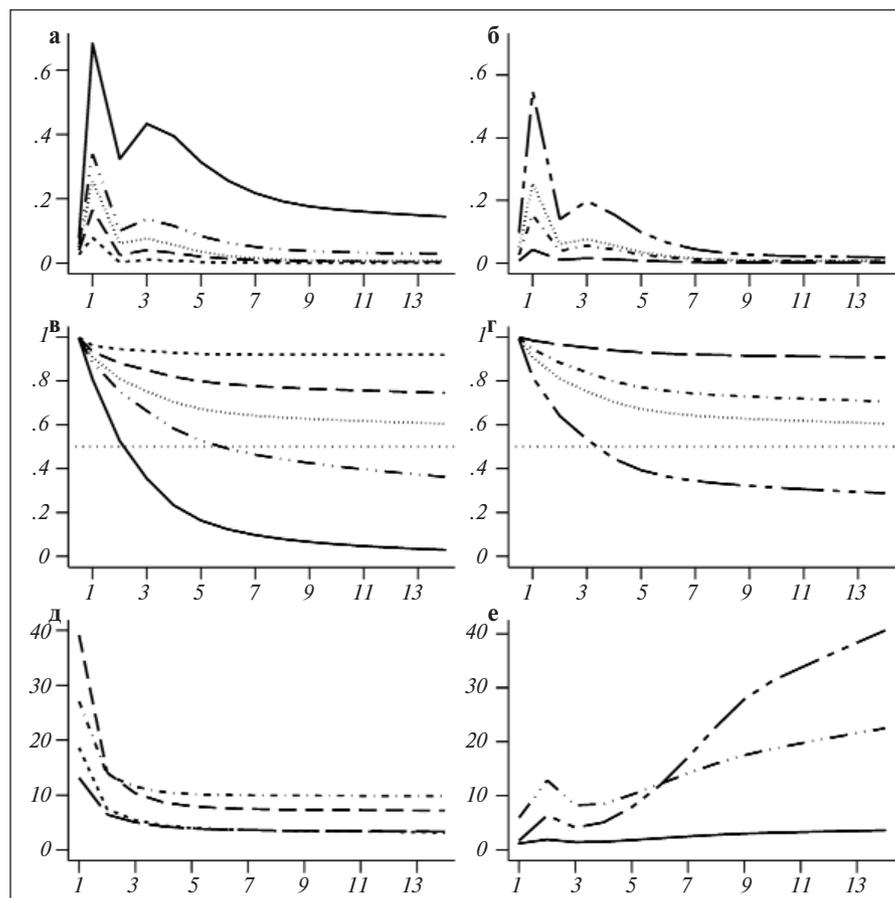


Рис. 4. Анализ выживаемости. Частые точки – базовая функция; очень короткие штрихи – категория НТИ 0–1 балл; средние штрихи – НТИ 2–3; средние штрихи с двумя точками – НТИ 4–5; сплошная линия – НТИ 6–8; длинные штрихи – NIHSS <8; короткие штрихи с точкой – NIHSS 8–16; длинные штрихи с двумя короткими штрихами – NIHSS >16; редкие точки (референтная линия) – медианное значение вероятности. По оси ординат – вероятность риска (а–в) или выживания (в–г), число пациентов (д–е); по ось абсцисс – день после начала инсульта; а, в – шкала НТИ (модель 3); б, г – правило Динера; а–б – функция риска; в–г – функция выживания; д – NNT; е – NNN

сабан. В Кокрейновских обзорах и метаанализах обнаружено, что НОАК имеют одинаковую с АВК эффективность в первичной и вторичной профилактике ИИ, но в два раза меньшую частоту внутривенных кровоизлияний. Однако ни в одно РКИ, в которых сравнивали НОАК с АВК, не были включены пациенты с недавним ИИ и ФП, вероятно, из-за опасений повышенного риска ГТ [2].

Благоприятный профиль безопасности НОАК побудил к изучению их более раннего назначения при ИИ. В нескольких проспективных наблюдательных и двух небольших РКИ оценивали риск и пользу раннего назначения (через 3–5 дней) НОАК при ИИ легкой и средней степени тяжести у больных с ФП. Результаты этих исследований показали, что раннее назначение НОАК ассоциировано с низкой частотой клинически явной и бессимптомной ГТ, в то же время позднее начало такой терапии (более чем через 7–14 дней) повышает частоту повторного ИИ. Крупные РКИ, посвященные сравнению раннего и позднего назначения АТ у больных с ФП и ИИ, должны будут подтвердить безопасность и эффективность этой стратегии. В настоящее время проходят четыре таких исследования с общим числом участников около 9000, а их результаты ожидаются после 2021 г. [2].

Основываясь на данных проспективного наблюдательного исследования RAF, включившего 1029 больных с ИИ и ФП, АНА/ASA обновила в 2018 г. рекомендации по ведению пациентов с ИИ, указав возможные сроки назначения АТ от 4 до 14 дней после начала ИИ [5]. Исследование установило, что высокий балл по CHA2DS2-VASC и NIHSS, большой объем инфаркта и тип АТ (гепарины и мост-терапия гепаринами) были ассоциированы с худшим исходом [18]. Последующее исследование RAF-NOACs также показало, что назначение НОАК между 3-м и 14-м днем после начала ИИ дает наименьшую комбинированную частоту повторных тромбозов (ИИ, ТИА и клинически явные системные тромбоэмболии) и больших геморрагий по сравнению с ранним (первые 2 дня) и поздним (позже 14 дней) началом АТ [19].

Полученные в этой работе результаты полностью согласуются с данными указанных выше исследований. В первые 3 дня после развития ИИ риск ГТ максимальный у всех пациентов, поэтому АТ противопоказана. Причем пики на 1-й и на 3-й дни объясняются патогенезом ранней и отсроченной ГТ [20]. Начало АТ на 4-й, 5-й или 14-й дни, в зависимости от количества баллов по шкале НТИ, в свете данных приведенных выше исследований кажется вполне логичным. И именно пациенты с НТИ 4–5 баллов получают наибольшую пользу от отсрочки АТ.

Пациентам с очень высоким риском (6–8 баллов по шкале НТИ) АНА/ASA рекомендует назначать АТ на индивидуальной основе за пределами двухнедельного срока [3]. Однако наше исследование показало, что эта стратегия не всегда оправдана. К 9-му дню после начала ИИ около 93,4% таких пациентов уже будут иметь ГТ (см. рис. 4, в), и назначение им АТ вполне разумно позже 14 дней. У доживших без ГТ до этого срока больных дальнейшее выжидание несущественно снижает риск ГТ (в среднем на 0,63% в день; см. рис. 4, а), но, возможно, значительно повышает вероятность кардиоэмболических осложнений (на 0,5–1,3% в день [2]); поэтому мы рекомендуем начинать АТ у этой категории пациентов с 9-го дня после развития ИИ.

В нашей когорте большинство пациентов были с неклапанной ФП (см. табл. 1). Однако мы сознательно оставили пациентов с клапанной ФП, так как, во-первых, в рекомендациях АНА/ASA нет каких-либо оговорок относительно таких пациентов [5], а во-вторых, до сих пор ведутся дебаты относительно дефиниции клапанной ФП [21].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Свои прогнозы о возможных сроках АТ мы сделали исключительно на основе анализа риска ГТ, при этом какие-либо данные о реальных сроках назначения и типе АТ у наших больных в расчет не принимались. Работа носит ретроспективный характер, поэтому мы не имели возможности вслепую контролировать конечную точку. Изучаемая выборка была небольшого размера. Исследование также было ограничено одним клиническим центром. Госпитализированные пациенты не отличались расовым и этническим разнообразием: когорта была представлена в основном русскими, татарами и евреями; среди пациентов не было африканцев, азиатов и латиноамериканцев. В силу этих причин полученные результаты требуют дальнейшей многоцентровой проспективной валидации.

Заключение. Наибольший риск ГТ наблюдается в 1-й и на 3-й дни после начала ИИ. Как правило Динера, так и шкала НТИ являются надежными инструментами прогнозирования возможных сроков АТ. Однако с помощью шкалы НТИ дополнительно можно выделить группу пациентов с очень высокой вероятностью ГТ и несколько лучше дифференцировать больных с низким риском. Пациентам с 0–1 баллом по шкале НТИ рекомендуется назначение АТ на 4-й день после начала ИИ, с 2–3 баллами – на 5-й день, с 4–5 баллами – через 2 нед. Больным с очень высоким риском ГТ (НТИ 6–8 баллов) можно начинать АТ с 9-го дня при условии отсутствия у них ГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
2. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9. Epub 2018 Nov 8.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041. Epub 2014 Mar 28.
4. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):534-40. doi: 10.1111/ijss.12007. Epub 2013 Mar 12.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.

- Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul; 45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
7. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct; 17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21; 39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017 Sep 7;17(1): 177. doi: 10.1186/s12883-017-0958-3.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
11. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2280-4.
12. Long JS, Freese J. Scalar measures of fit for regression models. *Stata Technical Bulletin*. 2000; 56:34-40.
13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
14. Luque-Fernandez MA, Maringe C, Nelson P. CVAUROC: Stata module to compute Cross-validated Area Under the Curve for ROC Analysis after Predictive Modelling for Binary Outcomes. Statistical Software Components S458324, Boston College Department of Economics, 2017. Revised 25 Dec 2018. <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s458324.html>
15. Royston P, Lambert PC. Flexible parametric survival analysis using Stata: beyond the Cox model. College Station: Stata Press; 2011. <http://www.statapress.com/books/preview/fpsaus-preview.pdf>
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
17. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007 Feb; 38(2):423-30. Epub 2007 Jan 4.
18. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8): 2175-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.
19. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12). pii: e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034.
20. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Feb;34(2):185-99. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203. Epub 2013 Nov 27.
21. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;108(10):530-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002. Epub 2015 Jul 14.

Поступила 1.03.2019

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.

Евдокимова Е.М., 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

Инсомния у пациентов с мигренью

Цель исследования — оценка значения инсомнии и хронобиологических закономерностей развития приступов головной боли (ГБ) для формирования клинических особенностей мигрени и выработки стратегий ее профилактики.

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без нее) в возрасте 18–65 лет с коморбидным расстройством сна. 1-ю группу составили 30 пациентов с мигренью и инсомнией; 2-ю группу — 30 пациентов с мигренью без инсомнии. Участие в исследовании предусматривало четыре визита к врачу на протяжении 12 мес.

Результаты и обсуждение. Показано, что персистирующие расстройства сна у пациентов с мигренью усугубляли течение основного заболевания: приступы ГБ имели большую интенсивность, преимущественно левостороннюю локализацию и большую продолжительность. У пациентов 1-й группы в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой приступов ≥ 8 в месяц. Анализ биологических ритмов выявил, что лица с вечерним и слабо выраженным вечерним хронотипами характеризовались наибольшими изменениями цикла «сон-бодрствование», недостатком сна, снижением его эффективности. Анализ данных дневников ГБ и режима сна, которые вели пациенты с мигренью в течение 12 мес, показал, что в 1-й группе выявляются четыре пика суточного распределения приступов, 13,4% атак возникали во время сна и ранним утром.

Заключение. Сосуществование расстройств сна и ГБ не только проявляется «перекрытием» клинической манифестации, но и в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму. Поэтому крайне важно выявлять нарушения сна при мигрени, поскольку их коррекция является эффективной и позволяет в большинстве случаев добиться перехода хронической ГБ в эпизодическую форму.

Ключевые слова: мигрень; хроническая мигрень; факторы риска хронизации мигрени; инсомния; цикл «сон-бодрствование»; хронобиология; биологические ритмы; мелатонин.

Контакты: Елена Михайловна Евдокимова; chernovalm@inbox.ru

Для ссылки: Евдокимова ЕМ, Табеева ГР. Инсомния у пациентов с мигренью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):22–29.

Insomnia in patients with migraine

Evdokimova E.M., 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

Objective: to evaluate the significance of insomnia and chronobiological patterns in the development of headache (HA) attacks for the formation of clinical features of migraine and for the elaboration of strategies for its prevention.

Patients and methods. A prospective comparative study was conducted in 60 patients aged 18–65 years who were diagnosed as having migraine (with or without aura) with comorbid sleep disorder. Group 1 consisted of 30 patients with migraine and insomnia; Group 2 comprised 30 patients with migraine without insomnia. The study participation included four visits to a physician for 12 months.

Results and discussion. Persistent sleep disorders in patients with migraine were shown to worsen the course of the underlying disease: HA attacks had a greater intensity, mainly left-sided localization and a longer duration. Group 1 patients were observed to have a chronic course of the disease with a frequency of ≥ 8 attacks per month in 33% of cases. Analysis of biological rhythms revealed that individuals with evening and mildly evening chronotypes were characterized by the greatest changes in the sleep-wake cycle, by sleep deprivation and its reduced efficiency. Analysis of the data of HA and sleep diaries kept by the patients for 12 months showed that Group 1 had four peaks of the daily distribution of HA attacks; 13.4% of attacks occurred during sleep and early morning.

Conclusion. The coexistence of sleep disorders and HA is not only manifested as the overlapping of clinical manifestation, but also largely determines their natural course and prognosis, i.e. their progression into a chronic form. Therefore, it is imperative to identify sleep disorders in migraines, since their correction is effective and, in most cases, allows chronic HA to progress to an episodic form.

Keywords: migraine; chronic migraine; risk factors for chronic migraine; insomnia; sleep-wake cycle; chronobiology; biological rhythms; melatonin.

Contact: Elena Mikhailovna Evdokimova; chernovalm@inbox.ru

For reference: Evdokimova EM, Tabeeva GR. Insomnia in patients with migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):22–29.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-22-29

Мигрень — хроническое заболевание нервной системы, которое вызывает стойкие нарушения повседневного функционирования. По данным исследования бремени хронических неинфекционных заболеваний (Global Burden of Disease), мигрень занимает 6-е место по количеству лет, прожитых с дезадаптацией [1]. Одним из важных факторов, определяющих бремя этого заболевания, является его высокая коморбидность с рядом расстройств, которые имеют самостоятельное значение с точки зрения как клинической феноменологии, так и выбора стратегии лечения. Среди наиболее частых расстройств, связанных с мигренью, выделяются *нарушение сна*. Их взаимоотношения, несомненно, более тесные и не могут быть объяснены случайным сосуществованием у одного пациента. Например, недостаточная или избыточная продолжительность сна, смена часовых поясов способны спровоцировать головную боль (ГБ), а избыточный сон в определенные дни закономерно сопровождается тяжелым приступом мигрени — феномен, известный как «мигрень выходного дня» [2]. Изучение причин, приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую, показало, что наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворенность ночным сном — важнейшие факторы хронизации мигрени [3]. Так, М.Ф. Peres и соавт. [4] при исследовании особенностей течения эпизодической и хронической мигрени у 200 пациентов в 46,5% случаев выявили закономерное возникновение приступов мигрени после изменения режима сна. При этом значимо чаще мигренозные атаки на фоне нарушений режима сна развивались у пациентов с хроническим вариантом течения заболевания. При этом адекватное лечение инсомнии у таких пациентов, в том числе с применением стратегий гигиены сна, может способствовать трансформации хронической мигрени в эпизодическую. Известно, что как мигрень, так и нарушения сна часто сопровождаются тревогой и депрессией и провоцируются стрессовыми факторами. Примерно у трети (24–42%) пациентов с мигренью атаки почти исключительно связаны со сном или наблюдаются при пробуждении, что обуславливает особенности проявления заболевания [5].

Распространенность инсомнии у пациентов с мигренью варьируется от 21 до 69% [6]. В популяционном исследовании I. Morgan и соавт. [7] было установлено, что приблизительно 14% населения испытывали приступы мигрени. Среди них 42,8% имели недостаточную продолжительность сна (<7 ч), 28,3% — длительные эпизоды дневных засыпаний (>30 мин), 39,3% — повышенную дневную сонливость и 42,8% — низкую эффективность сна (<65%), что значимо отличало этих пациентов от лиц контрольной группы. Чрезмерная дневная сонливость дезадаптирует пациентов, влияя на качество жизни, зачастую эпизоды сонливости носят императивный характер и сочетаются с дефицитом внимания. В общей популяции их распространенность колеблется от 10 до 20% [8]. Известно, что около 25% лиц, страдающих мигренью, в разные фазы приступа испытывают выраженную сонливость [8]. Дневная сонливость является характерным атрибутом хронической мигрени и фактором, способствующим ее трансформации в хроническую форму [9].

Наиболее типичным для приступов мигрени считается их отчетливая связь с определенным временем суток. В клинических исследованиях периодичности мигрени особый интерес вызывают циркадный (околосуточный), циркатидальный (околоприливной), циркалунарный (околосолу-

ный), циркааннуальный (окологодовой) ритмы [10]. Выяснение хронобиологических закономерностей течения мигрени представляется важным для понимания многообразия ее клинических форм. Кроме того, изучение особенностей и других разновидностей биологических ритмов пациентов, включающих не только режим сна и бодрствования, но и режим питания, повседневную активность, влияние фундаментальных свойств хронотипа человека, поможет определить новые закономерности формирования мигрени, а также разработать новые подходы к ведению пациентов.

Цель исследования — оценка роли инсомнии и хронобиологических закономерностей развития приступов ГБ в формировании клинических особенностей мигрени и разработке стратегий ее профилактики.

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без нее) в возрасте 18–65 лет. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с мигренью с инсомнией: средний возраст — $42,5 \pm 11$ лет, преобладали женщины (93%, $n=28$), соотношение мужчин и женщин — 1:14. Во 2-ю группу распределены 30 пациентов с мигренью без инсомнии: средний возраст — $32,7 \pm 5,8$ года, также преобладали женщины (87%, $n=26$), соотношение мужчин и женщин — 1:6,5. В исследование включали пациентов с эпизодической и хронической формами мигрени, диагноз которой устанавливали в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-бета версии (2013) [11]. Для диагностики инсомнии использовали критерии Международной классификации расстройств сна 3-й версии (2014) [12]. Проведение исследования одобрено локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Участие в исследовании предусматривало четыре визита к врачу в параллельных группах, в ходе которых оценивали следующие показатели: частоту, выраженность сопутствующих симптомов, число приступов, число дней с головной болью на протяжении месяца, триггерные факторы. Ежедневно пациенты заполняли дневник ГБ и режима сна. Кроме того, изучали степень влияния головной боли на общее состояние и качество жизни (Headache Impact Test-6, HIT-6), выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленные мигренью (Migraine Disability Assessment, MIDAS), число принимаемых обезболивающих препаратов. Анализировали также их потенциальные эффекты с помощью Лидского опросника зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ). Для более точной оценки нарушений качества сна применяли Питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Изучали степень выраженности дневной сонливости, используя шкалу сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Пациенты заполняли протокол исследования нарушений сна. Хронотипическую принадлежность пациентов (утренний-вечерний тип) оценивали с помощью анкеты Остберга в модификации С.И. Степановой (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) [13]; биологические ритмы (режим сна-бодрствования, питания, повседневной и социальной деятельности) — с помощью анкет основных биологических ритмов (Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry, BRIAN) [14]. Уровень депрессии определяли по шкале депрессии Бека, ситуативной и личностной тревожности — по шкале самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина. Околосуточное (циркадное), месячное (цир-

калунарное), окологодное (циркаануальное) распределение приступов мигрени изучали по данным дневников ГБ и сна. Во время заключительного 4-го визита (через 365 дней) по дневникам ГБ и качества сна оценивали характеристики мигренозных приступов, их окологодную (циркаануальную) периодичность, эффективность лечения.

Статистический анализ осуществляли в зависимости от распределения выборочной совокупности с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова–Смирнова. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных); число, долю и распределение для качественных переменных. Результаты расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ демографических характеристик показал, что в 1-й группе 20 (67%) пациентов имели эпизодическую форму мигрени с частотой приступов в среднем $4,6 \pm 2,6$ в месяц; 10 (33%) страдали хронической формой мигрени (≥ 8 приступов в месяц); 12 (40%) указывали на наличие зрительной ауры. Интенсивность ГБ во время приступа составила в среднем $9 \pm 0,8$ балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средняя продолжительность приступа при эпизодической форме мигрени – $23,9 \pm 20,7$ ч ($p < 0,05$), при хронической – $32,6 \pm 21,4$ ч ($p < 0,05$). Во 2-й группе 30 (100%) пациентов имели эпизодическую форму мигрени с частотой $2,3 \pm 1,4$ приступа в месяц, в основном без ауры (79%). Интенсивность ГБ у пациентов 2-й группы была $8,3 \pm 1,1$ балла, у них выявлена клинически значимая меньшая продолжительность мигренозной атаки – $13,8 \pm 13,47$ ч ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с расстройствами сна (1-я группа). Оценка хронотипической принадлежности показала, что в 1-й группе 17 (57%) пациентов имели слабо выраженный вечерний тип, у большинства (13, или 61%) обследованных наблюдался аритмичный (индифферентный) хронотип. Пациенты 1-й группы характеризовались более высокой интенсивностью ГБ, ее преимущественной левосторонней локализацией, приступы мигрени сопровождалась тошнотой, фотофобией, фонофобией. Во 2-й группе пациенты указывали на преобладание ГБ справа. Значимых различий в выраженности сопутствующих симптомов в группах

Таблица 1. Демографические показатели и сопутствующие симптомы у пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	42,5±11	32,7±5,8
Мужчины, n (%)	2 (7)	4 (13)
Женщины, n (%)	28 (93)	26 (87)
Хронотип, n (%):		
четко выраженный утренний	0	0
слабо выраженный утренний	0	1 (3)
аритмичный (индифферентный)	13 (43)	19 (61)
четко выраженный вечерний	0	0
слабо выраженный вечерний	17 (57)	10 (36)
Эпизодическая форма мигрени, n (%)	20 (67)	30 (100)
Хроническая форма мигрени, n (%)	10 (33)	0
Наличие ауры, n (%)	12 (40)	6 (21)
Отсутствие ауры, n (%)	18 (60)	24 (79)
Частота приступов/месяц	4,6±2,6	2,3±1,4
Оценка выраженности боли по ВАШ, баллы	9±0,8	8,3±1,1
Локализация боли, n (%):		
справа	11 (37)	20 (67)
слева	17 (57)	7 (23)
симметрично	2 (7)	3 (10)
Сопутствующие симптомы:		
тошнота	30 (100)	29 (97)
рвота	19 (63)	17 (57)
фотофобия	25 (83)	22 (73)
фонофобия	27 (90)	22 (73)
осмофобия	12 (40)	11 (37)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

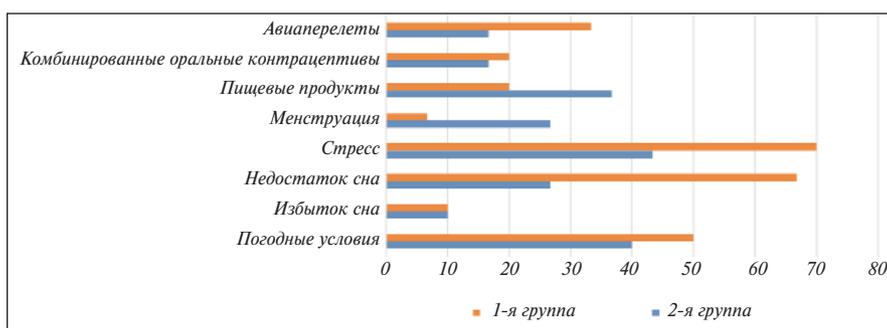


Рис. 1. Частота (в %) триггерных факторов у пациентов 1-й и 2-й групп

не выявлено. Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

Согласно записям в дневниках, в 1-й группе основными провоцирующими факторами ГБ служили эмоциональные нагрузки (70%), недостаток сна (67%), изменения погоды (50%) и авиаперелеты (33%), а во 2-й группе – эмоциональные нагрузки (43%), погодные колебания (40%) и прием пищевых продуктов, таких как красное вино, сладости, шоколад, сыр, кофе (37%; рис. 1).

Среднее значение влияния ГБ на общее состояние и качество жизни (НГТ-6) составило в 1-й группе $59,9 \pm 4,6$ балла ($p = 0,01$), что соответствует существенному воздействию мигрени на бытовую, профессиональную и социальную активность пациентов, а также высокому уровню пси-

Таблица 2. *Нейропсихологические показатели и характеристика сна у пациентов 1-й и 2-й групп*

Показатель	1-я группа	2-я группа
PSQI	16,2±7,3*	5±1,1
ESS	10,7±2,7*	5,1±2,5
НIT-6	59,9±4,6*	49,2±3,9
MIDAS	29,2±13,8*	21,1±13,9
Шкала личностной тревожности	49±5,6*	43,8±6,7
Шкала ситуационной тревожности	32,5±10,8*	21,8±9,4
LDQ	8,5±4,5*	5±1,4
Тест депрессии Бека	12,8±7,6*	6±4,1

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.
* – различия между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

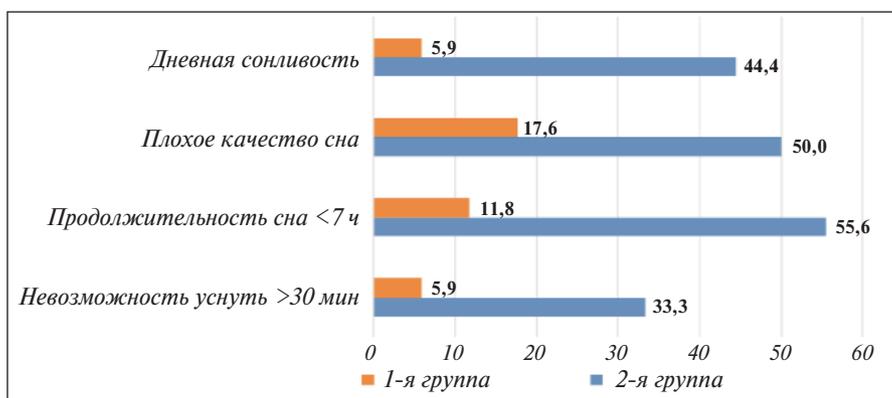


Рис. 2. Частота (в %) и характер расстройств сна у пациентов 1-й и 2-й групп по данным шкалы PSQI

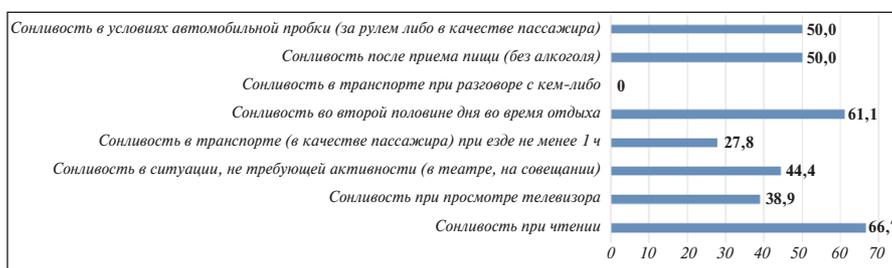


Рис. 3. Шкала дневной сонливости Эворта у пациентов 1-й группы (в %)

хологического дистресса при нарушении сна. Во 2-й группе индекс НIT-6 оценивался в 49,2±3,9 балла (p=0,01), что указывает на незначительное влияние мигрени на повседневную активность (табл. 2).

Анализ нейропсихологических показателей выявил в 1-й группе по сравнению со 2-й группой значимо более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревожности, депрессивных расстройств. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Выраженность боли и степень дезадаптации, обусловленной мигренью, по шкале MIDAS в обеих группах соответствовали выраженному ограничению повседневной активности

(≥21 балл соответствует IV степени тяжести) [15] (см. табл. 2).

При сравнительном анализе клинических особенностей сна в 1-й и 2-й группах были установлены значимые различия по следующим показателям: средняя продолжительность сна в 1-й группе составила 6,8±0,9 ч (p=0,014), во 2-й группе – 7,4±0,8 ч (p=0,012); более чем у половины пациентов 1-й группы имелись жалобы на плохое качество сна (1,5±0,7 балла по PSQI; p=0,05) и продолжительное засыпание – >30мин (2,1±0,9 балла по PSQI; p=0,045); средняя продолжительность засыпания в 1-й группе составила 46,9±35,0 мин (p=0,04), во 2-й группе – 7,9±3,6 мин (p=0,05; рис. 2).

У больных 1-й группы присутствовала клинически значимая дневная сонливость, которая оценивалась в среднем в 10,7±2,7 балла (p=0,027), по сравнению с 5,1±2,5 балла (p=0,036) у пациентов 2-й группы (норма ≤9 баллов). Наибольшее проявление сонливости пациенты 1-й группы отмечали при чтении и во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности), а также при приеме пищи (без употребления алкоголя) и в условиях автомобильной пробки (рис. 3).

Анализ данных дневников пациентов, в которых они фиксировали время возникновения атак в течение дня на протяжении 12 мес, показал, что в 1-й группе наблюдаются четыре пика суточного распределения приступов: с 3 до 5 ч; с 7 до 10 ч; с 13 до 15 ч и с 17 до 20 ч (p<0,05). 13,4% атак приходились на ранние утренние и утренние часы (4–5 ч утра), 23,3% – на 8–19 ч, 20% – на 14 ч (p<0,05; рис. 4). Во 2-й группе циркадная периодичность мигрени имела три пика в течение суток: с 7 до 10 ч; с 13 до 15 ч и с 18 до 20 ч (p<0,05). В целом во 2-й группе приступы мигрени чаще наблюдались в утренние и дневные часы: 16,7% приступов – в 8–9 ч, максимальное число атак (23,3%) – в 14 ч (p<0,05; см. рис. 4).

Детальное изучение циркадунарного распределения приступов мигрени за 12 мес показало, что наиболее высокая частота приступов в 1-й группе отмечается во вторник (43%) и в середине недели (в четверг, 37%), этот показатель был ниже в понедельник, субботу и воскресенье (по 33%; p<0,05; рис. 5).

Как показал сравнительный анализ, во 2-й группе наиболее высокая частота приступов мигрени приходилась на выходные дни: 30% – на конец рабочей недели (пятница), при этом 50% атак регистрировались в субботу и 30% – в воскресенье; несколько меньше приступы беспокоили пациен-

тов во вторник (27%), значительное уменьшение числа атак отмечалось в середине недели (среда, четверг; см. рис. 5).

При оценке сезонного распределения приступов мигрени, которую проводили на основании данных дневников ГБ за 12 мес, наибольшее количество атак в 1-й группе отмечалось в зимне-весенний период (февраль – 20%, март – 23%, апрель – 20%) и в середине лета с отчетливой тенденцией к увеличению частоты приступов в июле-августе (23 и 27% соответственно) и последующим уменьшением их частоты с октября по январь ($p < 0,05$; рис. 6). Во 2-й группе также регистрировалась статистически значимая тенденция к увеличению числа приступов мигрени в летние месяцы (июнь – 30%, июль – 27%) и в конце осени (ноябрь – 27%; $p < 0,05$). Наименьшее число пациентов 2-й группы отмечали дезаптирующие приступы в зимне-весенний сезон (см. рис. 6).

Анализ биологических ритмов в обеих группах продемонстрировал их выраженный и значимый сдвиг у пациентов 1-й группы. Показатели всех четырех шкал представлены на рис. 7. Так, по данным шкалы BRIAN, среднее значение показателя «сон-бодрствование» в 1-й группе находилось в пределах $14,3 \pm 3,4$ балла по сравнению с $8,3 \pm 1,0$ баллами во 2-й группе ($p < 0,05$). Уровень повседневной личностной активности, затрагивающий все сферы профессиональной и бытовой деятельности, физическую и сексуальную активность, способность придерживаться ежедневного расписания на протяжении последних 15 дней, в 1-й группе составил $11,1 \pm 2,4$ балла, а во 2-й группе не превышал $6 \pm 3,4$ балла ($p < 0,05$). Подобные различия получены при анализе социальной активности пациентов в обеих группах ($5,5 \pm 1,6$ балла против $4,6 \pm 1,0$ баллов; $p < 0,05$). Пациенты 1-й группы чаще указывали на затруднения межличностных отношений со значимыми для них людьми. Наблюдалась более выраженная поведенческая зависимость от электронных носителей (гаджеты), телевидения и Интернета, что влияло на планирование ежедневного распорядка. В 1-й группе 50% пациентов отметили, что не могут соблюдать режим питания: часто пропускают приемы пищи, употребляют неравномерные порции еды, злоупотребляют кофеинсодержащими напитками и кондитерскими изделиями ($9,3 \pm 3,3$ балла против $6,3 \pm 1,8$ балла во 2-й группе; $p < 0,05$).

Обсуждение. Как показали результаты нашего исследования, персистирующие расстройства сна, протекающие в форме инсомнии у пациентов с мигренью, усугубляли течение основного заболевания: приступы сопровождались большей интенсивностью ГБ ($9 \pm 0,8$ балла), имели преимущественно левостороннюю локализацию и большую продолжительность. У 40% пациентов 1-й группы были атаки мигрени со зрительной аурой. Это со-

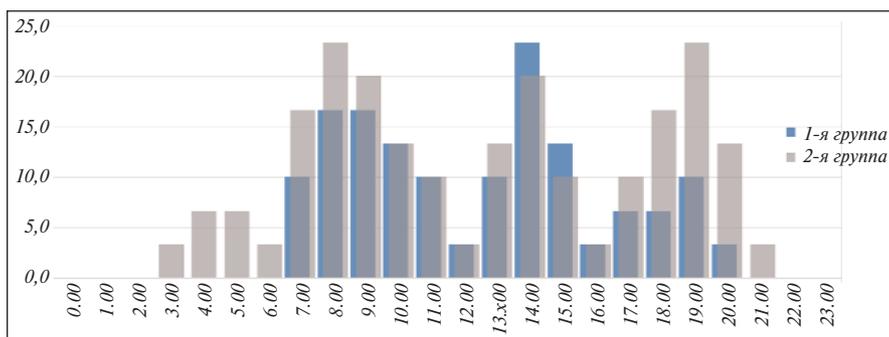


Рис. 4. Циркадное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп. Здесь и на рис. 5–7: * – значимые различия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$)

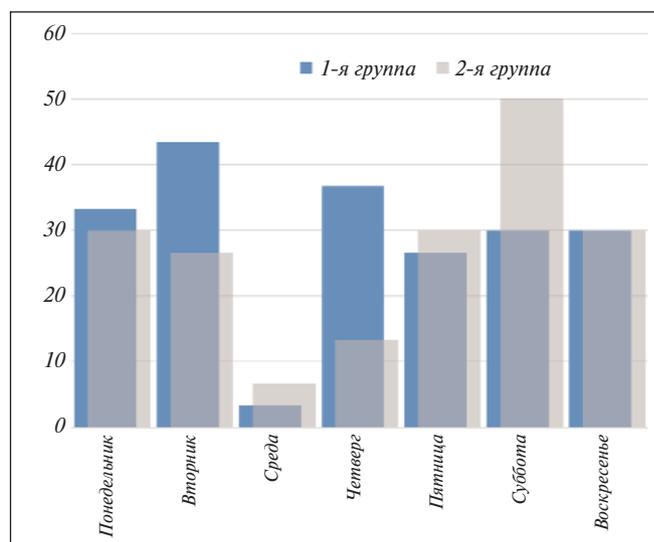


Рис. 5. Циркалунарное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп

ответствует полученным данным о более выраженном снижении функциональной активности у пациентов этой группы (НП-6). Именно у пациентов 1-й группы в 33% случаев наблюдалось хроническое течение заболевания с частотой

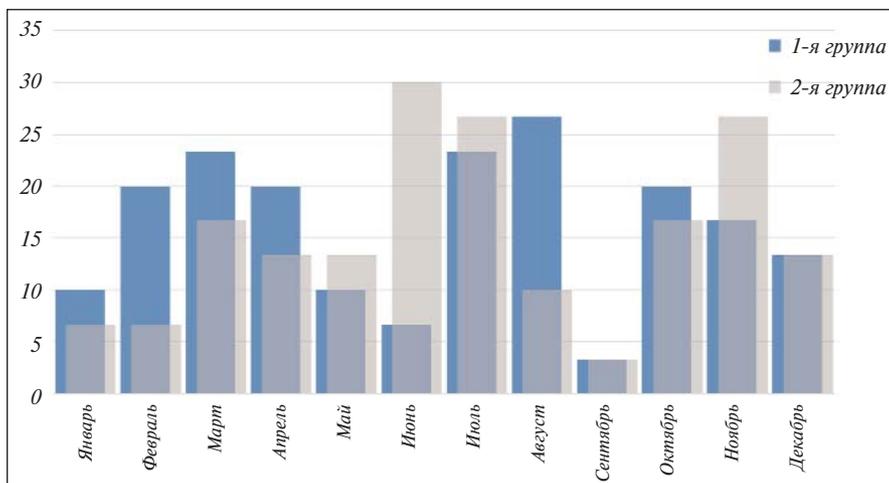


Рис. 6. Цирканнуальное распределение (в %) приступов мигрени у пациентов 1-й и 2-й групп

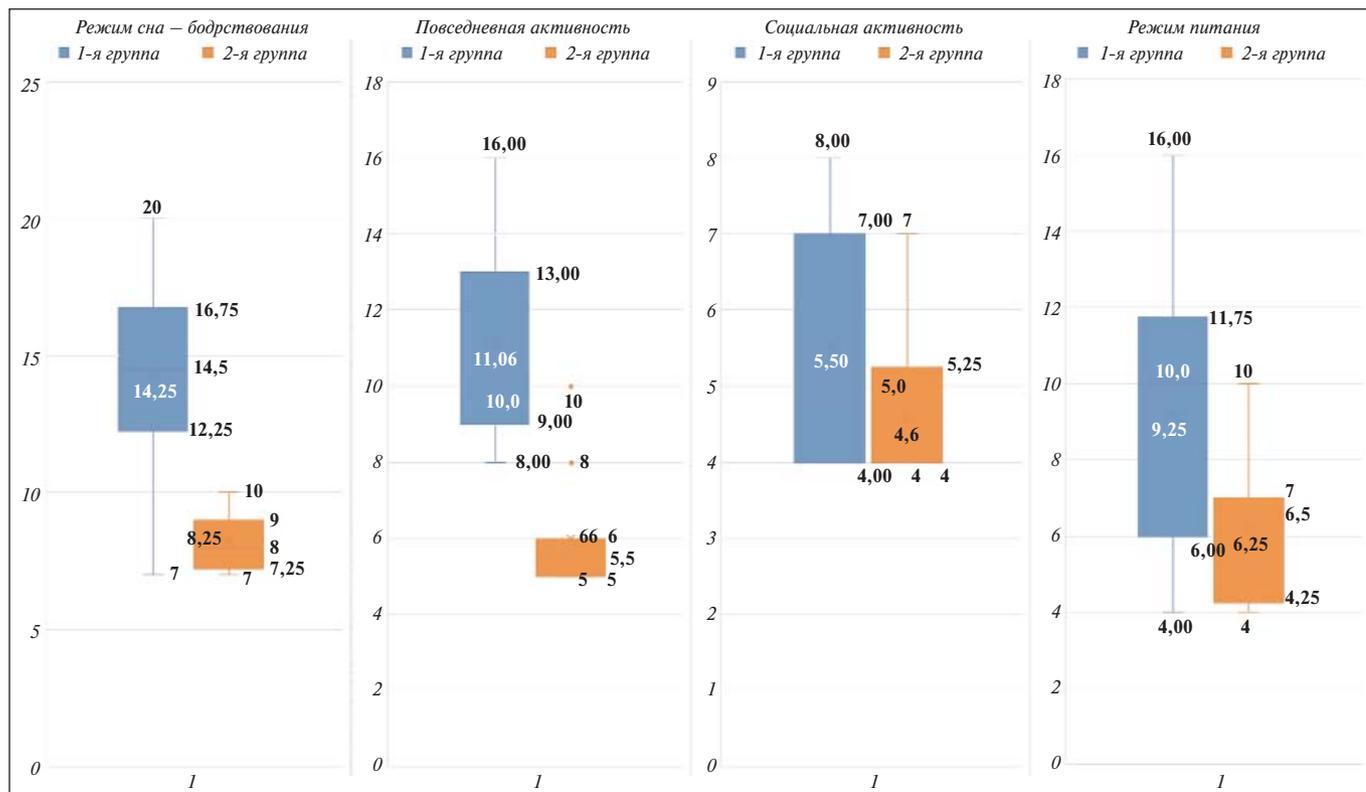


Рис. 7. Биологические ритмы по данным шкалы BRIAN у пациентов 1-й и 2-й групп

приступов ≥ 8 в месяц. Таким образом, расстройства сна существенно влияют на течение мигрени. Это согласуется с данным исследованием закономерностей, приводящих к трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму: наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворенность ночным сном – важнейшие факторы хронизации мигрени [3].

Основными провоцирующими факторами приступов ГБ в 1-й группе были эмоциональная нагрузка (стресс), недостаточная продолжительность сна (<7 ч), колебания погоды и авиаперелеты. Проспективные исследования также показывают, что отрицательное влияние на структуру сна оказывают посменная работа и авиаперелеты со сменой часовых поясов [4]. В качестве главной причины нарушений биологических ритмов при быстрой смене часовых поясов рассматривается несоответствие установок внутреннего пейсмейкера (структуры, задающей ритм) локальным временным ориентирам (социальным и биологическим). Подобное расстройство биологических ритмов получило название «синдром смены часового пояса» (синдром реактивной задержки – jet lag). Оно определяется как нарушение, характеризующееся трудностями инициации и поддержания сна, избыточной сонливостью, снижением субъективного ощущения дневной бодрости и сосредоточения, а также соматическими симптомами разной степени выраженности вследствие быстрого перемещения через несколько временных зон [16]. Доказано, что клинически значимые изменения в организме человека проявляются при перемещении уже через два часовых пояса, тем не менее при более продолжительных перелетах у трети путешественников этот симптом может и не наблюдаться. Тяжесть клинических

проявлений зависит от направления перелета (легче всего переносятся перелеты в западном направлении), возраста (хуже реагируют на перелеты пожилые люди). Также отмечается зависимость от хронотипа человека. Пациенты со слабо выраженным вечерним и вечерним хронотипами легче переносят перелет в западном направлении, хуже – в восточном, так как приходится укладываться спать на несколько часов раньше привычного, что приводит к трудностям засыпания [16]. Немаловажное значение для быстрого восстановления биологических ритмов, в том числе режима сна и бодрствования, после авиаперелетов имеет время включения в трудовую деятельность. Механизмы нарушения биологических ритмов и расстройств сна у пациентов с мигренью могут быть схожими.

Инсомния у пациентов с мигренью закономерно сопровождается эмоционально-аффективными нарушениями. В настоящем исследовании детальное изучение нейропсихологических показателей позволило выявить в 1-й группе значимо более высокий уровень лекарственной зависимости, статистически значимое повышение уровня реактивной тревожности и депрессивных расстройств. Показатель личностной тревожности был сопоставим в исследуемых группах. Расстройства сна при этом имели ряд особенностей. У подавляющего большинства пациентов 1-й группы отмечались недостаточная продолжительность сна (<7 ч), большая продолжительность засыпания (>30 мин) и плохое качество сна, что значимо отличало их от пациентов 2-й группы. В целом в 1-й группе наблюдалось сочетание нескольких видов жалоб на нарушения сна пре-, интра- и постсомнического характера. Было установлено, что расстройства сна существенно влияют на течение мигрени. Ко-

морбидные психопатологические особенности у пациентов 1-й в группы проявлялись в виде реактивной и личностной тревожности, умеренной депрессии, изменений поведения, свойственных лекарственной зависимости. Эти особенности рассматриваются как ключевые факторы хронизации мигрени [15].

Одной из базовых психофизиологических характеристик, определяющих в том числе и течение различных нейрорегенных расстройств, являются индивидуальные биологические ритмы [17]. Выделение индивидуальных хронотипов может служить дополнительным инструментом для изучения особенностей течения хронических заболеваний, в частности имеющих пароксизмальный характер, например при мигрени. Вместе с тем одной из наиболее ярких моделей нарушения хронобиологических механизмов является инсомния. Проведенный нами анализ биологических ритмов показал, что лица с вечерним и слабо выраженным вечерним хронотипами имеют наибольшие изменения цикла «сон-бодрствование», недостаток сна, снижение его эффективности, что, в свою очередь, отягощает симптомы приступов мигрени, предопределяя их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму.

Типичным для возникновения приступов мигрени является их четкая связь с определенным временем суток [18]. По данным нашего исследования, имеется несколько ключевых моментов, определяющих тесную связь нарушений сна и приступов мигрени. Анализ данных дневников пациентов с мигренью, которые они вели в течение 12 мес, показал, что в 1-й группе наблюдалось четыре пика суточного распределения приступов. Значительная доля атак приходилась на ранние утренние и дневные часы. Клинические наблюдения показали, что 13,4% атак отмечались во время сна и ранним утром, пробуждая пациентов. J.D. Dexter и T.L. Riley [19] назвали этот феномен «мигренью сна». Традиционно данную закономерность принято связывать с инсомнией и недостаточностью ресторативной функции сна, соответственно, мигрень, возникающую строго в утренние часы, рассматривают как проявление специфического хронотипа.

Продемонстрирована и циркадуарная периодичность мигрени: наиболее высокая частота приступов в 1-й группе отмечалась во вторник и в середине недели (в четверг), а во 2-й группе – в выходные дни. Еженедельный паттерн учащения приступов в выходные дни описан в ряде клинических наблюдений как «мигрень выходного дня» [20–22], что подтверждается результатами нашего исследования.

Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует всего несколько исследований, оценивающих сезонное распределение приступов мигрени. Анализ дневников ГБ наших пациентов показал, что наибольшее количество приступов мигрени в 1-й группе отмечалось в

зимне-весенний период (февраль-апрель). Выявлена четкая сезонная тенденция к увеличению частоты приступов мигрени в июле-августе с последующим ее уменьшением с октября по январь. Во 2-й группе также регистрировалась статистически значимая тенденция к увеличению частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь, июль) и в конце осени (ноябрь). Подобное сезонное распределение приступов мигрени несколько отличается от данных других исследований, в которых наибольшее количество обращений пациентов с ГБ зарегистрировано весной и в начале лета (21 марта – 20 июня) [23]. Сезонное распределение приступов мигрени закономерно связывают с особенностями функционирования гипоталамических образований и действия эпифизарного гормона мелатонина. Предполагается, что более высокая чувствительность к солнечному свету в межприступный период в летние месяцы может объясняться подавлением секреции мелатонина. Напротив, зимой отмечается пролонгированная секреция мелатонина, что может оказывать позитивный биологический эффект в виде снижения частоты приступов мигрени [24].

Предпринятые в работе попытки определения предикторов десинхронизации биологических ритмов у пациентов с мигренью и нарушениями сна продемонстрировали значительные изменения физиологических ритмов. Выявлены не только качественные и количественные изменения закономерностей сна и бодрствования у пациентов 1-й группы, но и их влияние на тяжесть и течение мигрени. Таким образом, наше исследование позволило установить, что рассогласованность основных околосуточных биологических ритмов может приводить к их дальнейшей десинхронизации и снижению эндогенных защитно-адаптационных механизмов. Нарушение ритмогенных часов, главной функцией которых является упорядоченность фазовых соотношений составляющих биологических ритмов, вероятно, может являться предиктором перехода эпизодической формой мигрени в хроническую.

Заключение. Сосуществование расстройств сна и ГБ не только проявляется в «перекрытии» клинической манифестации, но и в значительной степени предопределяет их естественное течение и прогноз, т. е. трансформацию в хроническую форму. Высокая коморбидность с нарушениями сна способствует трансформации эпизодической мигрени в хроническую – персистирующее состояние, зачастую резистентное к современным методам лечения. В настоящее время не существует доказательных рекомендаций по ведению этих сложных пациентов. Крайне важно выявлять хронические формы мигрени у пациентов с инсомнией, поскольку коррекция нарушений сна является эффективной стратегией лечения и позволяет в большинстве случаев добиться перехода хронической ГБ в эпизодическую форму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):104. Epub 2016 Nov 14.
2. Табеева ГР. Хронобиология мигрени. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2010;110;4(1):104-12. [Tabeeva GR. Chronobiology of migraine.

Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2010;110;4(1):104-12. (In Russ.).
3. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):269-76. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832b2387.
4. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and

their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005;25(6):403-11. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00889.x
5. Engström M, Hagen K, Björk M, et al. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *J Headache Pain*. 2013 Aug 6;14:68. doi: 10.1186/1129-2377-14-68.

6. Paiva T, Batista A, Martins P, & Martins A. The Relationship Between Headaches and Sleep Disturbances. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 1995, 35(10), 590–596. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510590.x
7. Morgan I, Fransisco E, Bizu G. Sleep disturbances and quality of life in Sub-Saharan African migraineurs. *J Headache Pain*. 2015 Mar 4;16:18. doi: 10.1186/s10194-015-0504-x.
8. Hasler G, Byusse DJ, Gamma A, et al. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):521-9.
9. Carscadon MA. Evaluation of excessive daytime sleepiness. *Neurophysiol Clin*. 1993 Jan; 23(1):91-100.
10. Refinetti R. Circadian physiology. New York: Taylor and Francis; 2006.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
12. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014
13. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness–eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
14. Giglio LM, Magalhaes PV, Andrezza AC, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009 Nov; 118(1-3):161-5. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.018. Epub 2009 Feb 20.
15. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p.]
16. Полуэктов МГ. Мелатонин и нарушение цикла «сна–бодрствования». Справочник поликлинического врача. 2012;(3):1-4. [Poluektov MG. Melatonin and sleep–wake disorders. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012;(3):1-4. (In Russ.)].
17. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*. 2004;14(24):R1038-9. doi: 10.1016/j.cub.2004.11.039
18. Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelung S. 24-hour distribution of migraine. *Headache*. 2008 Jan;48(1):95-100. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00779.x.
19. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache*. 1975 Apr;15(1):51-62.
20. Torelli P, Cologno D, Manzoni GC. Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache*. 1999 Jun;39(6):398-408.
21. Osterman PO, Lundberg PO, Lundquist S, et al. Weekly periodicity of headache and the effect of changes in weather on headache. *Ups J Med Sci Suppl*. 1980;31:23-6. doi:10.1007/bf02184436
22. Torelli P, Cologno D, Manzoni GC. Weekend headache: a retrospective study in migraine without aura and episodic tension-type headache. *Headache*. 1999 Jan;39(1):11-20.
23. Brewerton TD, Mark SC. A study of the seasonal variation in migraine. *Headache*. 1990 Jul;30(8):511-3.
24. Claustrat B, Brun J, Chiquet C, et al. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia*. 2004 Feb;24(2):128-33.

Поступила 22.11.2018

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.

Труфанов А.Г., Юрин А.А., Буряк А.Б., Сандалов С.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В.
 ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
 194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

Визуализация железа по данным МР-изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ганглиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера и первое среди нозологических форм паркинсонизма. SWI (Susceptibility-weighted imaging), импульсная последовательность магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая *in vivo* оценивать степень депонирования железа в различных областях головного мозга, является потенциальной методикой ранней диагностики БП и изучения патогенеза ее осложнений.

Цель исследования – сравнение степени отложения железа в базальных ганглиях у пациентов со II и III стадиями БП и определение связи клинических показателей с выраженностью депонирования железа по данным SWI.

Пациенты и методы. Обследовано 24 пациента с БП II (n=12) и III (n=12) стадий по Хен–Яру. Всем больным выполняли МРТ головного мозга на МР-томографе Siemens TrioTim (3T) с применением импульсных последовательностей T1, T2, SWI и дальнейшей количественной оценкой депонирования железа (SPIN software). Накопление железа визуализируется как участок сниженной интенсивности сигнала на SWI, а его оценка с применением программы SPIN, соответственно, имеет меньшее количественное значение. Области интереса с обеих сторон являлись: зубчатое ядро мозжечка, черная субстанция, красное ядро, скорлупа, бледный шар, головка хвостатого ядра. Также в протокол обследования входили: тестирование по шкалам UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), MMSE (Mini-Mental State Examination), FAB (Frontal Assessment Battery), FOG (Freezing of Gait), GABS (Gait and Balance Scale), дневной сонливости Эворта, оценки качества жизни при БП, депрессии Бека и тест рисования часов.

Результаты и обсуждение. Были обнаружены следующие значимые ($p < 0,05$) корреляции между клинической картиной и степенью депонирования железа в исследованных областях у пациентов со II стадией БП: FOG – левое хвостатое ядро ($r = -0,94$); GABS – левое хвостатое ядро ($r = -0,94$); у больных с III стадией заболевания: UPDRS (full) – левое красное ядро ($r = -0,82$), правый бледный шар ($r = -0,80$), левая скорлупа ($r = -0,96$); UPDRS (2-й раздел) – левое красное ядро ($r = -0,77$), левый бледный шар ($r = -0,84$); UPDRS (3-й раздел) – правая скорлупа ($r = -0,85$), правый бледный шар ($r = -0,78$), левый бледный шар ($r = -0,92$); FOG – левый бледный шар ($r = -0,81$); GABS – левое красное ядро ($r = -0,96$), левая скорлупа ($r = -0,82$), правая скорлупа ($r = -0,89$), левый бледный шар ($r = -0,82$), правый бледный шар ($r = -0,85$), левое хвостатое ядро ($r = -0,82$), правое хвостатое ядро ($r = -0,89$); шкала депрессии Бека – правая черная субстанция ($r = -0,82$).

Заключение. Количественное измерение степени депонирования железа по данным SWI МРТ в структурах экстрапирамидной системы при БП позволяет получить дополнительное представление о происходящих в них патологических процессах.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона; изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости; депонирование железа; биомаркер; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Артем Геннадьевич Труфанов; trufanovart@gmail.com

Для ссылки: Труфанов АГ, Юрин АА, Буряк АБ и др. Визуализация железа по данным МР-изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ганглиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):30–36.

Susceptibility-weighted MR imaging (SWI) of basal ganglia iron deposition in the early and advanced stages of Parkinson's disease

Trufanov A.G., Yurin A.A., Buriak A.B., Sandalov S.A., Odnak M.M., Litvinenko I.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

2, Lesnoy Prospect, Vyborgsky District, Saint Petersburg 194044

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease and the first one among the nosological entities of parkinsonism. Susceptibility-weighted imaging (SWI), magnetic resonance imaging (MRI) pulse sequence, which allows the *in vivo* estimation of the values of iron deposition in different areas of the brain, is a potential technique for the early diagnosis of PD and for the study of the pathogenesis of its complications.

Objective: to compare the values of iron deposition in the basal ganglia in Stages II and III PD and to determine the relationship of clinical findings to the level of iron deposition according to the SWI findings.

Patients and methods. Twenty-four patients with Hoehn and Yahr Stages II (n=24) and III (n=12) PD were examined. All the patients underwent brain MRI on a Siemens TrioTim (3T) MRI scanner by using pulse sequences T1, T2, SWI and subsequently quantifying the iron dep-

osition (SPIN software). The accumulation of iron is visualized as an area of reduced signal intensity on SWI, and its estimation in accordance with the SPIN program has accordingly a smaller value. The regions of interest on both sides were the dentate nucleus, substantia nigra, red nucleus, putamen, globus pallidus, and head of the caudate nucleus. The examination protocol also included tests using the following scales: the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Batter (FAB), Freezing of Gait (FOG), Gait and Balance Scale (GABS), the Epworth Daytime Sleepiness Scale, the Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ), the Beck Depression Inventory, and the Clock-Drawing Test.

Results and discussion. The investigators found significant ($p < 0.05$) correlations between the clinical picture and the level of iron deposition in the regions of interest in patients with Stage II PD: FOG – left caudate nucleus ($r = -0.94$); GABS – left caudate nucleus ($r = -0.94$); and in patients with stage III of the disease: UPDRS (full) – left red nucleus ($r = -0.82$), right globus pallidus ($r = -0.80$), left putamen ($r = -0.96$); UPDRS (Section 2) – left red nucleus ($r = -0.77$), left globus pallidus ($r = -0.84$); UPDRS (Section 3) – right putamen ($r = -0.85$), right globus pallidus ($r = -0.78$), left globus pallidus ($r = -0.92$); FOG – left globus pallidus ($r = -0.81$); GABS – left red nucleus ($r = -0.96$), left putamen ($r = -0.82$), right putamen ($r = -0.89$), left globus pallidus ($r = -0.82$), right globus pallidus ($r = -0.85$), left caudate nucleus ($r = -0.82$), right caudate nucleus ($r = -0.89$); Beck Depression Inventory – right substantia nigra ($r = -0.82$).

Conclusion. SWI measurement of the values of iron deposition in the structures of the extrapyramidal system in PD provides an additional insight into the pathological processes occurring in them.

Keywords: Parkinson's disease; susceptibility-weighted images; iron deposition; biomarker; magnetic resonance imaging.

Contact: Artem Gennadevich Trufanov; trufanovart@gmail.com

For reference: Trufanov AG, Yurin AA, Buriak AB, et al. Susceptibility-weighted MR imaging (SWI) of basal ganglia iron deposition in the early and advanced stages of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):30–36.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-30-36

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера и первое среди нозологических форм паркинсонизма. Распространенность заболевания достигает 120–180 случаев на 100 тыс. населения, причем существует тенденция к увеличению этого показателя с возрастом. Так, среди лиц старше 60 лет БП страдают около 1%, а среди лиц старше 80 лет – уже 3% [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, в мире население старше 60 лет составляет 11%, по прогнозам, к 2050 г. эта цифра возрастет до 22%, соответственно, увеличивается и число людей, входящих в группу риска развития нейродегенеративных заболеваний [3]. В настоящее время диагностика БП основывается на клинической картине, однако к моменту развития первых двигательных симптомов около 60–70% дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (ЧС) уже утрачено, следовательно, потеряна большая часть клеток-мишеней, на которые можно воздействовать с помощью лекарственных средств. В связи с этим идет активный поиск методов, позволяющих диагностировать БП на ранних стадиях (в идеале – на доклинической стадии). Существующие методики, такие как позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позволяют непосредственно визуализировать потерю дофаминергических клеток, однако сопровождаются лучевой нагрузкой, имеют высокую стоимость, а также технически сложны и недоступны в России. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является неинвазивным и безопасным для пациента методом. Стандартные T1- и T2-импульсные последовательности дают возможность выявить у больных БП такие структурные изменения, как конвексительная атрофия корковых отделов долей мозга, незначительное расширение боковых желудочков, изменения сосудистого генеза (расширение периваскулярных пространств, лейкоареоз, лакунарные инфаркты) [4]. Однако эти изменения носят неспецифический характер и имеются у многих пожилых пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания.

Ведется поиск патогенетических процессов, обуславливающих нейродегенерацию при БП. Указывается роль генетических факторов и факторов среды, нарушения микробиоты кишечника и накопления железа в структурах экстрапирамидной системы [5–7]. Железо-опосредованный оксидативный стресс является одним из рассматриваемых механизмов, приводящих к нейровоспалению и нейродегенерации. В связи с этим становится актуальным поиск нейровизуализационного маркера накопления железа, который в перспективе позволит выявлять патологический процесс на ранних стадиях.

Аномальное отложение железа в базальных ганглиях при паркинсонизме было впервые описано J. Lhermitte и соавт. в 1924 г. [8]. В 80-х гг. прошлого века группой исследователей была выполнена МРТ пациентам с БП и обнаружено повышенное отложение железа в ЧС [9]. В современных работах представлены данные о повышении (примерно на 80%) накопления железа в ЧС на пораженной стороне у пациентов с БП по сравнению с таковым у здоровых лиц [10].

В последние десятилетия появляется все больше данных о применении новой импульсной последовательности высокого разрешения Susceptibility Weighted Imaging (SWI), которая впервые была подробно описана Е.М. Нааске и соавт. в 2004 г. [11]. В основе метода лежит возможность визуализировать ткани в зависимости от их магнитной восприимчивости путем объединения фазовых и амплитудных изображений под действием магнитного поля высокой напряженности. Таким образом, ткани, в которых содержатся вещества с парамагнитными свойствами, будут иметь заметно сниженный сигнал. К парамагнетикам относятся вещества, в состав которых входят железо, а также некоторые металлы из переходной группы (ионы меди, никеля, хрома, марганца) и группы лантанидов (гадолиний, диспрозий и др.) [12].

В большинстве исследований подтверждено, что с помощью протокола SWI можно оценить распределение железа в головном мозге [10, 11, 13–16], однако результаты, по-

Таблица 1. *Характеристика пациентов с БП*

Стадия по Хен—Яру	Возраст, годы, M±sd	Длительность заболевания, M±sd	Смешанная форма, n (%)	Акинетико-ригидная форма, n (%)	Дрожательная форма, n (%)
II	64,33±3,05	3,00±1,20	10 (83)	2 (17)	0 (0)
III	66,40±4,00	8,70±5,90	8 (66,7)	4 (33,2)	0 (0)

лученные при сравнении больных БП со здоровыми лицами, у разных авторов расходятся. Таким образом, в настоящее время имеется некоторое количество исследований с использованием SWI при БП, однако они носят противоречивый характер.

Цель настоящей работы — сравнение степени накопления железа в базальных ганглиях у пациентов с БП II и III стадий и определение связи клинических показателей с выраженностью депонирования железа по данным SWI.

Пациенты и методы. Обследовано 24 пациента с различной длительностью БП, у 12 из которых была II стадия и еще у 12 — III стадия. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При обследовании пациентов использовали следующие шкалы: унифицированную шкалу оценки БП (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарею лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), шкалу застываний (Freezing of Gait, FOG), шкалу ходьбы и равновесия (Gait and Balance Scale, GABS), шкалу дневной сонливости Эпворта, шкалу оценки качества жизни при БП, шкалу депрессии Бека, а также тест рисования часов.

Пациентам выполняли высокопольную МРТ головного мозга на томографе Siemens TrioTim с напряженностью магнитного поля 3Т. Кроме нативных импульсных последовательностей, всем пациентам проводили сканирование головного мозга с помощью протокола SWI. Параметры протокола SWI: TR (ms): 28; TE (ms): 20; flip angle: 15; slice thickness (mm): 1; voxel size (mm): 0,71875 x 0,71875; number of slices: 88.

Количественную оценку степени депонирования железа осуществляли ручным методом с использованием программного обеспечения SPIN software, (Magnetic Resonance Innovations Inc., США), в следующих регионах с обеих сторон: зубчатое ядро мозжечка, ЧС, красное ядро, скорлупа, бледный шар, головка хвостатого ядра (рис. 1). Накопление железа визуализируется как участок сниженной интенсивности сигнала на SWI, а его оценка с применением программы SPIN, соответственно, имеет меньшее количественное значение. При последующей статистической обработке учитывали данные, полученные в SPIN.

После получения переменных проводили статистическую обработку в среде Statistica 12 (StatSoft, США). Для выявления значимых различий применяли непараметрический тест Манна—Уитни, для выявления корреляционных

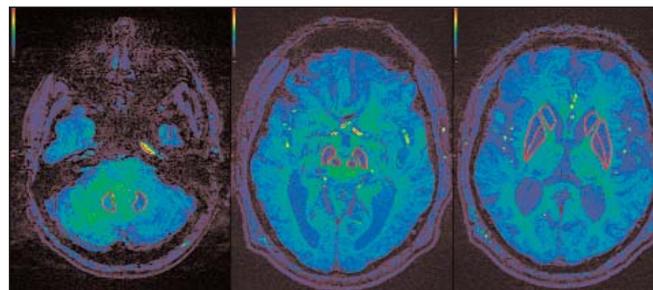


Рис. 1. *Области измерения степени депонирования железа в режиме цветного картирования¹*

Таблица 2. *Некоторые клинические показатели у пациентов с БП II и III стадий (M [LQ; UQ])*

Показатель	II стадия	III стадия	p
UPDRS	22 [20; 26]	59 [50; 71]	0,010
GABS	3 [2; 3]	15 [12; 22]	0,010
UPDRS-2 (способность вести повседневную деятельность)	6 [1; 8]	14 [13; 16]	0,022
UPDRS-3 (оценка моторных функций)	16 [15; 16]	31 [29; 44]	0,008

связей — критерий Спирмена. При проведении корреляционного анализа каждый из клинических критериев всех обследованных подвергался статистическому анализу на возможность наличия корреляционных связей со степенью накопления железа в областях интереса.

Результаты. Выявление значимых различий клинической картины и степени накопления железа в базальных ганглиях. При проведении стандартного непараметрического теста Манна—Уитни оказалось, что группы пациентов различаются между собой только клинической картиной (табл. 2). При этом различий в степени депонирования железа в проекции исследуемых зон не выявлено.

Пример значительных различий в степени контрастности базальных ганглиев в пределах одной стадии приведен на рис. 2, областью интереса служили ЧС и красные ядра.

Общая картина взаимосвязи клинических тестов и различной степени накопления железа в базальных ганглиях у пациентов с БП II и III стадий. На рис. 3 представлены суммарные матрицы корреляции клинической картины и различных степеней накопления железа в базальных ганглиях при II и III стадиях БП.

Длительность болезни и UPDRS. У пациентов со II стадией БП не обнаружено значимых корреляций со степенью накопления железа и длительностью заболевания, а также с

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: npr.ima-press.net

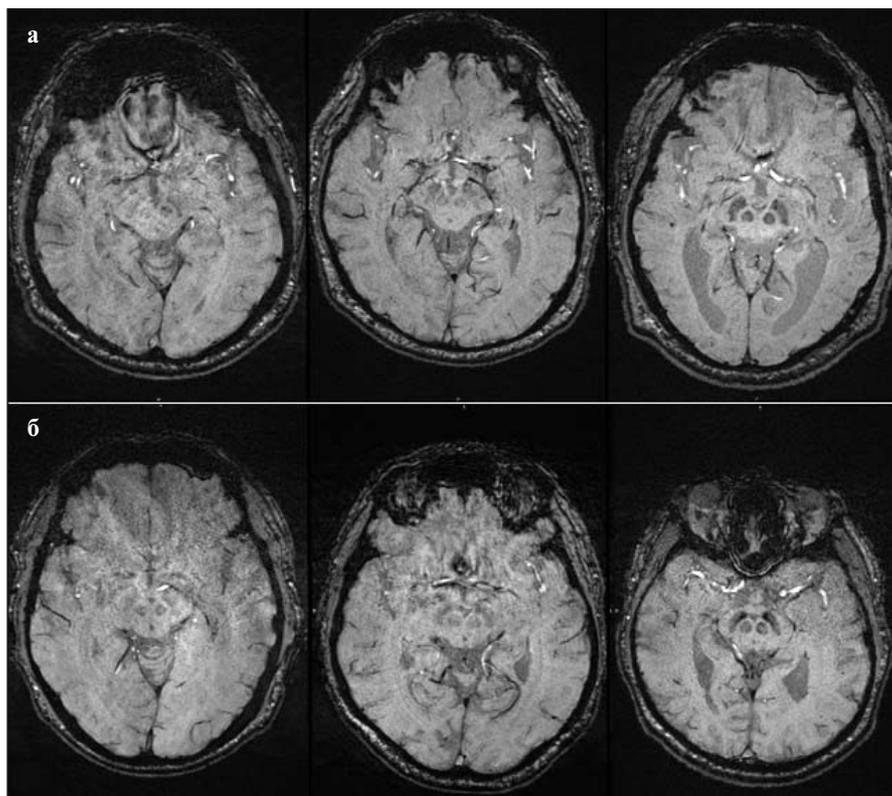


Рис. 2. Различия в контрастности ЧС и красных ядер у разных пациентов с БП II (а) и III (б) стадий

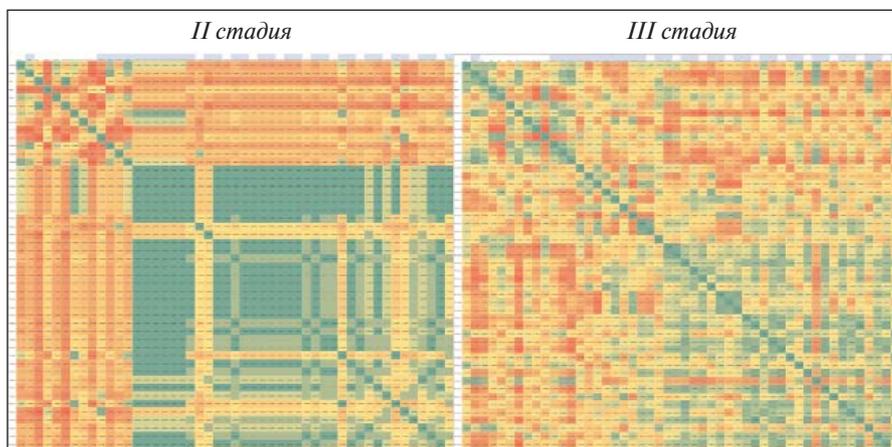


Рис. 3. Матрицы корреляции исследуемых параметров у пациентов с БП II и III стадий

суммой баллов по UPDRS. Также у больных этой группы отсутствовали связи с отдельными разделами UPDRS.

В то же время у пациентов с III стадией БП были выявлены достоверные корреляции с общей суммой баллов как по UPDRS в целом, так и по 2-му и 3-му ее разделам (табл. 3).

Шкалы FOG и GABS. При оценке наличия возможных связей со шкалой застываний FOG удалось выявить сильную отрицательную зависимость с содержанием железа в программе SPIN в левом хвостатом ядре у пациентов со II стадией БП (табл. 4). В то же время у пациентов с III стадией значимой становится корреляция депонирования

металла в области левого бледного шара (см. табл. 4).

При проведении аналогичного анализа со шкалой ходьбы и равновесия (GABS) удалось обнаружить единственную значимую сильную отрицательную связь со средней концентрацией железа у пациентов со II стадией БП, что полностью совпало с данными шкалы FOG (табл. 5). Вместе с тем у пациентов с III стадией отмечалось вовлечение практически всех базальных ганглиев в патогенез застываний (см. табл. 5).

Шкалы дневной сонливости Эпворта и качества жизни при БП. Статистически значимых корреляционных взаимодействий этих шкал со степенью накопления железа в базальных ганглиях не получено.

Шкала депрессии Бека. При проведении статического анализа единственной структурой, показавшей значимые результаты по этой шкале, явилась средняя концентрация железа в правой ЧС (табл. 6).

Тест рисования часов. Статистически значимых корреляций степени накопления железа в базальных ганглиях с этой шкалой не установлено.

Обсуждение. Данные литературы о визуализации накопления железа при БП носят противоречивый характер. В целом большинство исследователей обнаруживают повышенное отложение железа в ЧС при БП [9, 10, 13–15], однако различия его накопления в других областях головного мозга пока неясны. Кроме того, не всегда выявляется корреляция между содержанием железа и продолжительностью заболевания, его стадией, ранним или поздним началом [13–15].

При индивидуальном анализе результатов мы отметили крайне варибельную визуальную картину накопления металла в базальных ганглиях — от выраженного контрастирования до практического полного его отсутствия. В то же время БП — клинически многообразное заболевание, характеризующееся развитием специфических осложнений у отдельных пациентов. Поэтому в нашей работе, помимо основных клинических параметров, анализировались нарушения ходьбы, депрессия, расстройства сна и когнитивная дисфункция. Этим объясняется отличие полученных нами результатов от данных других авторов, анализировавших степень накопления железа в зависимости от оценки по UPDRS, раннего или позднего начала, длительности заболевания [17–19].

Статистический анализ данных нашего исследования позволил выявить накопление железа в отдельных структу-

Таблица 3. Корреляция зон интереса с суммарным баллом по шкале UPDRS и ее 2-му и 3-му разделам у пациентов с III стадией БП (M [LQ; UQ])

Область интереса	UPDRS, баллы	Степень депонирования железа, отн. ед.	r
Левое красное ядро, сред.	59,00 [50,00; 71,00]	224,87 [204,80; 229,60]	-0,78
Левое красное ядро, мин.	59,00 [50,00; 71,00]	183,23 [147,39; 195,44]	-0,82
Правый бледный шар, сред.	59,00 [50,00; 71,00]	191,19 [181,76; 221,34]	-0,80
Левая скорлупа, мин.	59,00 [50,00; 71,00]	132,87 [85,34; 160,81]	-0,96
UPDRS-2			
Левое красное ядро, мин.	14,00 [13,00; 16,00]	183,23 [147,39; 195,44]	-0,77
Левый бледный шар, макс.	14,00 [13,00; 16,00]	259,68 [255,92; 263,97]	-0,84
UPDRS-3			
Правая скорлупа, мин.	31,00 [29,00; 44,00]	140,74 [98,53; 158,29]	-0,85
Правая скорлупа, сред.	31,00 [29,00; 44,00]	195,99 [181,28; 213,84]	-0,78
Правый бледный шар, сред.	31,00 [29,00; 44,00]	191,19 [181,76; 221,34]	-0,78
Левый бледный шар, макс.	31,00 [29,00; 44,00]	259,68 [255,92; 263,97]	-0,92

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: сред. – среднее значение накопления; макс. – максимальное значение накопления; мин. – минимальное значение накопления ($p < 0,05$).

Таблица 4. Корреляция зон интереса с баллами по шкале FOG у пациентов со II и III стадиями БП (M [LQ; UQ])

Область интереса	FOG, баллы	Степень депонирования железа, отн. ед.	r
II стадия			
Левое хвостатое ядро, сред.	2,00 [1,00; 2,00]	213,93 [165,04; 221,88]	-0,94
III стадия			
Левый бледный шар, макс.	4,00 [4,00; 15,00]	259,68 [255,92; 263,97]	-0,81

рах экстрапирамидной системы в первую очередь в зависимости от развития осложнений заболевания и в меньшей степени – от оценки по UPDRS, а также отсутствие корреляций со стадией и общей длительностью болезни.

При сравнительном анализе содержания железа в исследуемых областях не получено значимых различий у пациентов со II и III стадиями БП. Расхождения с некоторыми зарубежными исследованиями [13, 17, 18] можно объяснить наличием в них группы сравнения в виде здоровых лиц, в то время как при сопоставлении пациентов с разными стадиями БП также были получены разнонаправленные результаты [13, 14].

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить максимально заинтересованные компоненты системы базальных ганглиев при той или иной клинической картине на ранней и развернутой стадиях БП. У пациентов со II стадией БП полностью отсутствовала связь как с суммарным баллом по шкале UPDRS, так и с показателями по ее разделам.

При III стадии БП отмечена зависимость между накоплением железа в красном ядре, бледном шаре и скорлупе с UPDRS в целом, а также со 2-м и 3-м ее разделами, т. е. со способностью вести повседневную деятельность и нарушением моторных функций.

При исследовании когнитивных шкал не получено статистически значимых корреляций со степенью депонирования железа в базальных ганглиях. Это можно объяснить тем, что нарушения когнитивных функций при БП возникают в первую очередь вследствие атрофии коры головного мозга и не связаны с поражением nigrostriarной системы.

Оценка по шкале застываний при II стадии БП коррелировала только с хвостатым ядром. Стоит отметить, что застывания у пациентов со II стадией БП – не обязательное осложнение, вызванное атрофией лобных долей головного мозга, а леводопа-зависимое, т. е. они могут возникать в off-периоде и исчезать после приема очередной дозы препарата. Таким образом, возможно, именно избыточное накопление железа в хвостатом ядре может обуславливать появление леводопа-зависимых застываний на ранних стадиях БП.

У пациентов с III стадией БП более значимым становится накопление железа в области левого бледного шара. Однако это также единственная корреляция со шкалой FOG.

В отличие от шкалы FOG, при оценке шкалы GABS наблюдалось значительно большее вовлечение системы базальных ганглиев в патогенез застываний. В наших преды-

Таблица 5. Корреляция зон интереса с баллами по GABS у пациентов со II и III стадиями БП (M [LQ; UQ])

Область интереса	GABS, баллы	Степень депонирования железа, отн. ед.	r
II стадия			
Левое хвостатое ядро, сред.	3,00 [2,00; 3,00]	213,93 [165,04; 221,88]	-0,94
III стадия			
Левое красное ядро, сред.	15,00 [12,00; 22,00]	224,87 [204,80; 229,60]	-0,78
Левое красное ядро, мин.	15,00 [12,00; 22,00]	183,23 [147,39; 195,44]	-0,96
Левая скорлупа, мин.	15,00 [12,00; 22,00]	132,87 [85,34; 160,81]	-0,82
Правая скорлупа, мин.	15,00 [12,00; 22,00]	140,74 [98,53; 158,29]	-0,89
Левый бледный шар, макс.	15,00 [12,00; 22,00]	259,68 [255,92; 263,97]	-0,82
Правый бледный шар, сред.	15,00 [12,00; 22,00]	191,19 [181,76; 221,34]	-0,85
Левое хвостатое ядро, мин.	15,00 [12,00; 22,00]	152,76 [119,62; 158,35]	-0,82
Правое хвостатое ядро, макс.	15,00 [12,00; 22,00]	244,78 [241,74; 268,78]	-0,89

Таблица 6. Корреляция зон интереса с баллами по шкале депрессии Бека у пациентов с III стадией БП (M [LQ; UQ])

Область интереса	Шкала Бека	Степень депонирования железа, отн. ед.	r
Правая ЧС, сред.	16,00 [7,00; 23,00]	227,8120 [211,57; 231,0580]	-0,82

дущих работах, посвященных нарушениям ходьбы высшего уровня, подчеркивалась большая чувствительность GABS при изучении моторных нарушений при БП [20].

У пациентов со II стадией единственной областью интереса, участвующей в патогенезе застываний, оказалось левое хвостатое ядро, а точнее – средняя концентрация отложения в нем железа. Эти данные полностью совпали с полученными ранее результатами анализа по шкале FOG.

На развернутой стадии БП в формировании нарушений ходьбы высшего уровня становится значимым депонирование железа в области красных ядер, скорлупы, бледных шаров и хвостатых ядер, т. е. по мере прогрессирования моторных осложнений наблюдается отложение соединений высокоактивного трехвалентного железа во всей системе базальных ганглиев, что выражается в значительном ухудшении клинической картины заболевания.

Единственным тестом, имеющим связь с ЧС, оказалась шкала депрессии Бека. Данную достоверную корреляцию можно объяснить нарушением синтеза дофамина, ко-

торый принимает активное участие в обеспечении не только моторных, но и психических функций (мезолимбическая система) [21].

Отсутствие значимых корреляций со шкалами дневной сонливости Эпворта и тестом рисования часов может быть обусловлено преимущественно корковой локализацией патологического процесса, влияющего на выполнение данных тестов, поэтому, вероятно, накопление железа в базальных ганглиях имеет минимальное значение в таких случаях.

Заключение. Итак, количественное измерение степени депонирования железа в компонентах экстрапирамидной системы позволяет получить более точное и расширенное представление о патологических процессах в базальных ганглиях. Кроме того, по мере появления новых сведений о характере и динамике накопления железа в структурах экстрапирамидной системы станет возможным прогнозировать характер течения заболевания и развитие осложнений, в первую очередь нарушений ходьбы и депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 384 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezni' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 384 p.]
2. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996 May; 14(2):317-35.
3. Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol 2000.* 2016 Oct;72(1):13-8. doi: 10.1111/prd.12126.
4. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Труфанов АГ. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма (Учебное пособие). Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2012. 75 с. [Litvinenko IV, Odinak MM, Trufanov AG. *Bolezni' Parkinsona i sindromy parkinsonizma (Uchebnoe posobie)* [Parkinson's disease and parkinsonism syndromes (Textbook)]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2012. 75 p.]
5. Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Генетическая основа болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):96-100. [Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. The genetic basis of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1): 96-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-96-100
6. Рыбкина ВЛ, Азизова ТВ. Факторы риска развития болезни Паркинсона. Неврологи-

- ческий журнал. 2017;22(6):287-94. [Rybkina VL, Azizova TV. Risk factors for Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(6):287-94. (In Russ.)].
7. Милыхина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;22(6):280-6. [Milyukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. The role of gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(6):280-6. (In Russ.)].
8. Lhermitte J, Kraus WM, McAlpine D. On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in Parkinsonism with special reference to its localization. *J Neurol Psychopathol*. 1924 Nov;5(19):195-208.
9. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, et al. Study of movement disorders and brain iron by MR. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):365-79.
10. Wang Z, Luo XG, Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Transl Neurodegener*. 2016 Oct 7;5:17. eCollection 2016.
11. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004 Sep;52(3):612-8.
12. Пронин ИН, Туркин АМ, Долгушин МБ и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии. Медицинская визуализация. 2011;(3):75-84. [Pronin IN, Turkin AM, Dolgushin MB, et al. Tissue contrast due to magnetic susceptibility: application in neuroradiology. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2011;(3):75-84. (In Russ.)].
13. Zhang W, Sun SG, Jiang YH, et al. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci Bull*. 2009 Dec;25(6):353-60.
14. Wu SF, Zhu ZF, Kong Y, et al. Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(18):2605-8.
15. Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res*. 2010 May 12;1330:124-30.
16. Li DTH, Hui ES, Chan Q, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *Neuroimage Clin*. 2018 Jul 27;20:365-373. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.028. eCollection 2018.
17. Dashtipour K, Liu M, Kani C, et al. Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:324843. doi: 10.1155/2015/324843. Epub 2015 Apr 5.
18. Martin-Bastida A, Lao-Kaim NP, Loane C, et al. Motor associations of iron accumulation in deep grey matter nuclei in Parkinson's disease: a cross-sectional study of iron-related magnetic resonance imaging susceptibility. *Eur J Neurol*. 2017 Feb;24(2):357-365. doi: 10.1111/ene.13208. Epub 2016 Dec 16.
19. Wang JY, Zhuang QQ, Zhu LB, et al. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Sci Rep*. 2016 Nov 9;6:36669. doi: 10.1038/srep36669.
20. Труфанов АГ. Атрофические изменения коры головного мозга при болезни Паркинсона, осложненной нарушениями ходьбы высшего уровня, возможности их прогнозирования с помощью МР-морфометрии. Лучевая диагностика и терапия. 2013;4(4):35-41. [Trufanov AG. Atrophic changes in the cerebral cortex in Parkinson's disease, complicated by higher-level walking disorders, the possibility of their prediction using MR-morphometry. *Luhevaya diagnostika i terapiya*. 2013;4(4):35-41. (In Russ.)].
21. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Могиляная ВИ. Боль и депрессия при болезни Паркинсона: новые терапевтические возможности прамипексола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(11):36-8. [Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI. Pain and depression in Parkinson's disease: new therapeutic possibilities of pramipexol. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(11):36-8. (In Russ.)].

Поступила 22.11.2018

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.

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

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA)

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE, программы ВОЗ MONICA-psycho-social в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка мужчин в возрасте 45–64 лет ($n=781$). Все участники исследования заполняли шкалу депрессии программы ВОЗ MONICA-psycho-social. Было проведено генотипирование полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* по опубликованным методикам в рамках бюджетной темы. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 составила 36,3%: у 13,5% обследованных был высокий уровень депрессии (ВД) и у 22,8% – средний (СД). Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс (ОШ) возникновения ВД был выше в 3,86 раза у носителей генотипа Т/С, чем у носителей генотипа С/С, у которых, напротив, депрессии не было; также ОШ возникновения ВД был в 3,28 раза выше у носителей генотипа Т/С, в то время как СД чаще наблюдался у носителей гомозиготного генотипа С/С. У носителей аллеля Т гена *DRD2* ОШ возникновения ВД был выше в 2,63 раза, чем у носителей аллеля С, которые в большинстве случаев депрессией не страдали.

Заключение. Установлена достоверная связь между носительством гена *Taq1A* (аллель Т) и депрессией у мужчин 45–64 лет.

Ключевые слова: депрессия; популяция; мужчины; полиморфизм гена *DRD2/ANKK1 Taq1A*.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):37–41.

Association of *DRD2/ANKK1 Taq1A* polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs)

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

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ²Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk, Russia

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

Objective: to study the association of *DRD2/ANKK1 Taq1A* polymorphism with depression in an open 45–64-year-old male population from Novosibirsk.

Patients and methods. A representative sample of an open 45–64-year-old male population ($n=781$) was surveyed within Screening IV of the international HAPIEE program and the WHO MONICA-psycho-social program in 2003–2005. All the study participants filled out the WHO MONICA-psycho-social Program Depression Scale. The *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* polymorphism was genotyped using the published methods within the budgeting topic.

The Pearson's chi-square (χ^2) test was applied to test the statistical significance of differences between the groups. Significance in all types of analysis was taken at $p \leq 0.05$.

Results and discussion. The prevalence of depression in the open 45–64-year-old male population was 36.3%: 13.5% of the examinees had severe depression (SD) and 22.8% had moderate depression (MD). A comparative intergroup analysis showed that the odds ratio (OR) for the incidence of SD was 3.86 times higher in the T/C genotype carriers than in the C/C genotype ones, who, on the contrary, had no depression; the OR for the incidence of SD was also 3.28 times higher in the T/C genotype carriers, while MD was more common in the homozygous C/C genotype carriers. The OR for the incidence of SD was 2.63 times higher in the *DRD2 T* allele carriers than in the C allele carriers who did not suffer from depression in most cases.

Conclusion. A significant association was established between the carriage of *Taq1A* (T allele) and depression in 45–64-year-old males.

Keywords: depression; population; males; DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):37–41.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41

Согласно оценкам разных авторов, вклад наследственности в развитие депрессии составляет от 35 до 40%, в связи с этим идет активный поиск специфичных локусов [1]. В ряде исследований уже были проанализированы гены рецепторов к дофамину и их ассоциация с биполярным расстройством, депрессией или депрессивной симптоматикой [2]. С начала 90-х годов XX столетия активно изучаются полиморфизмы гена DRD2, при этом большое внимание уделяется полиморфизму Taq1A (C32806T), замещению C>T; Taq1A или аллель A1 (T), который уже давно связывают с низкой плотностью дофамина и ниже среднего уровня метаболизмом глюкозы в мозге человека [4–6]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировали, что этот аллель A1 ассоциирован с низкой плотностью рецепторов к дофамину [7]. Однако в недавних работах показано, что полиморфизм Taq1A находится рядом с геном DRD2, в пределах гена протеинкиназы PKK2 (ANKK1), поэтому современное обозначение локуса – DRD2/ANKK1 Taq1A. Считается, что этот полиморфизм является функциональным и вызывает замещение аминокислоты (Glu713Lys) в структуре фермента киназы, что может влиять на специфику связывания им субстрата и изменять дофаминергическую нейромедиацию [8].

В исследовании J.A. Stapleton и соавт. [9] было установлено, что лица, имеющие вариантный аллель Taq1A (аллель T) и депрессию в анамнезе, скорее всего, испытывают особые трудности при попытке бросить курить и им может потребоваться дополнительное лечение депрессии, отличное от стандартных доз никотиновой замены. Это открытие может объяснить предыдущие противоречивые результаты, полученные для Taq1A, и прекращение курения в исследованиях, в которых наличие депрессии не рассматривалось, а также понять основную связь между депрессией и курением. В то же время M. Elovainio и соавт. [10] полагают, что полиморфизм Taq1A умеренно влияет на стрессовые жизненные события и депрессивную симптоматику.

Цель настоящего исследования – изучение связи полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497) с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [11] и программы ВОЗ MONICA-psychosocial [12] в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка мужчин 45–64 лет, проживающих в Октябрьском районе Новосибирска (n=781, средний возраст – 56,48±0,2 года).

Все участники исследования самостоятельно заполняли опросник по депрессии, который был предложен и опробован в программе ВОЗ MONICA-psychosocial. Выделяли высокий (ВД), средний (СД) и низкий (НД) уровень депрессии [12].

В рамках бюджетной темы из обследованной выборки методом случайных чисел было выбрано 156 мужчин, у которых было проведено генотипирование полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497) по опубликованным методикам [13] в лаборатории молекулярно-генетических исследований.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [14]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [15]. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 составила 36,3% (ВД – 13,5% и СД – 22,8%). Наиболее часто выявляемым полиморфизмом rs1800497 был гомозиготный генотип C/C (73,1%), наименее распространенным – T/T (1,3%), аллель C встречался в большем числе случаев (85,9%), чем аллель T (14,1%; табл. 1).

У лиц с гетерозиготным генотипом T/C чаще встречался ВД (48,4%), чем СД (21,6%); у 79,5% лиц с гомозиготным генотипом C/C депрессии не было ($\chi^2=11,347$; $df=4$; $p=0,023$). Аллель T гена DRD2 был более распространен у мужчин с ВД (24,2%), аллель C – у лиц без депрессии (89,2%; $\chi^2=6,822$; $df=2$; $p=0,033$; табл. 2).

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800497 гена DRD2/ANKK1 в популяции мужчин 45–64 лет

Показатель	Частота, n (%)
Генотип:	
T/T	2 (1,3)
T/C	40 (25,6)
C/C	114 (73,1)
Аллель:	
T	44 (14,1)
C	268 (85,9)

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга: $\chi^2=0,5$; аллель C – частота=0,86; аллель T – частота=0,14

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс (ОШ) возникновения ВД был выше у носителей генотипа T/C (48,4%), чем у носителей генотипа C/C, у которых чаще депрессии не было (80,5%; ОШ 3,86; 95% доверительный интервал, ДИ 1,599–9,321; $\chi^2=9,623$; $df=1$; $p=0,002$); также у носителей генотипа T/C ОШ возникновения ВД был выше (48,4%), чем развития СД, в отличие от носителей гомозиготного генотипа C/C (77,8%; ОШ=3,281; 95% ДИ 1,142–9,462; $p<0,038$; $\chi^2=5,058$; $df=1$;

Таблица 2. Распределение частоты генотипов гена *DRD2/ANKK1* в открытой популяции мужчин 45–64 лет с разным уровнем депрессии, n (%)

Показатель	НД	СД	ВД
Генотип:			
T/T	1 (1,1)	1 (2,7)	0
T/C	17 (19,3)	8 (21,6)	15 (48,4)
C/C	70 (79,5)	28 (75,7)	16 (51,6)
$\chi^2=11,347$; $df=4$; $p=0,023$			
Аллель:			
T	19 (10,8)	10 (13,5)	15 (24,2)
C	157 (89,2)	64 (86,5)	47 (75,8)
$\chi^2=6,822$; $df=2$; $p=0,033$			

Таблица 3. Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у мужчин 45–64 лет с различными полиморфизмами гена *DRD2/ANKK1*

Показатель	ВД		Нет депрессии	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/C	15	48,4	17	19,5
Носители генотипа C/C	16	51,6	70	80,5
$\chi^2=9,623$; $df=1$; $p=0,002$				
Двусторонний тест Фишера	0,004			
ОШ	3,86			
95% ДИ	1,599–9,321			
Показатель	ВД		СД	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/C	15	48,4	8	22,2
Носители генотипа C/C	16	51,6	28	77,8
$\chi^2=5,058$; $df=1$; $p=0,025$				
Двусторонний тест Фишера	0,038			
ОШ	3,281			
95% ДИ	1,142–9,462			
Показатель	ВД		Нет депрессии	
	n	%	n	%
Носители аллеля T	15	24,2	19	10,8
Носители аллеля C	47	75,8	157	89,2
$\chi^2=6,721$; $df=1$; $p=0,01$				
Двусторонний тест Фишера	0,019			
ОШ	2,637			
95 % ДИ	1,244–5,590			

$p=0,025$). У мужчин, носителей аллеля T гена *DRD2*, ОШ возникновения ВД был выше (24,2%), чем у носителей аллеля C, которые чаще депрессией не страдали (89,2%;

сутствием обычных ощущений удовлетворения в результате нарушения «каскада вознаграждения мозга» из-за уменьшения количества дофаминовых рецепторов, приводящего

2,637; 95% ДИ 1,244–5,590; $\chi^2=6,721$; $df=1$; $p=0,01$; табл. 3).

Обсуждение. Дофаминергическая система представляет собой своеобразный индикатор психопатологии или, напротив, психического благополучия и является неотъемлемой частью мотивации, обучения и обработки вознаграждения. Из ряда генов дофаминового рецептора (DR) ген D₂-рецептора дофамина (*DRD2*) является одним из наиболее полно изученных; аномалии в гене *DRD2* приводят к синдрому дефицита вознаграждения [8]. Синдром дефицита вознаграждения характеризуется от-

к недостаточному связыванию и снижению уровня внеклеточного дофамина, что влияет на настроение и тягу к поиску новизны [16]. В дополнение к наркомании, патологическим азартным играм и другим видам поведения, направленным на получение вознаграждения, *DRD2* также ассоциирован с депрессией [17], что и побудило нас к поиску такой связи, тем более что в обследованной нами популяции мужчин 45–64 лет уровень депрессии был крайне высок. Наиболее широко изученным однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) является полиморфизм гена *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* [3]. В некоторых исследованиях было показано, что у индивидов с минорным аллелем *Taq1A* (аллель *T*) отмечается пониженное связывание *DRD2* в полосатом теле по сравнению с субъектами без аллеля *A1* [4]. Предполагается, что он косвенно участвует в экспрессии *DRD2* или взаимодействует с другим ОНП гена *DRD2* [5]. Как и в случае других мутаций *DRD2*, у носителей аллеля *A1* наблюдается меньшая плотность рецепторов по сравнению с лицами, не имеющими такого аллеля [7], что и объясняет существующие функциональные различия у носителей аллеля *A1*, и связанная с ним психопатология, такая как депрессия у мужчин [18] и повышенный риск расстройств настроения [19, 20].

В изученной нами популяции гомозиготные носители аллеля *A1 (T)* не были широко представлены, однако наличие аллеля *A1 (T)* у гетерозиготных мужчин чаще сопровождалось депрессией по сравнению с носителями двух аллелей *C*. Проведенный сравнительный анализ показал, что ОШ возникновения ВД у гетерозиготных носителей *T/C* был

почти в 4 раза выше, чем у гомозиготных носителей *C/C*, у которых чаще депрессии не было; также у носителей генотипа *T/C* ОШ возникновения ВД оказалось более чем в 3 раза выше, в отличие от носителей гомозиготного генотипа *C/C*, у которых чаще был СД. Также носители аллеля *T* гена *DRD2* имели в 2,6 раза больший ОШ возникновения высокого уровня депрессии, чем носители аллеля *C*, у которых депрессии чаще не выявлялось.

Заключение.

1. Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 лет составила 36,3% (ВД – 13,5% и СД – 22,8%).

2. У лиц с гетерозиготным генотипом *T/C* ВД встречался чаще (48,4%), чем СД (21,6%); не было депрессии у 79,5% лиц с гомозиготным генотипом *C/C*. Аллель *T* был более распространен у мужчин с ВД (24,2%), аллель *C* – у лиц без депрессии (89,2%).

3. ОШ развития большой депрессии оказался в 3,86 раза выше у носителей генотипа *T/C*, чем у носителей генотипа *C/C*, у которых чаще депрессии не наблюдалось; также ОШ возникновения ВД было в 3,2 раза выше у носителей генотипа *T/C* по сравнению с носителями генотипа *C/C*, у которых чаще был СД.

4. У носителей аллеля *T* ОШ возникновения ВД был в 2,6 раза выше, чем у носителей аллеля *C*.

*Работа выполнена в рамках бюджетной темы
ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):342-58. doi: 10.1038/sj.mp.4000998
2. Morley KI, Hall WD, Carter L. Genetic screening for susceptibility to depression: can we and should we? *Aust N Z J Psychiatry*. 2004 Jan-Feb;38(1-2):73-80. doi: 10.1111/j.1440-1614.2004.01300.x
3. Anderson MR, Miller L, Wickramaratne P, et al. Genetic Correlates of Spirituality/Religion and Depression: A Study in Offspring and Grandchildren at High and Low Familial Risk for Depression. *Spiritual Clin Pract (Wash D C)*. 2017 Mar;4(1):43-63. doi: 10.1037/scp0000125.
4. Eisenstein SA, Bogdan R, Love-Gregory L, et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by *DRD2/ANKK1 Taq1A* allele status. *Synapse*. 2016 Oct;70(10):418-31. doi: 10.1002/syn.21916. Epub 2016 Jun 17.
5. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Jan 1;116B(1):103-25. doi: 10.1002/ajmg.b.10005
6. Gluskin BS, Mickey BJ. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 1;6:e747. doi: 10.1038/tp.2016.22.
7. Nemoda Z, Szekely A, Sasvari-Szekely M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Aug;35(8):1665-86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.04.002. Epub 2011 Apr 15.
8. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, et al. *DRD2/ANKK1 Taq1A* polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;16(9):2095-101. doi: 10.1017/S146114571300045X. Epub 2013 May 20.
9. Stapleton JA, Sutherland G, O'Gara C, et al. Association between *DRD2/ANKK1 Taq1A* genotypes, depression and smoking cessation with nicotine replacement therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Aug;21(8):447-53. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182347473a.
10. Elovainio M, Jokela M, Kivimäki M, et al. Genetic Variants in the *DRD2* Gene Moderate the Relationship Between Stressful Life Events and Depressive Symptoms in Adults: Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med*. 2007 Jun;69(5):391-5. doi: 10.1097/psy.0b013e31806bf365
11. UCL department of epidemiology and public health central and eastern europe research group HAPIEE Study. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
12. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
13. Hirvonen M, Laakso A, Nagren K, et al. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (*DRD2*) gene affects striatal *DRD2* availability in vivo. *Mol Psychiatry*. 2004 Dec;9(12):1060-1. doi: 10.1038/sj.mp.4001561
14. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮП; 2015. 608 с. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskussivo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostei* [SPSS: the art of information processing. The analysis of statistical data and hidden patterns restore]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p.]
15. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Nov;150(5):898-899. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009.
16. Blum K, Kozlowski GP. Ethanol and neuro-modulator interactions: a cascade model of reward. In: Ollat H, Parvez S, Parvez H, editors. *Alcohol and Behavior*. Utrecht: VSP Press; 1990. P. 131-49.
17. Whitmer AJ, Gotlib IH. Depressive rumination and the C957T polymorphism of the *DRD2* gene. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012 Dec;12(4):741-7. doi: 10.3758/s13415-012-0112-z.

18. Roetker NS, Yonker JA, Lee C, et al. Multigene interactions and the prediction of depression in the Wisconsin Longitudinal Study. *BMJ Open*. 2012 Jul 2;2(4). pii: e000944. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000944. Print 2012.
19. Zhang W, Cao Y, Wang M, et al. The dopamine D2 receptor polymorphism (DRD2 Taq1A) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: evidence of differential susceptibility and age differences. *J Youth Adolesc*. 2015 Jul;44(7):1428-40. doi: 10.1007/s10964-015-0297-x. Epub 2015 May 5.
20. Zhang L, Hu L, Xin L, et al. The DRD2 rs1800497 polymorphism increase the risk of mood disorder: Evidence from an updated meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 Apr;158:71-7. doi: 10.1016/j.jad.2014.01.015. Epub 2014 Feb 10.

Поступила 25.02.2019

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.

Волкова О.К.^{1,3}, Калина А.В.², Карпович Г.С.², Волков И.В.³

¹ГБУЗ Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ³Городской неврологический центр «Сибнейромед», Новосибирск, Россия
¹630007, Новосибирск, Красный проспект, 3; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ³630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37

Неэпилептический миоклонус младенчества и раннего детства (наблюдение 33 пациентов)

Синдром Феджермана — доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества (ДНММ) — редкий тип пароксизмальных состояний, имитирующий эпилептические спазмы. Без проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ), в том числе видео-ЭЭГ мониторинга (ВЭЭГ), сложно определить характер миоклонуса.

Цель исследования — представить клинико-электроэнцефалографическую характеристику новых случаев неэпилептического миоклонуса младенчества и раннего детства.

Пациенты и методы. Проанализированы данные 33 детей с ДНММ в возрасте от 5 мес до 3 лет (19 мальчиков и 14 девочек), наблюдавшихся с 2011 по 2017 г.

Результаты и обсуждение. Возраст дебюта пароксизмов варьировался от 4 до 24 мес и в большинстве случаев составлял 5–8 мес. Наиболее частыми движениями являлись подергивания в разгибателях (30,3%), дрожание головы с ротацией (27,3%), аксиальные спазмы (27,3%) и кивки (24,2%). У одного ребенка могли встречаться различные виды пароксизмов. Двигательные пароксизмы были единичными у всех пациентов и формировались в кластеры в 33,3% случаев. Частота кластеров — до 10 раз в сутки. Количество пароксизмов в кластере — от 2 до 50. Задержка психомоторного развития наблюдалась у 5 из 33 детей, синдром гипервозбудимости — у 10. При ВЭЭГ биоэлектрическая активность мозга соответствовала возрасту в 97% случаев, ни у одного ребенка двигательные пароксизмы не сопровождалась патологической активностью на электроэнцефалограммах. Длительность заболевания составляла от 2 до 19 мес, в среднем — 7 мес. У всех пациентов пароксизмы купировались без применения антиэпилептических препаратов.

Заключение. Своевременное распознавание ДНММ крайне важно, так как в случаях ошибочного диагноза возможно необоснованное назначение антиэпилептической терапии. Решающую роль в диагностике неэпилептического и эпилептического миоклонуса играет ВЭЭГ.

Ключевые слова: доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества и раннего детства; синдром Феджермана.

Контакты: Иосиф Вячеславович Волков; viv114476@mail.ru

Для ссылки: Волкова ОК, Калина АВ, Карпович ГС, Волков ИВ.

Неэпилептический миоклонус младенчества и раннего детства (наблюдение 33 пациентов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):42–45.

Nonepileptic myoclonus of infancy and early childhood (an observation of 33 patients)

Volkova O.K.^{1,3}, Kalina A.V.², Karpovich G.S.², Volkov I.V.³

¹City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ³Sibneiromed City Neurology Center, Novosibirsk, Russia

¹3, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630007; ²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ³37, Michurin St., Novosibirsk 630091

Fejerman syndrome, a benign nonepileptic myoclonus of infancy (BNMI), is a rare type of paroxysmal events, which mimics epileptic spasms. It is difficult to determine the nature of myoclonus without video electroencephalography (VEEG) monitoring.

Objective: to present the clinical and electroencephalographic characteristics of new cases of benign nonepileptic myoclonus of infancy and early childhood.

Patients and methods. The data of 33 children (19 boys and 14 girls) aged 5 months to 3 years with BNMI, who had been followed in 2011 to 2017, were analyzed.

Results and discussion. The age at onset of paroxysms ranged from 4 to 24 months and that was 5–8 months in most cases. The most common movements were extensor muscle jerks (30.3%), head titubation with rotation (27.3%), axial spasms (27.3%), and nods (24.2%). The same child may have different types of paroxysms. Motor paroxysms were sporadic in all the patients and formed into clusters in 33.3% of cases. The frequency of clusters was up to 10 times daily. There were 2 to 50 paroxysms in the cluster. There was delayed psychomotor development in 5 of the 33 children and hyperexcitability was present in 10. VEEG monitoring indicated that the brain bioelectrical activity conformed to the age

in 97% of cases; none of the children showed abnormal movements accompanied by EEG pathological activity. The duration of the disease was 2 to 19 months, averaging 7 months. In all cases paroxysms were stopped without using antiepileptic drugs.

Conclusion. It is extremely important to timely recognize BNMI, since anti-epileptic therapy can be unreasonably prescribed in cases of an erroneous diagnosis. VEEG monitoring plays a crucial role in diagnosing nonepileptic and epileptic myoclonus.

Keywords: benign nonepileptic myoclonus of infancy and early childhood; Fejerman syndrome.

Contact: Iosif Vyacheslavovich Volkov; vi114476@mail.ru

For reference: Volkova OK, Kalina AV, Karpovich GS, Volkov IV. Nonepileptic myoclonus of infancy or early childhood (an observation of 33 patients). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):42–45.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-42-45

Пароксизмальные двигательные нарушения являются распространенной причиной обращения к детскому неврологу. Наиболее частой формой подобных нарушений являются миоклонии – внезапные короткие отрывистые движения в мускулатуре конечностей, туловища, лица, не сопровождающиеся потерей сознания [1]. Миоклонус может возникать в одной или разных мышечных группах, сегментах тела или быть генерализованным. Выделяют физиологический, идиопатический, симптоматический и эпилептический миоклонус. Границу между эпилептическим и неэпилептическим миоклонусом иногда провести очень сложно [2]. Для диагностики используют электроэнцефалографию (ЭЭГ), в том числе видео-ЭЭГмониторинг (ВЭЭГ).

Синдром Феджермана – доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества (ДНММ) – сравнительно редкий тип пароксизмальных неэпилептических состояний, внешне практически не отличимых от эпилептических приступов, таких как инфантильные спазмы или миоклонические приступы. Изучение этого синдрома является важной задачей, так как правильная диагностика позволяет предотвратить назначение антиэпилептической и даже гормональной терапии здоровым младенцам из-за ошибочного диагноза [3]. Этиология синдрома Феджермана неизвестна [4]. В.В. Maydell и соавт. [5] описывали двигательные проявления синдрома как экзальтированный физиологический миоклонус. Доброкачественный миоклонус возникает обычно на первом году жизни и спонтанно купируется к 2–3-летнему возрасту [6].

Цель исследования – представить клинико-электроэнцефалографическую характеристику новых случаев неэпилептического миоклонуса младенчества и раннего детства.

Пациенты и методы. В консультативном неврологическом отделении детской городской больницы скорой помощи Новосибирска с 2011 по 2017 г. под наблюдением находились 33 пациента (19 мальчиков и 14 девочек) с ДНММ в возрасте от 5 мес до 3 лет (средний возраст $14 \pm 1,2$ мес). Длительность заболевания составила от 2 до 19 мес (в среднем 7 мес). Более чем у половины детей имелся отягощенный акушерский анамнез.

Критериями включения в исследование являлись критерии диагноза неэпилептического миоклонуса младенчества и раннего детства, определенные в 1977 г. [6]:

- дебют моторных пароксизмов на первом году жизни;
- самокупирование, вариативная длительность течения в пределах 2-летнего возраста;
- психомоторное развитие, соответствующее возрастной норме;
- отсутствие эпилептических приступов;

- отсутствие признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ;

- пароксизмы в период бодрствования, связанные с эмоциональными стимулами;

- отсутствие эффекта антиэпилептических препаратов.

Критерии исключения: наличие двигательных пароксизмов, сопровождающихся эпилептиформными разрядами на ЭЭГ.

Анализировали данные анамнеза, основные клинические проявления, неврологический статус, а также результаты инструментальных методов исследования, в частности ВЭЭГ.

Для статистического анализа использовали описательную статистику: рассчитывали среднюю и стандартную ошибку средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определяли их доли.

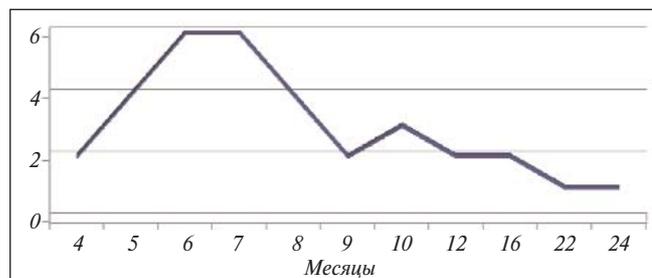
Результаты. Возраст дебюта пароксизмов представлен на рисунке.

Клинические проявления моторных феноменов приведены в табл. 1.

Двигательные пароксизмы были единичными у всех пациентов и формировались в кластеры в 11 (33,3%) из 33 случаев. Частота кластеров – до 10 раз в сутки, количество пароксизмов в кластере – от 2 до 50. Распределение пароксизмов в течение суток представлено в табл. 2.

Отягощенный акушерский анамнез имелся в 20 (60,6%) из 33 случаев. Изменение неврологического статуса в виде нарушения мышечного тонуса (по типу гипотонии) выявлено у 19 (57,6%) детей. Задержка психомоторного развития наблюдалась у 5 (15,2%) обследованных, синдром гипервозбудимости – у 10 (30,3%).

При ВЭЭГ биоэлектрическая активность мозга соответствовала возрасту в 97% случаев, ни у одного ребенка двигательные пароксизмы не сопровождалась патологической активностью на ЭЭГ. У всех пациентов пароксизмы



Возраст дебюта пароксизмов

ксизмы купировались без применения антиэпилептических препаратов.

Обсуждение. ДНММ – редкий синдром. В первом сообщении N. Fejerman, появившемся в 1976 г. [7], было описано 10 пациентов с клинической картиной, сходной с синдромом Веста, но без нарушений психомоторного развития и с нормальными результатами ЭЭГ. Несколько лет спустя наблюдения ДНММ были опубликованы и европейскими авторами [8–10]. В 1999 г. С. Pachatz и соавт. [11] представили еще 5 подобных случаев, но уже с использованием ВЭЭГ-полиграфии. К 2002 г. N. Fejerman и R. Caraballo [12] описали более 40 пациентов с ДНММ, проследив их катамнез. Итоговой работой стала статья, опубликованная в 2009 г. R.H. Coraballo и соавт. [6], в которой приведены данные 102 пациентов из аргентинской когорты и двух итальянских центров. Отечественные авторы описали два клинических случая синдрома Феджермана [4]. Таким образом, ДНММ встречается сравнительно редко. Мы представляем описание 33 клинических случаев, выявленных по обращению к детскому epileптологу в Новосибирске, но для определения истинной распространенности ДНММ этих данных недостаточно.

В наблюдаемой нами группе возраст дебюта моторных пароксизмов варьировался от 4 до 24 мес, составляя в большинстве случаев 5–8 мес, что соответствует данным других авторов [6, 13] о возникновении неэпилептического миоклонуса на первом году жизни.

Моторные проявления ДНММ разнообразны. Уже в первом сообщении N. Fejerman описал клиническую картину, напоминающую синдром Веста: кивки или короткие вздрагивания, подобные инфантильным спазмам [7]. В европейской когорте наблюдались моторные феномены, включающие миоклонические подергивания, спазмы, короткие тонические сокращения и дрожание [14]. Дрожание описывает и O. Kanazava [15]. R.H. Coraballo и соавт. [6], рассматривая клиническую картину пароксизмов и их корреляцию с иктальной полиграфической записью с использованием мышечных электродов, предложили разделить все двигательные проявления ДНММ на четыре группы: миоклонус; дрожательные пароксизмы; спазмы с кратковременным тоническим напряжением конечностей и/или головы и шеи; атония. Мы не использовали такое разделение, при этом у наших пациентов наиболее частыми движениями являлись подергивания в разгибателях (30,3%), дрожание головы с ротацией (27,3%), аксиальные спазмы (27,3%) и кивки (24,2%). Следует отметить, что у одного ребенка могут встречаться различные виды моторных феноменов.

У всех наших пациентов пароксизмы были единичные, и у трети они формировались в кластеры до 50 эпизодов, а сами кластеры повторялись до 10 раз в сутки. По данным R.H. Coraballo и соавт. [6], серии и кластеры возникали у 44% пациентов, обуславливая большую длительность пароксизмов. Также отмечается, что эпизоды могут наблюдаться несколько раз в день, но необязательно ежедневно.

Как и в классическом описании синдрома, пароксизмы фиксировались в период бодрствования [12], но позже другие авторы указывали на возможность возникновения миоклонуса во сне [6]. У наших пациентов пароксизмальные состояния также чаще всего фиксировались в период

Таблица 1. *Клинические проявления моторных феноменов*

Движение	Количество пациентов, n (%)
Подергивания в разгибателях	10 (30,3)
Дрожание головы с ротацией	9 (27,3)
Аксиальные спазмы	9 (27,3)
Кивки	8 (24,2)
Гримасы лица	5 (15,2)
Тоническое сгибание конечностей	5 (15,2)
Вовлечение нижних конечностей	3 (9)
Поднимание плеч	2 (6,1)
Сжатие кулачков	1 (3)

Таблица 2. *Распределение пароксизмов в течение суток*

Время возникновения пароксизмов	Количество пациентов, n (%)
В период бодрствования	25 (75,6)
При засыпании	8 (24,2)
При пробуждении	6 (18,2)
Во сне	4 (12,1)

бодрствования (75,6%), но встречались и при засыпании (24,2%), при пробуждении (18,2%) и во сне (12,1%), что расширяет спектр дифференциального диагноза ДНММ. В этот спектр входят как тяжелые состояния типа инфантильных спазмов [16], так и доброкачественные типа миоклонуса засыпания.

Более чем у половины детей в нашем исследовании имелся отягощенный акушерский анамнез, в работах других авторов мы не нашли таких данных. Достоверно судить о влиянии этого фактора на развитие синдрома Феджермана затруднительно. Тем не менее, примерно у такого же количества пациентов при исследовании неврологического статуса была выявлена мышечная гипотония, которая не является очаговой симптоматикой, может свидетельствовать о наличии сопутствующей неврологической или соматической патологии. У 15,2% пациентов наблюдалась задержка психомоторного развития, у 30,3% – синдром гипервозбудимости. Кроме того, у 1 (3%) ребенка биоэлектрическая активность мозга не соответствовала возрасту. Полученные данные свидетельствуют о том, что ДНММ может развиваться не только у абсолютно здоровых с неврологической точки зрения детей. С. Canavese и соавт. [17], проанализировавшие пароксизмальные неэпилептические моторные пароксизмы в детском возрасте, указывают, что именно ДНММ может встречаться у детей с неврологическими нарушениями.

В соответствии с критериями диагноза синдрома Феджермана, моторные пароксизмы не сопровождалась патологической активностью при проведении ВЭЭГ [6]. Именно этот признак является решающим в дифферен-

циальной диагностике неэпилептического и эпилептического миоклонуса.

Синдром Феджермана самостоятельно купировался у всех пациентов в среднем в течение 7 мес (от 2 до 19 мес) без применения антиэпилептических препаратов, что подтверждает его возраст-зависимую природу и доброкачественность.

Заключение. Таким образом, неэпилептический миоклонус является доброкачественным возраст-зависимым самокупирующимся синдромом. Его своевременное рас-

познавание крайне важно, так как в случаях гипердиагностики возможно необоснованное назначение антиэпилептической терапии, кроме того, существует риск дальнейшей социальной стигматизации пациентов. Недостаточная диагностика опасна тем, что можно пропустить синдромы эпилептической природы, которые без назначения адекватной и своевременной терапии имеют неблагоприятный прогноз для развития ребенка. Решающую роль в диагностике неэпилептического и эпилептического миоклонуса имеет ВЭЭГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shibaki H, Hallet M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005 Feb;31(2):157-74.
2. Ермаков АЮ. Неэпилептический и эпилептический миоклонус. В кн.: Белоусова ЕД, Ермаков АЮ, редакторы. Дифференциальный диагноз эпилепсии. Москва: Пульс; 2007. 262 с. [Ermakov AYU. Non-epileptic and epileptic myoclonus. In: Belousova ED, Ermakov AYU, editors. *Differentsial'nyi diagnost epilepsii* [Differential diagnosis of epilepsy]. Moscow: Pul's; 2007. 262 p.]
3. Fejerman N. Differential diagnoses of West syndrome. *Rev Neurol*. 2013 Sep 6;57 Suppl 1:S125-8.
4. Миронов МБ, Ноговицын ВЮ, Абрамов МО и др. Синдром Феджермана (доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(2):42-6. [Mironov MB, Nogovitsyn VYu, Abramov MO, et al. Fejerman syndrome (benign non-epileptic myoclonus of infancy). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013;5(2):42-6. (In Russ.)].
5. Maydell BV, Berenson F, Rothner AD et al. Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. *J Child Neurol*. 2001 Feb;16(2):109-12.
6. Caraballo RH, Capovilla G, Vigevano F, et al. The spectrum of benign myoclonus of early infancy: Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1176-83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01994.x. Epub 2009 Jan 19.
7. Fejerman N. Mioclonias benignas de la infancia temprana. Comunicacion preliminar. Actas IV Jornadas Rioplatenses de Neurologia Infantil. Neuropediatria Latinoamericana Montevideo: Delta; 1976. P. 131-4.
8. Giraud N. Les spasmes infantiles benignes non epileptiques. *These pour le Doctorat en Medecine*. Marseille; 1982.
9. Gobbi G, Dravet C, Bureau M, et al. Les spasmes benignes du nourrisson (syndrome de Lombroso et Fejerman). *Boll. Lega Italiana contro L'Epilepsia*. 1982;39/S:17.
10. Dravet C, Giraud N, Bureau M, et al. Benign myoclonus of early infancy or benign non epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1986 Feb;17(1):33-8.
11. Pachatz C, Fusco L, Vigevano F. Benign myoclonus of early infancy. *Epileptic Disord*. 1999 Mar;1(1):57-61.
12. Fejerman N, Caraballo R. Appendix to «Shuddering and benign myoclonus of early infancy» (Pachatz C, Fusco L, Vigevano F). In: Guerrini R, Aicardi S, Andermann F, Hallet M, editors. *Epilepsy and movement disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. P. 343-51.
13. Panayiotopoulos C. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer; 2010. P. 112-3.
14. Dalla Bernardina B. Benign myoclonus of early infancy or Fejerman syndrome. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1290-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02154.x.
15. Kanazawa O. Shuddering attacks - report of four children. *Pediatr Neurol*. 2000 Nov;23(5):421-4.
16. Мухин КЮ, Миронов МБ. Эпилептические спазмы: нозологическая характеристика и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1S):23-8. [Mukhin KYu, Mironov MB. Epileptic spasms: Nosological characteristics and approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1S):23-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2484
17. Canavese C, Canafoglia L, Costa C, et al. Paroxysmal non-epileptic motor events in childhood: a clinical and video-EEG-polymyographic study. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Apr;54(4):334-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04217.x. Epub 2012 Jan 28.

Поступила 10.03.2019

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.

Панина Ю.С.¹, Дмитренко Д.В.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Егорова Е.В.¹, Усолицева А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией

Височная эпилепсия — одна из наиболее распространенных и рефрактерных форм эпилепсии, имеющая различную этиологию. По данным экспериментальных и клинических исследований, трансформация нормального паттерна активности нейронов головного мозга в пароксизмальный сопровождается изменениями экспрессии цитокинов и нейротрофинов в гиппокампе и височной коре. Модуляция экспрессии нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) может быть связана с носительством однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs6265 гена BDNF. Группами исследователей показана повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе и височной коре у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. В независимых исследованиях продемонстрирована роль гена IL1B, кодирующего провоспалительный цитокин интерлейкин (ИЛ) 1β, в развитии воспалительных реакций и структурной медиобазальной височной эпилепсии с гиппокампулярным склерозом.

Цель исследования — изучение ассоциации носительства ОНП rs16944 и rs1143634 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с развитием височной эпилепсии.

Пациенты и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНП rs1143634 и rs16944 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 84 пациентов с височной эпилепсией и 203 здоровых добровольцев европейского происхождения, проживающих в Сибирском федеральном округе.

Результаты. Носительство высокопродуктивного аллеля С (отношение шансов, ОШ 2,01; 95% доверительный интервал, ДИ 1,31–3,08; $p=0,001$) и гомозиготного генотипа СС (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,47–4,17; $p=0,001$) ОНП гена IL1B (rs1143634) статистически значимо ассоциировано с развитием височной эпилепсии в исследуемой популяции. Статистически значимых различий носительства ОНП гена IL1B (rs1143634 и rs16944) и BDNF (rs6265) с особенностями клиники и течения височной эпилепсии не выявлено ($p>0,05$). Ассоциации носительства ОНП rs6265 гена BDNF с развитием височной эпилепсии также не обнаружено ($\chi^2=0,3$; $p=0,86$).

Заключение. Установлена ассоциация носительства высокопродуктивного аллеля С и гомозиготного генотипа СС (rs1143634) гена IL1B с височной эпилепсией.

Ключевые слова: височная эпилепсия; IL1B; BDNF; однонуклеотидный полиморфизм; цитокин; нейротрофин.

Контакты: Юлия Сергеевна Панина; mrs.yuliapanina@mail.ru

Для ссылки: Панина ЮС, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА и др. Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):46–51.

Association of the carriage of IL-1B rs1143634 and rs16944 polymorphisms and BDNF rs6265 polymorphism with temporal lobe epilepsy

Panina Yu.S.¹, Dmitrenko D.V.¹, Shneider N.A.^{1,2}, Egorova E.V.¹, Usoltseva A.A.¹

¹Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

Temporal lobe epilepsy (TLE) is one of the most common and refractory forms of epilepsy, which has different etiologies. Experimental and clinical studies have demonstrated that transformation of the normal brain neuron activity pattern into paroxysmal one is accompanied by changes in the expression of cytokines and neurotrophins in the hippocampus and temporal cortex. Modulation of the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may be associated with the carriage of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs6265 in the BDNF gene. Groups of investigators have shown the increased expression of BDNF in the hippocampus and temporal cortex of patients with drug-resistant epilepsy. Independent studies have demonstrated the role of the IL-1B gene encoding the proinflammatory cytokine interleukin (IL) 1β in the development of inflammatory responses and structural mediobasal TLE with hippocampal sclerosis.

Objective: to study the association of the carriage of the SNPs rs16944 and rs1143634 in the IL-1B gene and rs6265 in the BDNF gene with the development of TLE.

Patients and methods. Real-time polymerase chain reaction was used to conduct a molecular genetic study of the carriage of the SNPs rs1143634 and rs16944 in the IL-1B gene and rs6265 in the BDNF gene in 84 patients with TLE and in 203 healthy Caucasian volunteers, who lived in the Siberian Federal District.

Results and discussion. The carriage of the high-producing C allele (odds ratio (OR)=2.01; 95% confidence interval (CI), 1.31–3.08; $p=0.001$) and the homozygous CC genotype (OR=2.48; 95% CI, 1.47–4.17; $p=0.001$) of SNP rs1143634 in the IL-1B gene was found to be

statistically significantly associated with the development of TLE in the examined population. There were no statistically significant differences in the carriage of the SNPs rs1143634 and rs16944 in the *IL-1B* gene and rs6265 in the *BDNF* gene with the clinical presentations and course of TLE ($p > 0.05$). The carriage of the SNP rs6265 in the *BDNF* gene was ascertained to be unassociated with the development of TLE ($\chi^2 = 0.3$; $p = 0.86$).

Conclusion. The authors have established an association of the carriage of the high-producing C allele and the homozygous CC genotype of the SNP rs1143634 in the *IL-1B* gene with TLE.

Keywords: temporal lobe epilepsy; *IL-1B*; *BDNF*; single nucleotide polymorphism; cytokine; neurotrophin.

Contact: Yulia Sergeevna Panina; mrs.yuliapanina@mail.ru

For reference: Panina YuS, Dmitrenko DV, Shnaider NA, et al. Association of the carriage of *IL-1B* rs1143634 and rs16944 polymorphisms and *BDNF* rs6265 polymorphism with temporal lobe epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):46–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-46-51

Височная эпилепсия — мультифакторное неврологическое заболевание с высоким риском фармакорезистентности. Доля височной эпилепсии высока у взрослых и детей и составляет 25% всех случаев эпилепсии, а среди фокальных форм — около 60%. Одной из наиболее частых причин развития височной эпилепсии является склероз гиппокампа, что нередко предопределяет необходимость хирургического вмешательства [1–2]. Показано, что трансформация нормального паттерна активности нейронов в пароксизмальный сопровождается изменениями экспрессии цитокинов в гиппокампе и височной коре головного мозга, в том числе интерлейкина (ИЛ) 1 β и нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), связанного с мембранно-ассоциированным тирозинкиназным рецептором В, кодируемым геном *NTRK2* [3–4].

Провоспалительные цитокины являются высоко интегрированными маркерами как у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, так и в экспериментальных животных моделях эпилепсии [5]. Ген *IL1B*, кодирующий провоспалительный цитокин ИЛ1 β , играет роль в развитии воспалительных реакций и является генетическим предиктором мезиального височного склероза и медиобазальной височной эпилепсии [6]. В исследованиях Н.В. Терсковой и соавт. [7] установлено, что высокопродуцирующий ОНП 3954*С гена *IL1B* предрасполагает к увеличенному синтезу одноименного цитокина, возникновению и прогрессивному течению хронического аденоидита у детей. По данным Н.А. Шнайдер и соавт. [8] и М.А. Строгановой и соавт. [9], ОНП rs1143634 гена *IL1B* ассоциирован с высоким риском развития фебрильных судорог у носителей высокопродуцирующего аллеля С. Это согласуется с данными литературы, согласно которым генотип *CT* rs1143634 гена *IL1B* приводит к более высокому содержанию ИЛ1 β в цереброспинальной жидкости и связанному с ним повышенному риску развития посттравматической эпилепсии, а носители гомозиготного генотипа *TT* гена *IL1B*, напротив, подвержены меньшему риску возникновения посттравматической эпилепсии [10].

Особое внимание в развитии височной эпилепсии уделяют BDNF — нейротрофину, способствующему росту, выживанию и дифференциации нейронов, а также синаптической пластичности в различных регионах мозга, особенно в гиппокампе. Так, показана повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе, височной коре во время приступов у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии [4]. ОНП rs6265 гена *BDNF* представляет собой функцио-

нально релевантный полиморфизм, который ассоциирован с секрецией BDNF и объемом гиппокампа [11].

Цель исследования — изучение вклада носительства ОНП гена *IL1B* (rs16944, rs1143634) и rs6265 гена *BDNF* в развитие височной эпилепсии.

Пациенты и методы. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ) 27.09.2018 г., спланировано и проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты с височной эпилепсией и здоровые добровольцы, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследовании участвовали 287 жителей Сибирского федерального округа (СФО) европейского происхождения. Больных для исследования отбирали согласно методам стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения. В 1-ю (основную) группу вошли пациенты с височной эпилепсией. **Критерии включения:** жители СФО; возраст — от 10 до 75 лет; верифицированный диагноз височной эпилепсии. **Критерии исключения:** жители других регионов; наличие выраженных когнитивных нарушений; отказ пациента от участия в клиническом исследовании. Ко 2-й (контрольной) группе отнесены здоровые добровольцы. **Критерии включения:** здоровые лица в возрасте от 10 до 75 лет, жители СФО. **Критерии исключения:** наличие эпилепсии, субклинических эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); наличие выраженных когнитивных нарушений; жители других регионов; отказ от участия в исследовании.

Использовали следующие методы исследования: анамнестический, неврологический, лабораторный (молекулярно-генетический), нейрофизиологический (видео-ЭЭГ-мониторинг), нейрорадиологический (магнитно-резонансная томография головного мозга с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Т, выполненная по протоколу «Эпилепсия», включая магнитно-резонансную спектроскопию по протонной плотности гиппокампов).

Характеристика пациентов с височной эпилепсией представлена в табл. 1. В 1-й группе было 28 (33%) лиц мужского пола и 56 (67%) женского, во 2-й группе (контроль) — 55 (27%) и 149 (73%) соответственно.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов 1-й группы (n=84)

Характеристика	Число наблюдений, n (%)
Средний возраст, годы, M±SD	36,6±14,6
Средняя длительность заболевания, годы, M±SD:	15,5±11,04
Абсолютная длительность заболевания, годы:	
>10	45 (54)
5–10	26 (31)
<5	13 (15)
Средний возраст дебюта эпилепсии, годы, M±SD	19,6±14,6
Контролируемость эпилепсии:	
компенсированное течение	20 (23,8)
некомпенсированное течение	64 (76,2)
фармакорезистентность	21 (25)
Фебрильные приступы в анамнезе:	
отсутствие	76 (90)
наличие	8 (10)
Нейровизуализация:	
отсутствие структурных изменений	9 (11)
наличие структурных изменений	75 (89)
Тип терапии эпилепсии:	
монотерапия ПЭП	39 (46,4)
политерапия ПЭП	45 (53,6)
Хирургическое лечение эпилепсии в анамнезе:	
не проводилось	75 (89)
проводилось	9 (11)

Примечание. ПЭП – противоэпилептические препараты.

го. Кровь для анализа брали из кубитальной вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки, содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» («Ампли-Прайм», Россия). Носительство ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием диагностического оборудования Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) и технологии аллельной дискриминации TaqMan; носительство ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* – с помощью флуоресцентных зондов Applied Biosystems (США) и *rs6265* гена *BDNF* – с помощью флуоресцентных зондов «Синтол» (Россия). ОНП

69,6%, у здоровых добровольцев – 63,3% (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,9–1,96); частота носительства аллеля *Trs16944* гена *IL1B* – соответственно 30,4 и 36,7% (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,51–1,11); частота носительства гомозиготного генотипа *CC* – 47,6 и 38,9% (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,85–2,38); гетерозиготного генотипа *CT* – 44 и 48,8% (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,50–1,38); генотипа *TT* – 8,3 и 12,3% (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,27–1,56). Статистически значимых различий в частоте носительства аллелей ($\chi^2=2,11$; $p=0,15$) и генотипов ($\chi^2=2,21$; $p=0,33$) ОНП *rs16944* гена *IL1B* в сравниваемых группах не выявлено.

Частота носительства аллелей и генотипов *rs1143634* гена *IL1B* в 1-й и 2-й группах представлена в табл. 2. У пациентов с височной эпилепсией статистически значимо чаще выявлялось носительство аллеля *C* ($\chi^2=10,36$; $p=0,001$) и го-

rs1143634 и *rs16944* гена *IL1B* изучали у 84 пациентов с височной эпилепсией (1-я группа) и 203 здоровых добровольцев (2-я группа), а ОНП *rs6265* гена *BDNF* – у 83 пациентов с височной эпилепсией (1-я группа) и 194 здоровых добровольцев (2-я группа).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (Версия 22.0) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт», (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Значимость различий между качественными показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию χ^2 . Для оценки качественных показателей использовали точный односторонний критерий Фишера. Риск развития височной эпилепсии оценивали по показателю отношения шансов (ОШ; 95% доверительный интервал, ДИ). Значимость различий между показателями независимых выборок ($n>30$) определяли по непарному t-критерию. Качественные переменные выражали в виде числа и процентных соотношений; количественные переменные – как среднее и стандартное отклонение (Mean±SD).

Результаты. Исследование частоты носительства ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B*. Частота носительства аллеля *C* *rs16944* гена *IL1B* у лиц с височной эпилепсией составила

Таблица 2. Частота носительства ОНП *rs1143634* гена *IL1B* у пациентов с височной эпилепсией по сравнению со здоровыми участниками

<i>rs1143634</i>	Основная группа, n=84	Контрольная группа, n=203	χ^2	p	ОШ			
					абс.	95% ДИ		
Аллель:								
<i>C</i>	0,8	0,66	10,36	0,001	2,01	1,31–3,08		
<i>T</i>	0,2	0,34					0,5	0,32–0,77
Генотип:								
<i>CC</i>	0,61	0,38	13,12	0,001	2,48	1,47–4,17		
<i>CT</i>	0,38	0,56					0,49	0,29–0,82
<i>TT</i>	0,01	0,06					0,19	0,02–1,5

мозиготного генотипа *CC* *rs1143634* гена *IL1B* ($\chi^2=13,1$; $p=0,001$). Таким образом, показано, что носительство аллеля *C* (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,31–3,08) и гомозиготного генотипа *CC* (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,47–4,17) является фактором риска височной эпилепсии.

Исследование частоты носительства ОНП *rs6265* гена *BDNF*. Частота носительства аллеля *G* у пациентов 1-й группы составила 83%, у участников 2-й группы – 85% (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,53–1,42); аллеля *A* – 17 и 15% соответственно (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,71–1,89). Носительство генотипов *GG*, *GA*, *AA* у пациентов 1-й группы выявлено соответственно в 71; 24 и 5% случаев; а у обследованных 2-й группы – в 74; 22 и 4%. ОШ для гомозиготного генотипа *GG* составило 0,85 (95% ДИ 0,46–1,51), для генотипа *GA* – 1,15 (95% ДИ 0,63–2,11), для генотипа *AA* – 1,18 (95% ДИ 0,34–4,02). Статистически значимых различий в частоте носительства аллелей ($\chi^2=0,33$; $p=0,57$) и генотипов ($\chi^2=0,3$; $p=0,86$) *rs6265* гена *BDNF* в сравниваемых группах не установлено ($p>0,05$).

Исследование ассоциации носительства ОНП генов *IL1B* и *BDNF* с клиническими характеристиками височной эпилепсии. При анализе носительства гаплотипов ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B* показано, что носительство гаплотипа *CT/CT* чаще встречалось у пациентов с височной эпилепсией, получающих монотерапию ПЭП (23,7%), что, вероятно, обусловлено протективным эффектом низкопродуцирующего аллеля *T* в данной гетерозиготной ассоциации ($p=0,012$; χ^2 6,37). При анализе ассоциации гаплотипов ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B* с клиническими особенностями височной эпилепсии (ремиссией эпилептических приступов, наличием фармакорезистентности и течением заболевания) статистически значимых различий не наблюдалось ($p>0,05$).

Статистически значимых различий в носительстве ОНП генов *IL1B* и *BDNF* с развитием мезиального темпорального склероза, клинико-anamnestическими особенностями височной эпилепсии (фебрильные приступы в анамнезе, эффективность и тип фармакотерапии, течение эпилепсии) также не установлено ($p>0,05$).

Обсуждение. Интерлейкин ИЛ1 β является одним из наиболее часто изучаемых провоспалительных цитокинов для оценки и прогнозирования исходов воспалительного процесса у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [3, 5], поскольку он изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера и нейрональную возбудимость за счет повышения глутаматергической трансмиссии и оказывает проконвульсивное действие. Специфическая роль ИЛ1 β в генезе эпилепсии обусловлена его экспрессией не только в периферических тканях, но и в ЦНС, где в астроцитах и микроглии он выступает в качестве фактора хронического воспаления, вызванного различными причинами (черепно-мозговая травма, инфекции и др.) [10, 12]. Так, повышенная экспрессия ИЛ1 β в гиппокампе и передней височной коре подтверждена иммуногистохимическим исследованием в образцах мозга, полученных у пациентов после хирургического лечения [13–15]. У пациентов с медиобазальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа в сыворотке крови обнаружена гиперэкспрессия ИЛ1 β [16]. А повышенный уровень ИЛ1 β в цереброспинальной жидкости у больных эпилепсией свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера и системном воспалении [17]. Выяв-

лен ряд точечных маркеров высокопродуцирующего аллельного варианта гена *IL1B*, наследуемых чаще сцепленно (3953, -3737, -1469, -999). У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю *C* (3953 *C>T*), вырабатывается соответственно в два и четыре раза большее количество цитокина ИЛ1 β , чем у лиц, гомозиготных по низкопродуцирующему аллельному варианту (*IL1B*1*) [18]. В нашем исследовании носительство высокопродуцирующего аллеля *C* и гомозиготного генотипа *CC* ОНП *rs1143634* гена *IL1B* было статистически значимо ассоциировано с развитием височной эпилепсии. При анализе зарубежной и отечественной литературы сообщений об ассоциации этого ОНП с риском возникновения височной эпилепсии мы не встретили, хотя ранее прогностическая роль *rs1143634* гена *IL1B* изучалась у пациентов с посттравматической эпилепсией [19, 20]. По данным В. Leal и соавт. [21], носительство гомозиготного генотипа *TT* (*rs16944*) чаще наблюдалось у пациентов с медиобазальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа ($p=0,021$). К.А. Lehtimäki и соавт. [22] также показали, что носители аллеля *511T* гена *IL1B* имеют повышенную восприимчивость к развитию фармакорезистентных форм эпилепсии. Однако в нашем исследовании у пациентов с височной эпилепсией и склерозом гиппокампа не выявлено ассоциации фармакорезистентности с носительством ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B*, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов с гиппокампальным склерозом.

При многих неврологических и психических заболеваниях отмечена дисрегуляция нейротрофинов, в частности *BDNF*. Исследователи наблюдали антиконвульсивное и нейропротективное действие нейротрофических факторов, включая *BDNF*, который стимулирует развитие клеток ЦНС и периферической нервной системы, помогает поддерживать выживание существующих нейронов и способствует росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [23]. В то же время описана повышенная экспрессия *BDNF* в гиппокампе, височной коре у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, а также в животной модели эпилепсии [4, 24]. Показано снижение уровня *BDNF* в сыворотке и плазме крови у взрослых больных эпилепсией [25]. В качестве необходимого условия эпилептогенеза в последнее время рассматривают повышение экспрессии *BDNF*, что может происходить под влиянием эпилептического приступа и ведет к активации тирозинкиназного рецептора (TrkB) нейротрофического фактора головного мозга [26].

Изученный нами ОНП *rs6265* гена *BDNF* представляет собой функционально релевантный полиморфизм, который ассоциирован с секрецией *BDNF* и объемом гиппокампа [27]. Большое количество исследований свидетельствует о том, что *rs6265* является наиболее распространенным полиморфизмом гена *BDNF*, который может способствовать развитию эпилепсии. Данный полиморфизм влияет на снижение активности *BDNF*-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку про*BDNF*, что может быть ассоциировано с повышением риска возникновения нервно-психических расстройств [27]. В исследовании N. Shen и соавт. [11] установлено, что ОНП *rs6265* (*196G>A*) может играть важную роль в эпилептогенезе, а носительство аллеля *A* играет защитную роль в развитии эпилепсии. Кроме того, в систематическом обзоре Y.L. Xu и соавт. [28] показано, что рассматриваемый ОНП связан с раз-

витиём эпилепсии, но в работах, включавших пациентов с височной эпилепсией [29] и гиппокампальным склерозом, не обнаружено ассоциации между носительством аллелей *G* и *A* (*rs6265*) и клиническими маркерами заболевания [30]. По нашим данным, носители ОНП *rs6265* гена *BDNF* не имели статистически значимых различий со здоровыми лицами (контроль).

Заключение. Таким образом, носительство высокопродуктивного аллеля *C* и гомозиготного генотипа *CC* (*rs1143634*) гена *IL1B* статистически значимо ассоциировано с высоким риском развития височной эпилепсии. Носительство гаплотипа *CT/CT* (*rs1143634* и *rs16944*) гена *IL1B* оказывает статистически значимое влияние на эффективность монотерапии ПЭП, что, вероятно, обусловлено протективным эффектом низкопродуктивного аллеля *T* в данной гетерозиготной ассоциации. У пациентов с височ-

ной эпилепсией и гиппокампальным склерозом не выявлено ассоциации с носительством ОНП *rs1143634* ($p=0,62$), *rs16944* ($p=0,29$) гена *IL1B*. Ассоциации носительства ОНП *rs6265* гена *BDNF* с развитием височной эпилепсии и клинико-анамнестическими особенностями течения заболевания не обнаружено. Однако по-прежнему необходимо проведение мультицентровых исследований с формированием более крупных выборок пациентов и оценкой результатов нейровизуализации для определения клинической роли носительства ОНП генов *IL1B* и *BDNF*.

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых в соответствии с заявкой на получение Гранта № 2.3, приказ 465 осн. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мухин КЮ, Гатаулина СХ, Петрухин АС. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2008;3(3):41-60. [Mukhin KYu, Gataullina SKh, Petrukhin AS. Paleocortical temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis: clinical features, diagnosis and treatment (review of literature). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2008;3(3):41-60. (In Russ.)].
2. Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):74-9. [Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnaider NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):74-9. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79
3. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Behav Sci (Basel)*. 2018 Feb;8(2):21. doi: 10.3390/bs8020021.
4. Martinez-Levy GA, Rocha L, Rodriguez-Pineda F, et al. Increased expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor transcripts I and VI, cAMP response element binding, and glucocorticoid receptor in the cortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):3698-3708. doi: 10.1007/s12035-017-0597-0. Epub 2017 May 19.
5. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb;131(2):211-234. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30.
6. Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D. Association study between interleukin 1B gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genetics In Medicine*. 2008; 10(2): 83-8.
7. Терскова НВ, Вахрушев СГ, Симбирцев АС и др. Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-1 бета у детей-пробандов с хроническим аденоидитом, здоровых детей, их респондентов-родственников. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(6):12-7. [Terskova NV, Vakhrushev SG, Simbirtsev AS, et al. Allelic polymorphism of interleukin-1 beta gene in proband children with chronic adenoiditis, healthy children, their respondents-relatives. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015; (6):12-7. (In Russ.)].
8. Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):69-78. [Shnaider NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger of mesial temporal sclerosis: a clinical case. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015;10(1):69-78. (In Russ.)].
9. Stroganova MA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, et al. Association Between IL1B and SCN1A Polymorphism and Febrile Seizures in Children in Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(2):96-103
10. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1109-19. doi: 10.1111/epi.12628. Epub 2014 Apr 22.
11. Shen N, Zhu X, Lin H, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in temporal lobe epilepsy. *Int J Neurosci*. 2016; 126(5):436-41. doi: 10.3109/00207454.2015. 1026967. Epub 2015 Aug 18.
12. Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Jul 5;3(7):2090-2110. doi: 10.3390/ph3072090.
13. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):441-51. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.57703.x.
14. Bernardino L, Ferreira R, Cristovao AJ, et al. Inflammation and neurogenesis in temporal lobe epilepsy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005 Aug;4(4):349-60.
15. Leal B, Chaves J, Carvalho C, et al. Brain expression of inflammatory mediators in mesial temporal lobe epilepsy patients. *J Neuroimmunol*. 2017 Dec 15;313:82-88. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.014. Epub 2017 Nov 6.
16. Uludag I, Duksal T, Tiftikcioglu B, et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2015 Mar;26:22-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.009. Epub 2015 Jan 21.
17. Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (1S): 38–45. [Lipatova LV, Serebryanaya NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S): 38-45. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
18. Громова АЮ, Симбирцев АС. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека. Цитокины и воспаление. 2005;4(2):3-12. [Gromova AYu, Simbirtsev AS. Gene polymorphism of the human IL-1 genes. *Tsitokiny i vospalenie*. 2005;4(2):3-12. (In Russ.)].
19. Salzmann A, Lamercy C, Malafosse A. Candidate genes for temporal lobe epilepsy: a replication study. *Neurol Sci*. 2008 Dec;29(6): 397-403. doi: 10.1007/s10072-008-1060-9. Epub 2008 Dec 6.
20. Salzmann A, Malafosse A. Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:863702. doi: 10.1155/2012/863702. Epub 2012 Feb 19.
21. Leal B, Chaves J, Carvalho C. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int J Neurosci*. 2017 Jul;28(4):1-16.

- doi: 10.1080/00207454.2017.1349122.15.
22. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Levels of IL-1beta and IL-1RA in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(1):19-22. doi: 10.1159/000243081. Epub 2009 Oct 5.
23. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
24. De Souza Bernardino TC, Teixeira AL, Miranda AS, et al. Wistar audiogenic rats (WAR) exhibit altered levels of cytokines and brain-derived neurotrophic factor following audiogenic seizures. *Neurosci Lett*. 2015 Jun 15; 597:154-8. doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.046. Epub 2015 Apr 30.
25. LaFrance WC Jr, Leaver K, Stopa EG, et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1285-1291. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f612bb
26. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, et al. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron*. 1991 Jun;6(6):937-48.
27. Karnik MS, Wang L, Barch DM, et al. BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 2010 Jul; 178(2): 425-9. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.008. Epub 2010 May 20.
28. Yue-Long Xu, Xiu-Xiu Li, Su-Jing Zhuang et al. Significant association of BDNF rs6265 G>A polymorphism with susceptibility to epilepsy: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 16;14:1035-1046. doi: 10.2147/NDT.S154927. eCollection 2018.
29. Fu L, Luo C, Su B, et al. Study on the correlation between BDNF gene polymorphism and patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1035-46. doi:10.2147/NDT.S154927.
30. Alcantara J, Vincentiis S, Kerr D. BDNF Val66Met polymorphism is not related with temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis in Brazilian population. *Seizure*. 2018 Aug;7(60):159-62. Epub 2018 Jul 7.

Поступила 4.03.2019

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.

Воробьева О.В., Сизова Ж.М., Богатырева Л.М.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией

Цель исследования – изучение распространенности и возможностей фармакологической коррекции когнитивных нарушений (КН) у больных артериальной гипертензией (АГ) путем сравнительной оценки эффективности разных вариантов лечения: антигипертензивной терапии и ее комбинаций с вазоактивными препаратами и агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования оценивали распространенность КН в сплошной выборке больных АГ ($n=350$). Второй этап включал в себя натуралистическое сравнительное исследование эффективности различных терапевтических стратегий в отношении умеренных когнитивных нарушений (УКН) у больных АГ 1–2-й стадии ($n=91$). Это исследование продолжалось 48 нед и состояло из фазы лечения (24 нед) и фазы последующего наблюдения (24 нед).

Результаты и обсуждение. У 83,4% пациентов сплошной выборки были диагностированы КН, при этом у 16,9% они достигали уровня деменции. Терапия, направленная на достижение и удержание целевых показателей артериального давления (АД), не привела к регрессу УКН. Однако коррекция АД в сочетании с 24-недельным курсом пирибедила оказалась оптимальной у пациентов с КН. В группах пациентов, рандомизированных на дополнительный прием только пирибедила или пирибедила с ноотропными и/или сосудистыми препаратами, уровень счета по шкале MoCa (Montreal Cognitive Assessment) к концу лечения увеличился с $24,5 \pm 0,8$ до $27,5 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$) и с $24,9 \pm 0,7$ до $27,1 \pm 0,8$ балла ($p < 0,05$) соответственно. Межгрупповых различий в группах пациентов, рандомизированных на дополнительный прием пирибедила, не было. Динамика когнитивного статуса в фазе дальнейшего наблюдения показала долгосрочное позитивное влияние пирибедила на когнитивную функцию.

Заключение. У пациентов, страдающих АГ, необходимо регулярно проводить скрининг на когнитивную дисфункцию. При УКН, ассоциированных с АГ, наиболее эффективным было лечение, способствующее достижению и удержанию целевых показателей АД в сочетании с длительным курсом пирибедила.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; церебральная микроангиопатия; умеренные когнитивные нарушения; пирибедил.

Контакты: Ольга Владимировна Воробьева; ovvorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Сизова ЖМ, Богатырева ЛМ. Сравнительное исследование стратегий фармакологической коррекции умеренных когнитивных нарушений у больных, страдающих артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):52–59.

Comparative study of pharmacological correction strategies for moderate cognitive impairment in hypertensive patients

Vorobyeva O.V., Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to investigate the prevalence of cognitive impairment (CI) and possibilities of its pharmacological correction in hypertensive patients, by comparatively evaluating the efficiency of different treatment options: antihypertensive therapy and its combinations with vasoactive drugs and the dopamine receptor agonist pibedil.

Patients and methods. At the first stage of the investigation, the prevalence of CI was assessed in a continuous sample of hypertensive patients ($n=350$). The second stage included a naturalistic comparative study of the efficiency of various therapeutic strategies for moderate CI (MCI) in patients with Stage 1–2 hypertension ($n=91$). This investigation lasted 48 weeks and consisted of a 24-week treatment period and a 24-weeks follow-up period.

Results and discussion. CI was diagnosed in 83.4% of patients in the continuous sample, while it reached the level of dementia in 16.9%. Therapy aimed at achieving and maintaining blood pressure (BP) targets did not lead to the regression of MCI. However, BP correction in combination with a 24-week pibedil therapy cycle was optimal in patients with CI. By the end of treatment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCa) scores increased from 24.5 ± 0.8 to 27.5 ± 0.6 ($p < 0.05$) and from 24.9 ± 0.7 to 27.1 ± 0.8 ($p < 0.05$) in the groups of patients randomized to supplemental pibedil alone or in combination with nootropic and/or vascular drugs, respectively. There were no intergroup differences in the groups of patients randomized to supplemental pibedil. The time course of cognitive changes in the further follow-up period showed a long-term positive effect of pibedil on cognitive function.

Conclusion. It is necessary to regularly screen for cognitive dysfunction in hypertensive patients. The most effective treatment in com-

bination with a long-term piribedil therapy cycle for hypertension-associated MCI was to promote the achievement and retention of blood pressure targets.

Keywords: hypertension; cerebral microangiopathy; moderate cognitive impairment; piribedil.

Contact: Olga Vladimirovna Vorobyeva; ovvorobeva@mail.ru

For reference: Vorobyeva OV, Sizova ZhM, Bogatyreva LM. Comparative study of pharmacological correction strategies for moderate cognitive impairment in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):52–59.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-52-59

Социально-экономическое значение когнитивных нарушений (КН) и связанных с ними заболеваний в ближайшем будущем в большинстве стран мира будет возрастать. В контроле деменции решающую роль играют первичная профилактика, диагностика и воздействие на факторы риска. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых широко распространенных заболеваний среднего и зрелого возраста, которое рассматривается как основной модифицируемый фактор риска развития церебральной микроангиопатии. К клиническим проявлениям АГ относятся КН. По эпидемиологическим данным, повышение артериального давления (АД) наблюдается более чем у 60% лиц 55 лет и старше и более чем у 80% лиц старше 85 лет [1]. Головной мозг наиболее рано поражается при АГ, и в первую очередь страдают сосуды мелкого калибра (церебральная микроангиопатия). Церебральная микроангиопатия – главная причина КН и сосудистой деменции. В основе ассоциации АГ и КН лежит прямое поражение вещества мозга, которое проявляется нарушением архитектуры подкоркового и перивентрикулярного белого вещества полушарий головного мозга и лакунарными инфарктами. При патологоанатомических исследованиях установлена еще более тесная связь между уровнем АД и увеличением частоты нейрофибриллярных клубочков и атрофии головного мозга при АГ [2].

Существуют противоречивые мнения о влиянии антигипертензивной терапии на когнитивные функции [1, 3]. Раннее начало антигипертензивной терапии может уменьшить КН или, по крайней мере, отсрочить появление деменции. Но строгих доказательств класса А, свидетельствующих о пользе лечения АГ (>160/90 мм рт. ст.) для сохранения/улучшения когнитивной функции, нет [4]. Поэтому крайне важным остается поиск наиболее рациональных вариантов симптоматической терапии умеренных когнитивных нарушений (УКН), ассоциированных с АГ.

Цель исследования – изучение распространенности и возможностей фармакологической коррекции КН у больных АГ путем сравнительной оценки эффективности разных вариантов лечения: антигипертензивной терапии и ее комбинаций с вазоактивными препаратами и агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом.

Дизайн исследования. Исследование включало два этапа. На первом этапе проводилась оценка распространенности КН в сплошной выборке больных АГ. Второй этап представлял собой натуралистическое сравнительное исследование эффективности влияния разных терапевтических стратегий на когнитивные функции у больных АГ I–II стадии с УКН. Натуралистическое сравнительное исследование продолжалось 48 нед и состояло из фазы лечения (24 нед) и фазы последующего наблюдения (24 нед).

Пациенты и методы. *Исследуемая популяция.* Методом сплошной выборки в исследование было включено 350 пациентов с диагнозом АГ I–III стадии, находившихся с 2011 по 2013 г. на диспансерном наблюдении и лечении в поликлинике №2 ДЗ Москвы. Среди них было 168 (48%) мужчин и 182 (52%) женщины 50–80 лет (средний возраст 64,5±9,6 года). Диагноз АГ основывался на следующих критериях: 1) постоянное использование пациентом какого-либо антигипертензивного лечения или 2) систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) >95 мм рт. ст. во время двух раздельных измерений.

Для наблюдательного исследования из общей выборки была сформирована клинически однородная группа, включавшая 91 пациента (43 мужчины и 48 женщин) с УКН 25–22 балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст 50 лет и старше;
- 2) установленный диагноз АГ I–II стадии;
- 3) наличие синдрома УКН, согласно критериям МКБ-10;
- 4) счет по шкале MoCa от 22 до 25 баллов;
- 5) отсутствие по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурных нарушений, за исключением признаков лейкоареоза и/или «немых» лакунарных инфарктов;
- 6) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) наличие другого (кроме АГ) заболевания или патологического состояния, которое, по мнению врача, может быть причиной синдрома УКН;
- 2) признаки тяжелых кардиологических, гематологических, иммунологических, дыхательных, урологических, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, метаболических, обменных, психических, дерматовенерологических заболеваний, нарушения питания, признаки коллагеноза, скелетно-мышечных, злокачественных и подобных заболеваний в анамнезе или по данным физикального осмотра и/или лабораторных анализов, которые могут препятствовать участию пациентов в исследовании и влиять на его результаты;
- 3) алкоголизм или наркомания в анамнезе;
- 4) наличие в анамнезе психозов и/или сведений о приеме антипсихотических препаратов;
- 5) двигательные, сенсорные, поведенческие или иные нарушения, которые могут затруднить проведение запланированных исследований в полном объеме;
- 6) индекс массы тела >30;
- 7) прием психотропных, сосудистых, метаболических, ноотропных препаратов в предшествующие 3 мес;

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ

Показатель	Количество больных	
	п	%
Мужчины/женщины, п	168/182	48/52
Средний возраст, годы	64,5±9,6	
Образование, п:		
высшее	147	42
среднее	203	58
Длительность АГ, годы:		
до 10	96	27,4
10–20	148	42,3
>20	106	30,3
АГ, п:		
I-я/2-я/3-я степень	117/211/22	33,4/60,3/6,3
I/II/III стадия	11/173/166	3,1/49,4/47,4
САД, мм рт. ст., М±m	164,88±6,73	
ДАД, мм рт. ст., М±m	103,67±4,97	
Сопутствующие заболевания, п:		
ИБС	165	47,1
ОНМК	42	12
ХСН	59	16,8
нарушения ритма сердца	69	19,7
СД	62	17,7
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	47	13,4
варикозная болезнь вен нижних конечностей	42	12
Наличие регулярной антигипертензивной терапии, п	247	70,6
Прием сосудистых и ноотропных препаратов, п:		
постоянно	15	4,28
курсами	188	53,7
не принимают	147	42

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

8) невозможность или нежелание пациента находиться под наблюдением врача в течение 24 нед.

Все пациенты методом независимой последовательной рандомизации были распределены в три группы в зависимости от варианта лечения. В 1-ю группу вошли 14 мужчин и 16 женщин (средний возраст 61,9±7,9 года), которым проводили только медикаментозную коррекцию АД. Во 2-ю группу включено 13 мужчин и 17 женщин (средний возраст 62,8±6,5 года), которые наряду с антигипертензивной терапией дополнительно получали агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в дозе 50 мг 1 раз в сутки после еды. В 3-ю группу вошли 16 мужчин и 15 женщин (средний возраст 61,2±6,4 года), которые получали антигипертензивную терапию и агонист дофаминовых рецепторов пирибедил (50 мг/сут) в сочетании с ноотропными и/или сосудистыми препаратами, назначаемыми лечащим врачом в свободном режиме. В качестве сосудистых и ноотропных препаратов применяли пирацетам – у 9 (29%) больных, винпоцетин – у 10 (32,3%), церебролизин – у 6 (19,4%), экстракт листьев гинкго двулопастного – у 8 (25,8%), фенотропил – у 5 (16,1%), ноопепт – у 4 (13%) и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту – у 2 (6,5%). Длительность терапии во всех группах составила 24 нед.

Плановую оценку эффективности и безопасности проводили во время стартового визита и в фазе лечения на 12-й и 24-й неделях, а также в фазе последующего наблюдения на 48-й неделе. Основным показателем эффективности было изменение стартового балла шкалы MoCa. Дополнительно оценивали достижение и удержание целевых показателей АД в фазе лечения. Безопасность и переносимость терапии определяли по частоте и выраженности побочных эффектов. Фиксировали все неблагоприятные изменения в состоянии здоровья пациента с момента его включения в исследование и в течение всего периода лечения и последующего наблюдения (48 нед).

Использовались следующие методы и оценочные шкалы:

- клиническое наблюдение – включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию в покое, измерение АД на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха больного в положении сидя;

- суточное мониторирование АД (СМАД) – проводилось в течение 24 ч с использованием портативных регистраторов BR-102 (Schiller, Швейцария), которые сочетают в себе аускультативный и осциллометрический методы регистрации АД. Показатели АД фиксировали в дневной период каждые 20 мин, в ночной период – каждые 40 мин. Данные СМАД анализировали при 75–80% и более удачных измерений за

сутки или при 70% удачных измерений при наличии не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторинга. Исследование выполняли всем пациентам на 0-й неделе (стартовый визит) и 12-й и 24-й неделях (фаза лечения);

- МРТ головного мозга – выполнялась однократно на МР-томографе Excelart Vantage (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Обработка диагностических изображений осуществлялась на рабочей станции с установленным программным обеспечением Tethys. Для количественной оценки степени выраженности лейкоареоза использовали визуальную шкалу Fazekas (1987) [5]. МРТ проводили выборочно 38 пациентам, включенным в терапевтическое наблюдательное исследование;

- тест Мини-Ког (Mini-Cog) – применялся однократно для выявления выраженных КН или деменции с целью изучения распространенности КН в сплошной выборке больных АГ;

- госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – использовалась однократно для оценки уровня тревоги и депрессии в сплошной выборке пациентов с АГ;

- Тест MoCa – служил для оценки различных когнитивных сфер (концентрация, в том числе внимание, испол-

нительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация), ранжирования КН в сплошной выборке и определения эффективности различных терапевтических стратегий;

- оценка переносимости терапии исследуемыми препаратами — проводилась на основании зарегистрированных в течение исследования нежелательных явлений (НЯ).

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью прикладных программ Microsoft® Excel 2002 и SPSS 11.5. Применяли непараметрические методы для анализа параметров с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирмену, критерия Уилкоксона для парных сравнений.

Результаты. Оценка распространенности КН. Характеристика 350 пациентов сплошной выборки представлена в табл. 1.

Среди больных сплошной выборки незначительно преобладали женщины. Большинство пациентов (72,6%) страдали АГ свыше 10 лет. Доминирующим коморбидным состоянием АГ были сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, нарушения ритма сердца). Обращала на себя внимание низкая приверженность антигипертензивной терапии. Почти треть пациентов (29,4%) принимала антигипертензивные препараты нерегулярно. Напротив, доля пациентов, получавших сосудистые и ноотропные препараты, была значительной (58%).

Основным поводом для обращения в поликлинику были неспецифические жалобы на головную боль (60,3%), головокружение (36,6%), снижение концентрации внимания (32,9%), быструю утомляемость (42,5%), нарушение сна (54,1%), снижение работоспособности (64,7%), тревожность (33,5%), которые пациенты связывали с повышением АД. При активном расспросе более двух третей (77,4%) пациентов указывали на снижение памяти.

Все больные АГ, включенные в сплошную выборку, были протестированы по скрининговой методике Mini-Cog. У 59 (16,8%) из них по данным теста Mini-Cog выявлены выраженные КН: 42 пациента не смогли воспроизвести ни одного слова из трех, а 17 вспомнили одно или два слова, но не справились с выполнением субтеста рисования часов. Пациентам с АГ (n=291) без отклонений от нормы по результатам теста Mini-Cog, а также тем, кто частично выполнил субтест на запоминание (воспроизвели одно или два слова) и полностью справился с выполнением субтеста рисования часов, было проведено тестирование по шкале MoCa. У 58 (16,57% общей выборки) пациентов когнитивные функции были сохранены (суммарный счет по MoCa от 26 до 30 баллов). У 233 (66,57% общей выборки) больных имелись УКН (суммарный счет по MoCa от 22 до 25 баллов; рис. 1).

При нейропсихологическом обследовании 350 амбулаторных пациентов с АГ I–III стадии в возрасте 50–80 лет, большинство из которых регулярно получали антигипертензивную терапию, КН выявлены в 83,4% случаев, при этом в 16,9% из них КН достигали уровня деменции. Важной представляется диссоциация между жалобами на субъективное снижение памяти и данными нейропсихологического тестирования. Так, из 124 пациентов, которые не предъявляли жалобы на снижение памяти, КН имели 3 (2,4%), напротив, в когорте пациентов, субъективно низко оценивавших свои мнестические возможности, у 17% когнитивные функции оставались в норме.

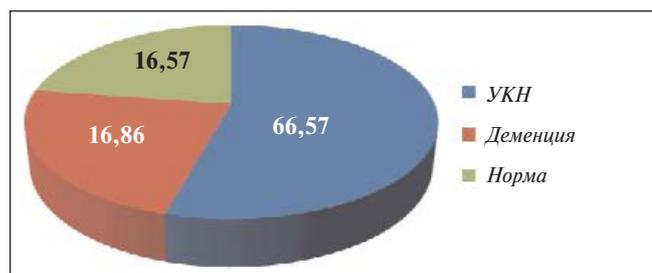


Рис. 1. Частота КН (в %) у пациентов с АГ

Таблица 2. Показатели СМАД у пациентов (n=91), включенных в терапевтическое наблюдательное исследование (M±m)

Характеристика	Показатель	
Суточное САД, мм рт. ст.	151,7±13,3	
Суточное ДАД, мм рт. ст.	103,3±9,4	
Дневное САД, мм рт. ст.	155,1±13,7	
Дневное ДАД, мм рт. ст.	105,1±9,8	
Ночное САД, мм рт. ст.	159,2±16,3	
Ночное ДАД, мм рт. ст.	99,7±10,3	
Индекс времени, %:		
САД	80,5±16,9	
ДАД	78,1±17,1	
Тип суточной кривой	САД, n (%)	ДАД, n (%)
Night-peaker	17 (18,7)	15 (16,5)
Non-dipper	36 (39,5)	28 (30,8)
Over-dipper	9 (9,9)	10 (11)
Dipper	29 (31,9)	38 (41,7)

Клиническая характеристика пациентов наблюдательного исследования. Всем пациентам (n=91), включенным в терапевтическое наблюдательное исследование, было проведено СМАД, которое показало повышение исходных значений САД и ДАД во все периоды наблюдения (среднее суточное, среднее дневное и среднее ночное АД; табл. 2). Также у этих пациентов были выявлены высокие показатели (в 2–3 раза и более выше нормы) гипертонической нагрузки: индекс времени по САД и ДАД во все периоды измерений. У двух третей пациентов (68,1%) имелось исходное нарушение суточного профиля АД по САД и у половины (58,2%) пациентов — по ДАД. Самым частым типом нарушения суточного профиля АД было недостаточное снижение САД (39,5%) и ДАД (30,8%) в ночное время (non-dipper).

Анализ корреляции между уровнем КН (суммарный счет MoCa) и АД показал, что на снижение когнитивных функций влияет преимущественно средний суточный уровень САД (r=-0,3; p<0,05).

Средняя степень выраженности лейкоареоза при оценке МР-сканов по визуальной шкале Fazekas составила 1,8 балла, что соответствует умеренному, сливающемуся лейкоареозу. Анализ корреляции степени выраженности

Таблица 3. Клинико-демографические показатели у пациентов, получавших разные варианты лечения

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=31)
Мужчины, n (%)	14 (46,7)	13 (43,3)	16 (51,6)
Женщины, n (%)	16 (53,3)	17 (56,7)	15 (48,3)
Возраст, годы, M±m	61,9±7,9	62,8±6,5	61,2±6,4
Длительность АГ, годы, M±m:			
до 10	5 (7,5±2,5)	5 (7,8±2,9)	4 (7,6±2,4)
10–20	14 (15,7±3,4)	16 (15,9±3,1)	15 (16,0±2,9)
>20	11 (23,5±1,5)	9 (23,1±1,7)	12 (23,6±1,8)
Степень АГ, n (%):			
1-я	2 (6,6)	3 (10)	3 (9,68)
2-я	17 (56,7)	14 (46,7)	16 (51,6)
3-я	11 (36,7)	13 (43,3)	12 (38,7)
Офисное САД, мм рт. ст.	153,62±7,62	155,11±8,21	154,37±5,77
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93,75±5,25	92,19±6,63	94,88±5,71
МоСа-тест, баллы	24,6±0,3	24,5 ± 0,8	24,3±0,4

Примечание. $p > 0,05$.

лейкареоза с уровнем когнитивного дефицита и АД (по данным СМАД) позволил выявить определенные закономерности. Степень поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas отрицательно умеренно коррелировала с суммарным счетом МоСа ($r = -0,3$; $p < 0,05$). Среднее суточное САД положительно умеренно коррелировало с выраженностью перивентрикулярного ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и субкортикального ($r = 0,4$; $p < 0,05$) лейкоареоза в лобных долях головного мозга.

Сравнительная оценка эффективности различных терапевтических стратегий. Группы, рандомизированные в зависимости от варианта лечения, были сопоставимы по количеству больных и основным клинико-демографическим и клиническим показателям (табл. 3). Все пациенты полностью прошли фазу лечения. Фазу последующего наблюдения завершили 20 пациентов, получавших только скорректированную антигипертензивную терапию (1-я группа), и 36 пациентов, у которых антигипертензивная терапия была дополнена пирибедилом (2-я и 3-я группы).

Тщательная коррекция антигипертензивной терапии в течение 6 мес привела к достижению и удержанию (с 12-й по 24-ю неделю) целевых показателей АД у пациентов всех трех групп, получавших разные варианты лечения. На фоне коррекции антигипертензивной терапии по данным СМАД уже через 12 нед лечения во всех группах отмечено достоверное снижение среднего дневного, среднего ночного и среднего суточного САД и ДАД ($p < 0,05$ для всех показателей). Дополнительно во всех трех группах отмечались достоверное уменьшение времени нагрузки повышенным САД в течение суток и повышенным ДАД в дневные часы, а также достоверное снижение вариабельности САД днем (табл. 4). На 24-й неделе наблюдения показатели СМАД в целом не отличались от показателей, зафиксированных на 12-й неделе, что свидетельствует об удержании целевых значений АД.

Стратегия, направленная только на достижение и удержание целевых показателей АД (1-я группа), не повлияла

на нейропсихологический статус пациентов. В 1-й группе изменение среднего результата по шкале МоСа в точках оценки эффективности лечения было в пределах статистической ошибки: соответственно 0-я неделя – 24,6±0,3 балла; 12-я неделя – 24,7±0,4 балла и 24-я неделя – 24,8±0,5 балла ($p > 0,05$). Напротив, во 2-й и 3-й группах больных, которым назначали комплексное лечение, включавшее пирибедил, наблюдалась отчетливая позитивная динамика КН. У пациентов 2-й группы, получавших успешно скорректированную антигипертензивную терапию и дополнительно пирибедил, средний уровень счета по шкале МоСа к 12-й неделе лечения достиг 25,8±0,7 балла, а к 24-й неделе увеличился до 27,5±0,6 балла, что значимо отличалось от исходного уровня (24,5±0,8; $p < 0,05$). У больных 3-й группы, у которых антигипертензивная терапия была дополнена пирибедилом и сосудистыми и/или ноотропными препаратами, средний уровень счета по шкале МоСа вырос с 24,9±0,7 до 26,0±0,6 балла к 12-й неделе ($p < 0,05$) и до 27,1±0,8 балла к 24-й неделе лечения ($p < 0,05$). Различий между 2-й и 3-й группами по показателям шкалы МоСа на 12-й и 24-й неделях лечения не обнаружено (рис. 2).

Динамика когнитивного статуса в фазе последующего наблюдения (48-я неделя) показала долгосрочное позитивное влияние пирибедила на когнитивные функции (табл. 5). В группах, дополнительно получавших пирибедил, внутригрупповые и межгрупповые различия среднего уровня счета по шкале МоСа на 24-й и 48-й неделях не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Динамика суммарного показателя шкалы МоСа в фазе последующего наблюдения (48-я неделя) у больных, которым назначали только антигипертензивную терапию, указывала на ухудшение когнитивного статуса (на $\geq 0,5$ балла) в 75% случаев, и только у 25% пациентов суммарный показатель МоСа-теста оставался стабильным или улучшился. Напротив, из 36 пациентов, дополнительно к антигипертензивной терапии получавших пири-

Таблица 4. Динамика показателей СМАД на фоне коррекции антигипертензивной терапии у пациентов, получавших разные варианты лечения

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		3-я группа (n=31)	
	0-я неделя	12-я неделя	0-я неделя	12-я неделя	0-я неделя	12-я неделя
САД, мм рт. ст., М±σ:						
дневное	155,4±13,3	138,9±12,3	158,75± 14,1	136,44± 11,8	156,1±13,7	134,5±12,8
<p><i>p</i></p>	0,01		0,01		0,01	
ночное	145,2±15,0	137,6±8,5	144,35± 15,69	136,31± 16,03	148,9±17,7	134,9± 19,9
<p><i>p</i></p>	0,01	0,01	0,01			
суточное	151,95± 13,33	135,60± 12,27	154,85± 13,95	136,44± 8,07	156,2±13,9	135,9±13,3
<p><i>p</i></p>	0,02		0,02		0,04	
ДАД, мм рт. ст., М±σ:						
дневное	104,7±8,1	95,5±5,9	102,55±7,51	94,19±6,83	105,6±10,6	96,9±7,7
<p><i>p</i></p>	0,03		0,03		0,04	
ночное	95,6±8,6	89,0±5,1	93,95±7,82	90,06±6,90	94,6±10,8	91,9±12,7
<p><i>p</i></p>	0,04		0,04		0,02	
суточное	101,0±7,5	97,0±4,9	103,9±7,5	99,3±6,9	102,9±10,8	98,9±7,9
<p><i>p</i></p>	0,04		0,01		0,04	
Индекс времени, %, Ме [25; 75]:						
САД днем	77,8 (16,7; 84,9)	29,5 (4,1; 77,3)	76,3 (40,0; 81,6)	30,5 (14,4; 71,7)	75,9 (28,8; 82,9)	29,9 (13,8; 77,0)
<p><i>p</i></p>	0,03		0,01		0,04	
САД ночью	67,0 (19,4; 88,2)	38,8 (17,5; 70,0)	66,7 (25,0; 100,0)	50,0 (20,5; 73,8)	66,3 (45,2; 94,2)	50,0 (11,3; 84,0)
<p><i>p</i></p>	0,02		0,034		0,043	
ДАД днем	48,0 (16,5; 66,0)	30,8 (16,5; 49,1)	45,0 (30,4; 72,7)	30,6 (17,2; 51,8)	43,59 (20,75; 75,30)	30,43 (15,36; 47,73)
<p><i>p</i></p>	0,048		0,03		0,046	
ДАД ночью	51,5 (11,0; 67,4)	42,3 (30,8; 66,4)	58,3 (25,0; 87,5)	59,4 (45,8; 72,4)	66,8 (25,3; 94,7)	60,0 (33,9; 80,4)
<p><i>p</i></p>	0,81		0,37		0,85	
Вариабельность, %, Ме [25; 75]:						
САД днем	25,7 (13,1; 27,3)	16,7 (12,8; 17,8)	24,9 (14,2; 25,0)	17,1 (11,0; 18,0)	25,1 (12,9; 27,1)	16,9 (9,6; 13,7)
<p><i>p</i></p>	0,01		0,01		0,02	
САД ночью	16,4 (9,81; 17,32)	15,72 (9,57; 16,69)	16,15 (9,00; 17,83)	15,43 (9,82; 16,24)	16,5 (8,0; 17,9)	15,6 (8,8; 16,9)
<p><i>p</i></p>	0,881		0,587		0,49	
ДАД днем	15,2 (10,9; 15,8)	14,1 (10,3; 15,5)	15,5 (10,1; 15,9)	13,5 (8,87; 14,6)	15,0 (8,5; 16,2)	13,1 (7,4; 14,0)
<p><i>p</i></p>	0,79		0,535		0,19	
ДАД ночью	10,0 (7,9; 11,5)	9,3 (7,8; 11,2)	10,0 (6,7; 12,2)	8,8 (6,8; 11,8)	9,9 (6,8; 11,0)	8,9 (8,0; 10,2)
<p><i>p</i></p>	0,7		0,96		0,83	

Примечание. Ме [25; 75] – медиана и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили].

бедил (2-я и 3-я группы), у 69,4% в фазе последующего наблюдения сохранялись те же показатели МоСа-теста, что и на 24-й неделе. Более того, у 13,9% пациентов этой когорты когнитивные показатели улучшились и лишь у 6 (16,7%) ухудшились.

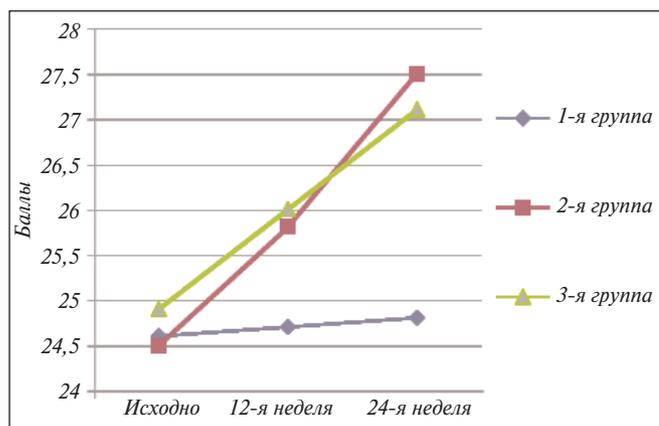


Рис. 2. Динамика показателей шкалы МоСа у пациентов с АГ и КН, получавших разные варианты лечения

Безопасность и переносимость терапии была удовлетворительной во всех группах. Наиболее распространенным НЯ, связанным, по мнению исследователей, с пирибедилом, были диспепсические явления в виде тяжести в эпигастрии и тошноты, которые зафиксированы у 5 (8,2%) пациентов. Степень выраженности их варьировалась от мягкой до умеренной, и ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. У всех пациентов диспепсические явления регрессировали в 1-й месяц приема пирибедила.

Обсуждение. Проведенное исследование сплошной выборки 350 пациентов поликлинического звена показало чрезвычайную распространенность КН у лиц с АГ. Распространенность КН (83,4%) оказалась сопоставимой с таковой в Российском эпидемиологическом исследовании КН у лиц старше 60 лет, впервые пришедших на амбулаторный неврологический прием «ПРОМЕТЕЙ» [6]. Но, в отличие от исследования «ПРОМЕТЕЙ», участники настоящего исследования не имели в анамнезе неврологических симптомов или заболеваний. Таким образом, полученные результаты демонстрируют влияние сосудистого фактора риска (АГ) на когнитивные функции при отсутствии явного клинического заболевания. Ассоциация КН с АГ предполагает необходимость целенаправленного поиска КН у

Таблица 5. Динамика среднего балла по шкале MoCa в фазу лечения и фазу последующего наблюдения

Неделя	1-я группа	2-я группа	3-я группа
0-я	24,6±0,3 (n=30)	24,5±0,8 (n=30)	24,9±0,7 (n=31)
24-я	24,8±0,5 (n=30)	27,5±0,6 (n=30)	27,1±0,8 (n=31)
48-я	23,9±2,5 (n=20)	27,3±1,0 (n=17)	27,5±1,7 (n=19)

этой категории больных, причем независимо от предъявляемых жалоб, поскольку имеющиеся у больных жалобы на субъективное снижение памяти и объективные данные нередко не совпадают.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что АГ, начавшаяся в среднем возрасте, может сказываться на мозге десятилетиями [7]. Эту гипотезу косвенно подтверждает длительность существования АГ более 10 лет у преобладающего числа наших пациентов. Большая часть из них (72,6%) страдала АГ свыше 10 лет. Настоящее исследование показало, что одним из значимых факторов прогрессирования КН является средний суточный уровень САД, ассоциированный с выраженностью перивентрикулярного ($r=0,4$; $p<0,05$) и субкортикального ($r=-0,4$; $p<0,05$) лейкоареоза в лобных долях головного мозга. Связь САД с быстрым прогрессированием КН убедительно показана в недавних крупных проспективных исследованиях [8] и исследованиях с использованием СМАД [9]. Вероятно, эта зависимость обусловлена тем, что стойкое высокое САД усугубляет нарушение эндотелиальной функции мелких сосудов, приводя к повреждению белого вещества мозга и последовательно усиливая КН. Кроме эндотелиальной дисфункции, существует много потенциальных механизмов, посредством которых высокое САД вызывает повреждение белого вещества мозга, наиболее важными из них являются нарушение гематоэнцефалического барьера и хроническое воспаление.

Наше исследование показало, что терапевтическая стратегия, направленная на достижение и удержание целевых показателей АД в течение как минимум 6 мес, не приводит к регрессу когнитивного дефицита у больных АГ. Это свидетельствует о пользе дополнительного медикаментозного воздействия на УКН у этой категории больных, на что указывают большинство экспертов. Действительно, дополнительное воздействие на дофамин- и норадренергическую передачу (пирибедил) привело к положительной динамике когнитивных функций у пациентов. Отмечено достоверное уменьшение выраженности КН по объективным показателям когнитивных функций (MoCa-тест). При этом степень регресса КН не зависела от дополнительного приема препаратов, воздействующих на церебральную микроциркуляцию, нейрометаболические процессы.

Позитивное влияние пирибедила на когнитивный статус сохраняется длительно (как минимум до полугода) после курсового лечения. Средний показатель MoCa-теста не претерпел статистически значимых изменений между визитами на 24-й (окончание лечения) и 48-й (дальнейшее наблюдение) неделях в группах пациентов, дополнительно получавших пирибедил. Более чем у половины (69,4%) больных, прошедших курс лечения пирибедилом, в фазе последующего наблюдения показатели MoCa-теста сохранились на уровне 24-й недели, и у 13,9% пациентов этой когорты они улучшились по сравнению с 25% пациентов группы только антигипертензивной терапии, у которых эти показатели не изменились.

Пирибедил воздействует как на церебральную дофаминергическую, так и на норадренергическую систему. Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении сосудистых КН, по данным плацебо-контролируемых исследований [10], а также масштабных (мультицентровых) наблюдательных сравнительных российских исследований [6, 11]. Сосудистые КН связаны с лобно-подкорковой дисфункцией и клинически характеризуются снижением интеллектуальной гибкости и брадифренией. В значительной степени когнитивные симптомы лобно-подкорковой дисфункции вызваны недостаточностью дофаминергической медиации. Усиление дофаминергической медиации агонистом дофаминергических рецепторов может способствовать регрессу когнитивного дефицита, обусловленного сосудистым фактором. В то же время активизация норадренергической системы способствует улучшению концентрации внимания и процессу запоминания. Таким образом, двойной механизм действия пирибедила направлен непосредственно на патогенез сосудистых КН.

Заключение. У пациентов среднего возраста, страдающих АГ, необходимо проводить регулярный скрининг на когнитивную дисфункцию, которая может быть ранним предиктором деменции в зрелом возрасте. Следует прицельно обращать внимание на среднее суточное САД, поскольку его повышение является одним из значимых факторов прогрессирования КН. Согласно данным настоящего исследования, терапия, ориентированная на достижение и удержание целевых показателей АД, в сочетании с 24-недельным курсом пирибедила является оптимальной при КН, ассоциированных с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1; 153(1):72-8.
2. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000 Jan-Feb;21(1):57-62.
3. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24; 352(9137):1347-51.
4. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2016 Dec;68(6):e67-e94. Epub 2016 Oct 10.
5. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351-6.
6. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. All-Russian program of epidemiology research and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27–32. (In Russ.)].
7. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004 Nov; 44(5):631-6. Epub 2004 Oct 4.
8. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019 Feb; 73(2):310-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062.
9. Li XF, Cui LM, Sun DK, et al. The correlation between cognitive impairment and ambulatory blood pressure in patients with cerebral small vessel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jul;21(3 Suppl):52-56.
10. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1517-9.
11. Яхно НН, Захаров ВВ, Страчунская ЕЯ и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал. 2012;17(4):49-55. [Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya EYa, et al. Treatment of non-dement cognitive impairment in patients with hypertension and cerebral atherosclerosis (According to the Russian multicenter study «FUETE»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;17(4):49-55. (In Russ.)].

Поступила 9.04.2019

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.

Чугунова С.А.

Медицинский институт ФГАОУ «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия
677000, Якутск, ул. Ойунского, 27

Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга

Цель исследования – установить особенности локализации аневризм сосудов головного мозга в зависимости от этнической принадлежности в популяции Якутии.

Пациенты и методы. Обследованы пациенты с аневризматическим геморрагическим инсультом – АГИ ($n=433$), последовательно госпитализированные в региональный сосудистый центр (Якутск). В 1-ю группу вошли представители коренных этносов азиатской расы Якутии ($n=331$; 33,8% мужчин); во 2-ю группу – пациенты европеоидной расы ($n=102$; 45,1% мужчин). Диагноз установлен по данным цифровой субтракционной церебральной ангиографии (77,6%), мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (22,4%).

Результаты. Всего диагностированы 433 мешотчатые аневризмы с разрывом, в том числе передней мозговой и передней соединительной артерий (ПМА-ПсоА) – 33,8%, средней мозговой артерии (СМА) – 38,7%, внутренней сонной артерии (ВСА) – 21,6%, артерий вертебробазилярного бассейна – 5,8%. Наиболее частой локализацией аневризм в 1-й группе у мужчин (41,1%) и женщин (39,7%) была СМА; во 2-й группе у мужчин – ПМА-ПсоА (52,2%), у женщин – ВСА (42,8%). Значимые различия в частоте аневризм между этническими группами установлены для СМА (40,2% в 1-й группе против 26,4% во 2-й; $p=0,014$; отношение шансов, ОШ 1,866; 95% доверительный интервал, ДИ 1,111–3,146). Частота аневризм СМА у женщин в 1-й группе была выше, чем во 2-й ($p=0,012$; ОШ 2,417; 95% ДИ 1,155–5,141).

Заключение. Локализация церебральных аневризм различается в зависимости от этнической принадлежности. У мужчин и женщин с АГИ, принадлежащих к коренным этносам азиатской расы Якутии, наиболее частой локализацией аневризм является СМА. У мужчин европеоидной расы наиболее распространены аневризмы ПМА-ПсоА, у женщин – аневризмы ВСА. Частота аневризм СМА значимо выше у женщин, относящихся к коренным этносам азиатской расы, по сравнению с женщинами европеоидной расы.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; аневризма сосудов головного мозга; локализация; этнос.

Контакты: Саргылана Афанасьевна Чугунова; sa.chugunova@mail.ru

Для ссылки: Чугунова С.А. Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):60–64.

Ethnic characteristics of location for cerebral aneurysms

Chugunova S.A.

Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

27, Oiunsky St., Yakutsk 677000

Objective: to establish the characteristics of location for cerebral aneurysms according to ethnicity in the population of Yakutia.

Patients and methods. A total of 433 patients with aneurysmal hemorrhagic stroke (AHS) who had been admitted consecutively to the regional vascular center (Yakutsk) were examined. Group 1 included representatives of the indigenous ethnic groups of the Asian race in Yakutia ($n=331$; 33.8% of men); Group 2 comprised patients of the Caucasian race ($n=102$; 45.1% of men). The diagnosis was made by digital subtraction cerebral angiography (77.6%) and multislice computed tomography angiography (22.4%).

Results. A total of 433 ruptured saccular aneurysms, including the latter in the anterior cerebral and anterior communicating arteries (ACA-AcoA) (33.8%), middle cerebral artery (MCA) (38.7%), internal carotid artery (ICA) (21.6%), and vertebrobasilar arteries (5.8%), were diagnosed. In Group 1, the most common location for aneurysms was MCA (41.1 and 39.7% in men and women, respectively); in Group 2, that was ACA-AcoA (52.2%) in men and ICA (42.8%) in women. The ethnic groups showed significant differences in the incidence of MCA aneurysms (40.2 and 26.4% in Groups 1 and 2; respectively ($p=0.014$)); (odds ratio (OR) = 1.866; 95% confidence interval (CI), 1.111–3.146). In Group 1, the incidence of MCA aneurysms was higher in women than in those in Group 2 ($p=0.012$) (OR=2.417; 95% CI, 1.155–5.141).

Conclusion. The location for cerebral aneurysms differs according to ethnicity. In Yakutia among AHS patients, the most frequent location for aneurysms is MCA among indigenous Asians, while that is ACA-AcoA in Caucasian men and ICA is in Caucasian women. The incidence of MCA aneurysms is significantly higher in indigenous Asian women than in Caucasian ones.

Keywords: hemorrhagic stroke; subarachnoid hemorrhage; cerebral aneurysm; location; ethnicity.

Contact: Sargylana Afanasyevna Chugunova; sa.chugunova@mail.ru

For reference: Chugunova S.A. Ethnic characteristics of location for cerebral aneurysms. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):60–64.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-60-64

Разрыв аневризмы сосудов головного мозга является причиной геморрагических форм инсульта. В зависимости от распространения крови развиваются субарахноидальные, субарахноидально-паренхиматозные, субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния [1]. Частота церебральных аневризм в популяции, согласно разным данным, составляет от 3 до 5–10% [2, 3]. Установлено, что при субарахноидальных кровоизлияниях имеют значение расово-этнические особенности. Например, высокая частота таких кровоизлияний зафиксирована в Японии и Финляндии [4], повышенная — у латиноамериканцев и представителей черной расы по сравнению с лицами белой расой [5, 6]. Существующие различия между расовыми и этническими группами в частоте аневризматических субарахноидальных кровоизлияний до сих пор не нашли полного объяснения [4]. В проведенных ранее исследованиях показано, что в Якутии преимущественной локализацией церебральных аневризм является средняя мозговая артерия (СМА) [7]. При изучении госпитальной структуры 1078 случаев инсульта установлено, что доля кровоизлияний в результате разрыва церебральной аневризмы у представителей коренных этносов Якутии значимо выше, чем у пациентов белой расы [8].

Имеется незначительное число исследований, посвященных изучению локализации и размеров разорванных церебральных аневризм, основанных на большом количестве последовательных наблюдений [9]. Поэтому представляется целесообразным изучить этнические особенности разорванных церебральных аневризм, явившихся причиной геморрагического инсульта, у пациентов азиатской и европеоидной рас в популяции Якутии.

Цель исследования — установить особенности локализации аневризм сосудов головного мозга в зависимости от этнической принадлежности в популяции Якутии.

Пациенты и методы. В исследование включено 433 пациента с аневризматическим геморрагическим инсультом (АГИ), последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр (Якутск) в 2011–2017 гг.

Критерии включения в исследование: наличие диагностированной мешотчатой аневризмы сосудов головного мозга с разрывом, явившейся причиной АГИ (острая стадия); принадлежность к коренным этносам азиатской расы Якутии (якуты, эвены, эвенки, юкагиры) — 1-я группа; принадлежность к европеоидной расе (русские, украинцы, поляки, белорусы, литовцы) — 2-я группа. **Критерии исключения:** диагностированная аневризма сосудов головного мозга без разрыва.

У всех пациентов диагноз устанавливали на основании данных неврологического осмотра, клинического обследования, нейровизуализации — компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Локализацию, количество аневризм определяли по данным дигитальной субтракционной церебральной ангиографии — у 336 (77,6%) пациентов, мультиспиральной КТ-ангиографии — у 97 (22,4%). Дигитальную субтракционную ангиографию проводили на аппарате Innova 3100 GE по стандартной методике с исследованием артерий каротидного бассейна с обеих сторон и артерий вертебрального бассейна. КТ-ангиографию выполняли на 64-срезовом аппарате Siemens Somatom Definition с 3D реконструкцией. При исследовании демографических характеристик пациентов

учитывали пол, возраст, этническую принадлежность. По возрасту пациенты были разделены на три подгруппы: молодого возраста — до 45 лет, среднего возраста — 45–59 лет, пожилого и старческого возраста — 60 лет и более. Всего в группу исследования включено 433 пациента с АГИ, в том числе 158 (36,5%) мужчин и 275 (63,5%) женщин.

Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем Сибирского отделения РАМН (протокол № 37 от 25.12.2014). Статистический анализ проведен с использованием пакетов компьютерных программ Statistica 13.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные признаки описывали как средние арифметические со стандартным отклонением. Для сравнительного анализа количественных признаков с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента; для количественных признаков, не подчиняющихся законам нормального распределения, — непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Для сравнительного анализа частот качественных признаков использовали точный критерий Фишера, а также вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты исследования. В 1-ю группу вошел 331 пациент, в том числе 112 (33,8%) мужчин и 219 (66,2%) женщин, во 2-ю группу — 102 больных, в том числе 46 (45,1%) мужчин и 56 (54,9%) женщин. В целом средний возраст мужчин был значимо меньше, чем женщин (47,9±11,2 против 54,1±12,4 года; $p < 0,00001$); в 1-й группе — 47,9±11,5 против 53,6±12,3 года соответственно ($p = 0,000047$), во 2-й группе — 48,3±10,5 против 55,7±12,8 года соответственно ($p = 0,002$). В двух этнических группах средний возраст не имел значимых различий: в 1-й группе он составлял 51,7±12,3 года, во 2-й группе — 52,4±12,3 года ($p = 0,635$), при этом наиболее часто аневризмы диагностировали у пациентов среднего возраста — у 158 (47,7%) против 48 (47,1%) соответственно ($p = 0,910$). У лиц молодого возраста аневризмы были выявлены в 1-й группе в 90 (27,2%) случаях, во 2-й группе в 28 (27,5%; $p = 1,000$); у лиц пожилого и старческого возраста — в 83 (25,1%) и 26 (25,5%) случаях соответственно ($p = 1,000$). Соотношение женщин к мужчинам составило в 1-й группе — 1,9; во 2-й группе — 1,2.

Церебральные аневризмы с разрывом явились причиной субарахноидальных кровоизлияний у 253 (58,4%) пациентов, субарахноидально-паренхиматозных — у 179 (41,3%), субарахноидально-вентрикулярных — у 1 (0,2%). Всего диагностировано 433 разорванных мешотчатых аневризмы, в том числе артерий каротидного бассейна 408 (94,2%): передней мозговой артерии-передней соединительной артерии (ПМА-ПсоА) — 137 (33,8%), СМА — 160 (38,7%), внутренней сонной артерии (ВСА) — 111 (21,7%); артерий вертебрального бассейна (ВББ) — 25 (5,8%): задней мозговой артерии — 4 (2,2%), основной артерии — 6 (2,5%), позвоночных артерий — 4 (0,9%), мозжечковых артерий — 4 (0,9%), задней соединительной артерии (ЗсоА) — 7 (1,6%).

В 1-й группе аневризмы каротидного бассейна составили 94,6% ($n = 313$), во 2-й группе — соответственно 93,1% ($n = 95$; $p = 0,628$); аневризмы ВББ — 5,4% ($n = 18$) и 6,9% ($n = 7$; $p = 0,628$). Доля аневризм СМА была выше в 1-й группе, чем во 2-й: 40,2% ($n = 133$) и 26,4% ($n = 27$; $p = 0,014$; ОШ=1,866;

Демографические показатели и характеристика аневризм у пациентов с АГИ в зависимости от гендерной и этнической принадлежности

Параметр	Мужчины			Женщины		
	1-я группа (n=112)	2-я группа (n=46)	p (ОШ; 95% ДИ)*	1-я группа (n=219)	2-я группа (n=56)	p (ОШ; 95% ДИ)*
Возраст, годы, n (%):						
<44	47,9 ± 11,5 38 (33,9)	48,3 ± 10,5 16 (34,8)	0,834 1,000	53,6 ± 12,3 52 (23,7)	55,7 ± 12,8 12 (21,4)	0,361 0,860
45–59	59 (52,7)	23 (50,0)	0,861	99 (45,2)	25 (44,6)	1,000
≥60	15 (13,4)	7 (15,2)	0,802	68 (31,05)	19 (33,9)	0,748
Аневризмы каротидного бассейна, n (%)	108 (96,4)	43 (93,5)	0,416	205 (93,6)	52 (92,8)	0,768
<i>В том числе:</i>						
ПМА-ПсоА	43 (38,4)	24 (52,2)	0,156	54 (24,6)	16 (28,6)	0,606
СМА	46 (41,1)	15 (32,6)	0,371	87 (39,7)	12 (21,4)	0,012 (2,417 (1,155–5,141))
ВСА	19 (17)	4 (8,7)	0,221	64 (29,2)	24 (42,8)	0,056
Аневризмы вертебробазилярного бассейна, n (%)	4 (3,6)	3 (6,5)	0,416	14 (6,4)	4 (7,1)	0,768
Многокамерные аневризмы, n (%)	9 (8,04)	3 (6,5)	1,000	12 (5,5)	4 (7,1)	0,748

*Для значимых различий.

95% ДИ 1,111–3,146). Частота аневризм ПМА-ПсоА не имела значимых различий в 1-й и 2-й группах – 29,3% (n=97) и 39,2% (n=40; p=0,068), как и частота аневризм ВСА – 25% (n=83) против 27,5% (n=28; p=0,697) и аневризм ВББ – 5,4% (n=18) против 6,8% (n=7; p=0,628). Многокамерные аневризмы диагностированы в 1-й группе в 21 (6,3%) случае, во 2-й группе – в 7 (6,8%; p=0,820).

Результаты сравнительного анализа демографических показателей пациентов и характеристик аневризм в двух этнических группах в зависимости от гендерной принадлежности приведены в таблице. Средний возраст не имел значимых различий в двух этнических группах как у мужчин (p=0,834), так и у женщин (p=0,361).

Установлены гендерные особенности в локализации аневризм. Так, у мужчин 2-й группы наиболее распространены были аневризмы ПМА-ПсоА (52,2%), а у женщин – ВСА (42,8%). В 1-й группе самой частой локализацией аневризм была СМА, причем как у мужчин (41,1%), так и у женщин (39,7%). У женщин 1-й группы доля аневризм СМА была значимо больше, чем у женщин 2-й группы (39,7% против 21,4%; p=0,012; ОШ=2,417; 95% ДИ 1,155–5,141), но у мужчин значимых различий в частоте СМА не обнаружено (p=0,371). Для аневризм других локализаций значимых различий в частоте между двумя этническими группами не выявлено как у мужчин, так и у женщин, такие же данные получены и в отношении частоты многокамерных аневризм.

Обсуждение. В нашем исследовании установлено, что локализация церебральных аневризм, явившихся причиной АГИ, имеет этнические особенности. Наиболее распространенной локализацией аневризм в обследованной группе являлась СМА (38,7%). После разделения пациентов на группы в соответствии с этнической принадлежностью выявлено, что аневризмы СМА преобладали у представителей ко-

ренного этноса азиатской расы (40,2%), в отличие от пациентов европеоидной расы (26,4%).

У пациентов европеоидной расы были наиболее распространены аневризмы ПМА-ПсоА (39,2%). Действительно, согласно результатам исследований, проведенных в европейских популяциях, наиболее частой локализацией аневризм являются ПМА и ПсоА. Так, В. Weir и соавт. [10] сообщили, что 40,3% разорванных аневризм располагались в ПМА или ПсоА. По данным J.J. Froelich и соавт. [11], самой частой локализацией аневризм является ПсоА (37,4%). В исследовании, проведенном в России, показано, что причиной субарахноидальных кровоизлияний в 44,9% случаев были аневризмы ПсоА, в 21,3% – СМА, в 24,7% – ВСА, в 3,4% – ЗсоА и в 5,6% – ВББ [12]. Таким образом, в обследованной нами группе распределение локализации аневризм у пациентов европеоидной расы соответствовало данным, полученным в европейских популяциях, в то время как у представителей коренного этноса азиатской расы установлена особенность – преимущественная локализация аневризм в СМА. При этом у женщин коренных этносов азиатской расы аневризмы СМА диагностировались значимо чаще, чем у женщин европеоидной расы (p=0,012; ОШ 2,417; 95% ДИ 1,155–5,141).

Полученные в группе коренных этносов Якутии результаты отличаются от данных исследований, проведенных в азиатских популяциях. Так, в исследованиях, проведенных в Гонконге и Японии, наиболее распространенной локализацией аневризм явились ПсоА и ЗсоА [13, 14]. В недавнем мультицентровом исследовании в Китае показано, что наиболее частой локализацией разорванных аневризм были ЗсоА (32,0%), ПсоА (28,7%) и СМА (13,5%) [15]. Среди неразорванных аневризм головного мозга, по данным японского исследования, наиболее частой локализацией оказалась ВСА [16].

В нашем исследовании возрастные особенности манифестации заболевания и распределение аневризм по сосудистым бассейнам в целом соответствовали таковым в работах других авторов. У обследованных нами пациентов большинство (94,2%) составляли аневризмы артерий каротидного бассейна и 5,8% — аневризмы артерий ВББ. Действительно, согласно данным многих исследований, наиболее частой локализацией аневризм является передний отдел виллизиева круга (более 90%) [1, 12, 13]. У наших пациентов заболевание манифестировало преимущественно в среднем возрасте и чаще развивалось у женщин, что было характерно как для европеоидной, так и для азиатской расы. Полученные результаты сопоставимы с данными многих исследований, согласно которым аневризмы чаще возникают у женщин, чем у мужчин [2, 4, 5]. В настоящее время причины этого феномена неясны, одним из возможных объяснений является влияние гормональных факторов на риск развития заболевания [17, 18]. Данное предположение косвенно подтверждается гендерными особенностями в распределении аневризм. Известно, что у мужчин чаще диагностируются аневризмы ПсоА, а у женщин — ВСА [9, 17]. Гендерные особенности в распределении аневризм наблюдались и в настоящем исследовании. Но при этом такое распределение аневризм было характерно для пациентов только европеоидной расы: у мужчин наиболее частой локализацией была ПМА-ПсоА (52,2%), а у женщин — ВСА (42,8%). У представителей коренного этноса азиатской расы распределение аневризм в гендерных группах было совершенно иным: и у мужчин, и у женщин наиболее частой локализацией аневризм оказалась СМА (41,1 и 39,7%, соответственно).

Установленные этнические особенности в локализации аневризм, вероятно, можно объяснить следующими причинами. Известно, что аневризмы чаще встречаются на бифуркациях сосудов головного мозга вследствие значительного гемодинамического воздействия [19]. Следовательно, можно предположить, что данный патогенетический механизм способствует преимущественному развитию аневризм ПМА-ПсоА или ВСА, которые преобладают в большинстве популяций [10–12]. В то же время показано, что характерная локализация наследственно обусловленных аневризм — СМА, кроме того, такие аневризмы часто имеют большой диаметр и множественную локализацию [3]. Генетические факторы играют более важную роль в развитии аневризм СМА по сравнению с аневризмами других локализаций [20]. Таким образом, у пациентов коренных этносов Якутии азиатской расы, вероятно, преимущественную роль в патогенезе церебральных аневризм играют факторы, связанные с генетическими особенностями строения церебральной сосудистой стенки.

Заключение. Локализация церебральных аневризм имеет этнические особенности. У представителей коренных этносов Якутии азиатской расы наиболее распространенной локализацией церебральных аневризм является СМА, причем как у мужчин, так и у женщин. У мужчин европеоидной расы наиболее часто встречаются аневризмы ПМА-ПсоА, в то время как у женщин — аневризмы ВСА. Доля аневризм СМА у женщин с АГИ значимо выше среди представительниц коренных этносов Якутии по сравнению с пациентками европеоидной расы.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова ВИ, Крылов ВВ, редакторы. Геморрагический инсульт: практическое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 160 с. [Skvortsova VI, Krylov VV, editors. *Gemorragicheskii insul't: prakticheskoe rukovodstvo* [Hemorrhagic stroke: a practical guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 160 p.]
- Крылов ВВ, Элиава ШШ, Яковлев СБ и др. Клинические рекомендации по лечению разорвавшихся бессимптомных аневризм головного мозга. Вопросы нейрохирургии. 2016;(5):124-35. [Krylov VV, Eliava ShSh, Yakovlev SB, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of unruptured asymptomatic aneurysms in the brain. *Voprosy neirokhirurgii*. 2016;(5):124-35. (In Russ.)].
- Caranci F, Briganti F, Cirillo L, et al. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013 Oct;82(10):1598-605. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.026. Epub 2013 Feb 8.
- De Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1365-72. Epub 2007 Apr 30.
- Eden SV, Meurer WJ, Sanchez BN, et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):731-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000319690.82357.44. Epub 2008 Jun 11.
- Labovitz DL, Halim AX, Brent B, et al. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):147-50. Epub 2006 Feb 21.
- Контоторов ИИ, Васильева НА, Ларионов ПИ и др. Эпидемиологическая характеристика и результаты оперативного лечения субарахноидальных кровоизлияний аневризматической этиологии. Якутский медицинский журнал. 2012;(4):100-1. [Kontogorov II, Vasil'eva NA, Larionov PI, et al. Epidemiological characteristics and results of surgical treatment of subarachnoid hemorrhages of aneurysmal etiology. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2012;(4):100-1. (In Russ.)].
- Chugunova SA, Nikolaeva TY, Semenov A. Contribution of cerebral vascular anomalies in hemorrhagic stroke structure in different racial groups of Yakutia. *Wiad Lek*. 2015;68(4):604-7.
- Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg*. 2017 Oct;127(4):748-753. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085. Epub 2016 Dec 2.
- Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg*. 2002 Jan;96(1):64-70.
- Froelich JJ, Neilson S, Peters-Wilke J, et al. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 5-Year Clinical Survey. *World Neurosurg*. 2016 Jul;91:260-5. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.044. Epub 2016 Apr 20.
- Гончар АА, Гончар ИА. Локализация разорвавшихся аневризм по данным церебральной ангиографии. Медицинский журнал. 2006;(3):41-3. [Gonchar AA, Gonchar IA. Localization of ruptured aneurysms according to cerebral angiography. *Meditsinskii zhurnal*. 2006;(3):41-3. (In Russ.)].
- Lai HP, Cheng KM, Yu SC, et al. Size, location, and multiplicity of ruptured intracranial aneurysms in the Hong Kong Chinese population with subarachnoid haemorrhage. *Hong Kong Med J*. 2009 Aug;15(4):262-6.
- Osawa M, Hongo K, Tanaka Y, et al. Results of direct surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: outcome of 2055 patients who underwent direct aneurysm surgery and profile of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):655-63; discussion 663-4.
- Zheng Y, Zhou B, Wang X, et al. Size, Aspect Ratio and Anatomic Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: Consecutive Series of 415 Patients from a Prospective,

Multicenter, Observational Study. *Cell Transplant*. 2018 Dec 4;963689718817227. doi: 10.1177/0963689718817227. [Epub ahead of print].

16. Imaizumi Y, Mizutani T, Shimizu K, et al. Detection rates and sites of unruptured intracranial aneurysms according to sex and age: an analysis of MR angiography-based brain examinations of 4070 healthy Japanese adults. *J Neurosurg*. 2018 Apr 6;130(2):573-578. doi: 10.3171/2017.9.JNS171191.

17. Ghods AJ, Lopes D, Chen M. Gender differences in cerebral aneurysm location. *Front Neurol*. 2012 May 21;3:78. doi: 10.3389/fneur.2012.00078. eCollection 2012.

18. Mhurchu CN, Anderson CS, Jamrozik KD, et al. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. An international population – based, case – control study. *Stroke*. 2001 Mar;32(3):606-12.

19. Alfano JM, Kolega J, Natarajan SK, et al. Intracranial aneurysms occur more frequently

at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses. *Neurosurgery*. 2013 Sep;73(3):497-505. doi: 10.1227/NEU.0000000000000016.

20. Van 't Hof FN, Kurki M, Kleinloog R, et al. Genetic risk load according to the site of intracranial aneurysms. *Neurology*. 2014 Jul 1; 83(1):34-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000547. Epub 2014 May 30.

Поступила 18.02.2019

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.

Ершов В.И.^{1,2}, Белкин А.А.³, Карпец А.В.⁴, Здвизжкова С.В.^{2,4}, Гончар-Зайкин А.П.¹, Гумалатова Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ²Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрохирургии и нейрореаниматологии, Оренбург, Россия;

³Клинический институт мозга, Березовский, Россия; ⁴ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова», Оренбург, Россия

^{1,2}460000, Оренбург, ул. Советская, 6; ³623700, Березовский, ул. Шиловская 28-6; ⁴460000, Оренбург, проспект Победы, 140В

Эффективность тренировочного метода реабилитации с помощью специальных питательных смесей у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией в составе комбинированной терапии

Цель исследования — оценить эффективность тренировочного метода с использованием специальных питательных смесей в составе комбинированной реабилитации больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией.

Пациенты и методы. В исследование включено 55 пациентов (30 мужчин и 25 женщин 45–80 лет) с дисфагией в остром периоде ишемического инсульта. У 30 пациентов применяли специальные вяжущие смеси в составе комбинированной терапии и у 25 пациентов смеси не использовали. Изучали динамику восстановления функции глотания с помощью шкал PAS (Penetration-Aspiration Scale) и федеральной эндоскопической шкалы оценки тяжести дисфагии FEDSS (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale), а также перехода с зондового питания на самостоятельное.

Результаты и обсуждение. Показано, что лучшее восстановление функции глотания достигается за счет тренировки с использованием смесей различной вязкости. Более вязкие смеси, как и твердая пища, лучше стимулируют рецепторный аппарат глотки, происходит наиболее активное восстановление динамического глотательного стереотипа. Постепенный переход на смеси меньшей вязкости позволяет восстанавливать навык глотания более жидкой пищи. У большинства пациентов, главным образом с псевдобульбарными нарушениями, для достижения значимого клинического эффекта достаточно 10 сут. В тяжелых случаях, при бульбарных дисфункциях, длительность тренировки может быть увеличена до 2 нед и более.

Заключение. Тренировочный метод реабилитации с применением специальных питательных смесей в сочетании с электростимуляцией у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией позволяет достичь достоверно лучших показателей восстановления функции глотания по шкале PAS. Применение метода способствует достоверно лучшему переходу от зондового питания к самостоятельному.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейрогенная дисфагия; аспирационная пневмония; тренировочный метод реабилитации с помощью специальных питательных смесей.

Контакты: Вадим Иванович Ершов; ervad2010@yandex.ru

Для ссылки: Ершов ВИ, Белкин АА, Карпец АВ и др. Эффективность тренировочного метода реабилитации с помощью специальных питательных смесей у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией в составе комбинированной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):65–70.

Efficiency of a rehabilitation training method by means of special infant formulas in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia as part of combined therapy

Ershov V.I.^{1,2}, Belkin A.A.³, Karpets A.V.⁴, Zdvizhkova S.V.^{2,4}, Gonchar-Zaikin A.P.¹, Gumalatova N.V.¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ²University Research and Clinical Center of Neurology, Neurosurgery, and Neuroreanimatology, Orenburg, Russia; ³Clinical Brain Institute, Berezovsky, Russia;

⁴N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg, Russia

^{1,2}6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; ³28-6, Shilovskaya St., Berezovsky 623700; ⁴140B, Prospekt Pobedy, Orenburg 460000

Objective: to evaluate the efficiency of a training method using special infant formulas as part of combined rehabilitation for patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia.

Patients and methods. The investigation enrolled 55 patients (30 men and 25 women) aged 45–80 years with dysphagia during the acute period of ischemic stroke. Thirty patients used special astringent formulas as part of combined therapy and 25 patients did not. The investigators studied the time of course of changes in the restoration of swallowing function, by using the Penetration-Aspiration Scale (PAS) and the Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS), as well as the transition from probe feeding to independent one.

Results and discussion. The best restoration of swallowing function was shown to be achieved through training using formulas with different astringency. Stronger astringent formulas, like solid foods, stimulate better the pharyngeal receptor apparatus; the most active restoration of a dynamic swallowing stereotype occurs. The gradual transition to a milder astringent formula allows restoration of the skill to swallow thinner

liquid foods. It takes 10 days to achieve a significant clinical effect in most patients, mainly in those with pseudobulbar disorders. Training may be prolonged to 2 weeks or more in severe cases, in bulbar dysfunctions.

Conclusion. *The training rehabilitation method using special infant formulas in combination with electrical stimulation in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia allows achieving the significantly better indicators of restoration of swallowing function in accordance with the PAS scale. The application of the method contributes to the significantly better transition from probe feeding to independent one.*

Keywords: *ischemic stroke; neurogenic dysphagia; aspiration pneumonia; training rehabilitation method by means of special infant formulas.*

Contact: *Vadim Ivanovich Ershov; ervad2010@yandex.ru*

For reference: *Ershov VI, Belkin AA, Karpets AV, et al. Efficiency of a rehabilitation training method by means of special infant formulas in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia as part of combined therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2):65–70.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-2-65-70*

Проблема церебрального инсульта не теряет своей актуальности в связи с высокой смертностью и инвалидизацией [1]. Нейрогенная дисфагия встречается у 25–65% больных с инсультом, при этом летальность пациентов с постинсультной дисфагией и зондовым питанием варьируется от 20–24% [2]. Острая дыхательная недостаточность и интубация трахеи существенно увеличивают риск развития дисфагии [3]. Более 60% пациентов с острой дыхательной недостаточностью имеют нарушения глотания после искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. Дисфункция небно-глоточного затвора и/или неадекватное закрытие гортани (нарушение защиты гортани) приводят к дефектам защиты дыхательных путей и закупорке глотки и гортани слюной или слизью с остатками пищи, больные фактически «утопают» в собственном секрете [5]. Проблема нарушения глотания и его коррекции у пациентов с инсультом недостаточно разработана [6, 7]. С одной стороны, наличие дисфагии требует профилактики аспирационных осложнений, изоляции трахеобронхиального дерева и зондового кормления, с другой – длительное глотательное бездействие усугубляет прогрессирование дисфагии. Появление в штате мультидисциплинарных бригад специалистов по клинической логопедии дало возможность в кооперации с реаниматологами найти пути решения этой проблемы.

В настоящем исследовании нами оценено предположение, что тренировочные кормления загущенными смесями могут способствовать более быстрому регрессу дисфагии и не сопровождаются риском аспирации при условии проведения кормления подготовленным логопедом.

Цель исследования – изучение эффективности тренировочного метода реабилитации с применением специальных питательных смесей в составе комбинированной терапии у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией.

Пациенты и методы. В исследование включено 55 пациентов (30 мужчин и 25 женщин) с дисфагией после первого ишемического инсульта, находившихся в неврологическом отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова (Оренбург). У 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин в возрасте 45–80 лет) для лечения дисфагии применяли специальные вяжущие смеси фирмы Fresenius Kabi (1-я группа). Использовали смеси с консистенцией густого заварного крема (Фрезубин Крем), консистенцией натурального йогурта (Фрезубин Йогурт) и консистенцией сиропа (Фрезубин сгущенный, ступень 1). По мере восстановления

функции глотания постепенно заменяли смеси самой густой консистенции на смеси самой жидкой консистенции. Полного замещения суточного кормления у пациентов смесями фирмы Fresenius Kabi не было. Данные смеси применяли лишь в качестве прямой терапии дисфагии 2 раза в сутки.

У 25 пациентов (16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 50 до 80 лет) с ишемическим инсультом и дисфагией специальные вяжущие смеси не использовали (2-я группа, контрольная).

Характер инсульта уточнялся с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI, 2003), порядком и стандартами лечения, направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Степень тяжести дисфагии определяли по шкале оценки аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (Penetration-Aspiration Scale, PAS) и федеральной эндоскопической шкале оценки тяжести дисфагии (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS).

В соответствии с клиническими рекомендациями Союза реабилитологов России [8], терапия дисфагии у пациентов обеих групп включала:

- правильный выбор способа кормления пациента;
- расчет энергетической ценности модифицированных по консистенции продуктов и подбор питательных смесей для нутритивной поддержки;
- гигиенический уход за полостью рта;
- логопедическую коррекцию, направленную на подбор консистенции пищи, способов стимуляции чувствительности слизистых оболочек полости рта, стимуляцию и растормаживание акта глотания, восстановление дыхания, речи;
- лечебную логопедическую гимнастику, способствующую правильному позиционированию, стимуляции активного глотания, нормального дыхания, восстановлению функциональной активности мышц, участвующих в акте глотания и приема пищи (жевательные, мимические, мышцы языка);
- физиотерапевтические методы в виде внутриглоточной электростимуляции глотательного акта;
- психологическую коррекцию.

Всем больным проводили процедуру накожной электростимуляции на аппарате VocaStim-Master (Phisiomed).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в соответствии с общепринятыми методиками вариационной статистики с определением средней величины, стандартных отклонений, доверительного интервала, величины статистической значимости различий (p). Для значимых различий между группами применяли критерий Стьюдента (t). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При изучении динамики восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом, оцененной по шкале PAS, оказалось, что в 1-е сутки исследования степень тяжести дисфагии была сопоставима в обеих группах: в 1-й группе (применение смесей) – 5,97 балла, во 2-й группе (контроль) – 5,8 балла. До 5-х суток различия в средних значениях выраженности дисфагии в группах были недостоверными. С 6-х суток наметилась устойчивая тенденция к лучшему восстановлению функции глотания у пациентов 1-й группы (рис. 1). Так, на 6-е сутки в 1-й группе степень тяжести дисфагии достигала 4,23 балла, во 2-й группе – 4,7 балла. Данная тенденция сохранялась, и на 7-е сутки в 1-й группе это значение составляло 3,71 балла против 4,1 балла во 2-й группе. На 8-е сутки данный показатель равнялся 3,4 балла, во 2-й группе – 3,8 балла. На 9-е сутки в 1-й группе показатель дисфагии составил 2,94 балла, во 2-й группе – 3,4 балла; на 10-е сутки – соответственно 2,74 и 3,2 балла. Статистически значимые различия между группами определялись с 6-х суток ($p < 0,05$).

При изучении динамики восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом, оцененной по шкале FEDSS, выявлено, что в 1-е сутки тяжесть дисфагии была сопоставимой в обеих группах: в 1-й группе она составляла 4,8 балла, во 2-й группе – 4,85 балла (рис. 2). На 3-и сутки в 1-й группе этот показатель достигал 4,57 балла, а во 2-й группе – 4,8 балла; на 5-е сутки – соответственно 4,14 и 4,3 балла; на 7-е сутки – 3,66 и 3,8 балла; на 9-е сутки – 3,06 и 3,2 балла; на 10-е сутки – 2,65 и 3 балла. Различия между значениями до 9-х суток были статистически незначимыми.

При изучении динамики восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом (псевдобульбарный синдром), оцененной по шкале FEDSS, установлено, что в 1-е сутки средние значения тяжести дисфагии у пациентов, получавших смеси (1-я группа), составляли 4,88 балла, а во 2-й группе (контроль) – 5,07 балла. На 3-и сутки степень тяжести дисфагии оценивалась в 4,62 и 5 баллов соответственно; на 5-е сутки – в 4,18 и 4,5 балла. На 9-е сутки в 1-й группе эта оценка снизилась до 3 баллов, во 2-й группе она равнялась 3,35 балла. На 10-е сутки в 1-й группе это значение составило 2,59 балла, в группе контроля – 3,21 балла. Со 2-х суток наблюдалась тенденция к более низким значениям у пациентов, получавших смеси (рис. 3).

При изучении сравнительной динамики восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом (бульбарный синдром), оцененной по шкале PAS, выявлено, что в 1-е сутки средняя степень тяжести дисфагии в 1-й группе достигала 5,62 балла, во 2-й группе – 5,16 балла; на 3-и сутки – соответственно 5,25 и 5,16 балла; на 5-е сутки – 4,37 и 4,16 балла; на 9-е сутки – 2,87 и 2,83 балла; на 10-е сутки – 2,87 и 2,66 балла. Различия между группами статистически незначимы. Клинически значимой аспирации с развитием пневмонии у наших пациентов не было.

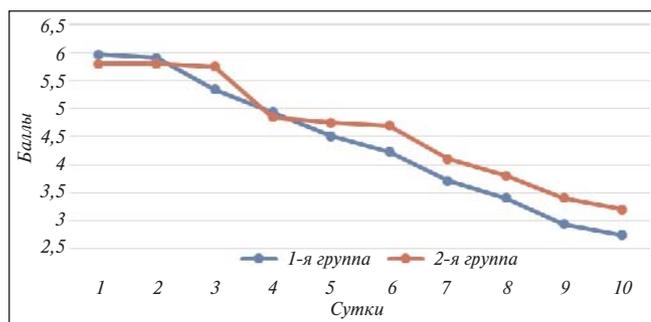


Рис. 1. Динамика восстановления функции глотания у пациентов 1-й и 2-й групп (PAS)

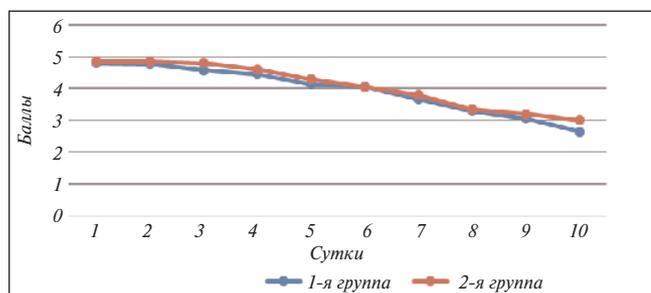


Рис. 2. Динамика восстановления функции глотания у пациентов 1-й и 2-й групп (FEDSS)

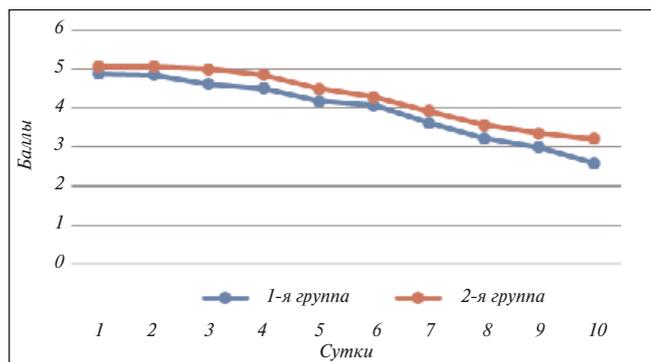


Рис. 3. Динамика восстановления функции глотания у пациентов 1-й и 2-й групп с псевдобульбарным синдромом (FEDSS)

У 4 (16%) пациентов 1-й группы не удалось провести все этапы прямой терапии глотания (использование трех консистенций смесей). Эти больные на 10-е сутки оставались на зондовом кормлении. Наиболее тяжело процесс восстановления функции глотания проходил у больных с бульбарным синдромом. Так, на 10-е сутки у половины больных контрольной группы с бульбарным синдромом не были проведены все этапы прямой терапии глотания, и они оставались на зондовом питании. В 1-й группе, в которой использовали вязкие смеси, таких пациентов было 25%. В группе больных с псевдобульбарным синдромом на зондовом кормлении на 10-е сутки оставались 5,26% пациентов, в то же время в 1-й группе таких пациентов не было. На момент выписки лишь 2 пациента контрольной группы (8%) оставались на зондовом питании, оба имели бульбарные нарушения. В 1-й группе все пациенты перешли на самостоятельное питание ($p < 0,05$). Важно отметить, что у всех пациентов наблюда-

лось улучшение функции глотания при использовании тренировочного метода.

Обсуждение. Дисфагия крайне негативно влияет на качество жизни пациентов, может вызывать различные осложнения, такие как недостаточное питание, дегидратация, дисбаланс слюноотделения и наиболее тяжелое – аспирационная пневмония. Общепринятой считается классификация, включающая четыре вида дисфагии [9].

Проявления нейрогенной дисфагии при бульбарном синдроме характеризуются большими выраженностью и сроками восстановления и представляют сложность для терапии [10]. В нашем исследовании у 14 из 55 пациентов наблюдался бульбарный и у 41 – псевдобульбарный синдром. Тяжесть дисфагии при бульбарном синдроме была большей, а восстановление проходило хуже. Данные особенности имелись как в 1-й группе, так и во 2-й группе.

Особая форма орофарингеальной дисфагии, получившая название «постэкстубационная дисфагия» (ПЭД), впервые описана в 1991 г. при миографии ротовой полости у экстубированных пациентов [4, 11]. Патогенетическую основу ПЭД составляет феномен «learned non used» («научился не использовать»), при котором вследствие длительного стояния интубационной трубки (<48 ч) или исчезновения подскладочного давления при ношении канюли нарушается механизм трехфазного глотания и имеет место пищевое оральное бездействие из-за длительного кормления через зонд [12]. Наше исследование включало 6 пациентов, находившихся на ИВЛ 72 ч. Трое из них на 10-е сутки оставались на зондовом кормлении, и им не удалось выполнить все этапы прямой терапии глотания.

Для диагностики нарушений глотания были использованы клинические и аппаратные методы. Из аппаратных методов применяли гибкую трансназальную фиброэндоскопию. При проведении глотательных проб наблюдались следующие патологические процессы: ретенция (остатки пищи на стенках глотки и складках слизистой оболочки); пенетрация (проникновение частиц пищи во вход гортани); аспирация (попадание пищевого комка между голосовыми связками в трахею) [13, 14].

Классификация степени тяжести аспирации зависит от объема пищевого болюса, попавшего в дыхательные пути, на основании чего можно сделать предварительное заключение о вероятности развития пневмонии [15].

Выделяют следующие формы аспирации:

1) предглотательная аспирация – проникновение контрастных веществ или компонентов пищи во вход гортани и трахею до начала фарингеальной фазы;

2) интраглотательная аспирация – ослабленное или полностью отсутствующее сокращение мышц глотки, недостаточное поднятие гортани в вентрокраниальном направлении и замедленное поднятие надгортанника, нарушение открытия верхнего эзофагеального сфинктера, задержка пищевых частиц в области глотки и их опорожнение в трахею;

3) постглотательная аспирация – задержка остатков пищевого болюса в области глотки, развивающаяся в основном за счет недостаточного поднятия гортани или неполноценного открытия верхнего эзофагеального сфинктера. После завершения глотательного акта происходит опорожнение болюса в трахею [16].

В нашем исследовании предглотательная аспирация наблюдалась у 5 пациентов, интраглотательная – у 28 и постглотательная – у 24 пациентов.

Данные международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность аспирации в остром периоде инсульта составляет от 30 до 51% [12]. При этом у 9–27% больных, перенесших инсульт, аспирация носит скрытый характер [17]. Связь между аспирацией и развитием пневмонии была убедительной [18]. Так, распространенность пневмонии у лежачих пациентов с дисфагией после инсульта составляет 63% [19]. Под термином «аспирационная пневмония» понимают легочные поражения, возникающие вследствие аспирации (микроаспирации) большого или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, полости рта или желудка и развитие вслед за этим инфекционного процесса [12, 17, 19, 20]. Этиология большинства аспирационных пневмоний полимикробная [15]. Ряд эпизодов аспирации проходит бесследно; пневмония развивается в случае попадания большого количества инфицированного (контаминированного) содержимого в дыхательные пути, когда естественные защитные механизмы подавлены или не справляются с нагрузкой, а также в результате действия на нижние дыхательные пути агрессивного аспириата (одна из важных причин возникновения развития пневмонии) [12]. Острый химический пневмонит – синдром, характеризующийся острым воспалением бронхов и легочной паренхимы и возникающий сразу же в ответ на воздействие аспирированного материала [12]. У пациентов с массивной аспирацией нарастает гипоксемия, рентгенологически определяются сливные легочные инфильтраты. Возникает особое состояние, называемое респираторным дистресс-синдромом [16]. В одних случаях гипоксемия и легочная инфильтрация разрешаются в ближайшие дни без специального лечения, в других – после периода кажущегося улучшения (2–5-е сутки) вновь появляются лихорадка, признаки дыхательной недостаточности и продуктивный кашель, что свидетельствует о развитии вторичной бактериальной пневмонии [12]. Важно, что клинически значимой аспирации с развитием пневмонии у наших пациентов не было. Комплекс мероприятий по профилактике пневмонии явился надежным инструментом, позволившем избежать данных осложнений. Восстановление функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде впервые возникшего ишемического инсульта с помощью комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий дает возможность начинать работу в условиях блока реанимации и интенсивной терапии [21, 22].

В последнее время сложилось устойчивое представление о том, что лечебно-реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление функции глотания, должны начинаться как можно раньше в блоке реанимации и интенсивной терапии и продолжаться в отделении неврологии на койках долечивания [23]. В нашей стране используются клинические рекомендации Союза реабилитологов России [8], в соответствии с которыми был проведен комплекс реабилитационных мероприятий при дисфагии в нашем исследовании.

Больных 1-й и 2-й групп отличало то, что в 1-й группе для реабилитации пациентов с нейрогенной дисфагией применялся метод «разглатывания» с использованием специальных вязких смесей различной консистенции [24]. У всех больных отмечена тенденция к лучшему восстановлению функции глотания с помощью данного метода. При постепенном переходе на смеси меньшей вязкости у паци-

ентов 1-й группы происходило более быстрое восстановление навыка глотания жидкой пищи [25].

Лучшее восстановление функции глотания достигается за счет тренировки с использованием смесей различной вязкости, поскольку более вязкие смеси, как и твердая пища, в большей степени стимулируют рецепторный аппарат глотки. При этом именно с помощью этих смесей происходит наиболее активное восстановление динамического глотательного стереотипа. Постепенный переход на смеси меньшей вязкости позволяет восстанавливать навык глотания более жидкой пищи. У большинства пациентов, глав-

ным образом с псевдобульбарными нарушениями, для достижения значимого клинического эффекта было достаточно 10 сут. На наш взгляд, в тяжелых случаях, при бульбарных дисфункциях, длительность тренировки может быть увеличена до 2 нед и более.

Заключение. Таким образом, применение тренировочного метода реабилитации с помощью специальных питательных смесей в сочетании с электростимуляцией у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией позволяет добиться достоверно лучших показателей восстановления функции глотания.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова ВИ. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2007; Спецвыпуск:25-9. [Skvortsova VI. Reducing the incidence, mortality and disability from stroke in the Russian Federation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007; Special Issue:25-9. (In Russ.)].
- Schepp SK, Tirschwell DL, Müller RM, Longstreth WT. Swallowing screens after acute stroke: a systematic review. *Stroke*. 2012 Mar; 43(3):869-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638254. Epub 2011 Dec 8.
- de Larminat V, Dureuil B, Montravers P, Desmots JM. Impairment of deglutition reflex after prolonged intubation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992;11(1):17-21.
- Brodsky MB, Huang M, Shanholtz C, et al. Recovery of Dysphagia Symptoms after Oral Endotracheal Intubation in ARDS Survivors: A 5-Year Longitudinal Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Mar;14(3):376-383. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-455OC.
- Hammond CAS, Goldstein LB. Cough and Aspiration of Food and Liquids Cough and Aspiration of Food and Liquids Due to Oral-Pharyngeal. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):154S-168S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.154S.
- Skvortsova VI, Stachovskaya LV, Klochikhina OA. The stroke epidemiology in different regions of Russia by method of territorially populational register in 2009-2010 years. The 21th European Stroke Conference. Lisbon; 2012. P. 564.
- Салдина ИЮ, Шпрах ВВ, Ключихина ОА, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в Иркутске по данным территориально-популяционного регистра. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2015;115(9):15-9. [Saldina IYu, Shprakh VV, Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Irkutsk according to the territorial population register. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2015;115(9):15-9. (In Russ.)].
- Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде: клинические рекомендации. Москва: Национальная ассоциация по борьбе с инсультом; 2014. [Logopedicheskaya diagnostika i reabilitatsiya patsientov s povrezhdeniyami golovnoy mozga v ostrom periode: klinicheskie rekomendatsii [Speech therapy diagnosis and rehabilitation of patients with brain damage in the acute period: clinical recommendations]. Moscow: Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom; 2014.]
- Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы: клинические рекомендации. Москва: Национальная ассоциация по борьбе с инсультом; 2013. [Diagnostika i lechenie disfagii pri zabolevaniyakh tsentral'noi nervnoi sistemy: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the Central nervous system: clinical guidelines]. Moscow: Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom; 2013.]
- Белкин АА, Ершов ВИ, Иванова ГЕ. Нарушение глотания при неотложных состояниях – постэкстубационная дисфагия. Анестезиология и реаниматология. 2018;(4):76–82. [Belkin AA, Ershov VI, Ivanova GE. Impaired swallowing in case of emergency – postextubation dysphagia. *Anestziologiya i reanimatologiya*. 2018;(4):76–82. (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 298 с. [Parfenov VA. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 298 p.]
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1; 344(9):665-71.
- Pancorbo-Hidalgo PL, Garcia-Fernandez FP, Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs*. 2001 Jul; 10(4):482-90.
- Терапевтическое руководство по лечению парезов гортани, афазии, дисфагии и дизартрии с помощью аппарата VocaStim [Therapeutic guidelines for the treatment of laryngeal paresis, aphasia, dysphagia and dysarthria with VocaStim] <http://www.satellitegroup-vrn.ru/upload/content/12.pdf>
- Лихолетова НВ, Горбачев ВИ. Анализ исходов заболевания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения при проведении респираторной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):37-42. [Likholetova NV, Gorbachev VI. Analysis of the outcomes of the disease in patients with acute cerebrovascular disease during respiratory therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):37-42. (In Russ.)].
- Shaker R, Geenen JE. Management of Dysphagia in Stroke Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 May;7(5):308-32.
- Broniatowski M, Grundfest-Broniatowski S, Tyler DJ, et al. Dynamic laryngotracheal closure for aspiration: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2001 Nov;111(11 Pt 1):2032-40.
- Горбачев ВИ, Лохов АВ, Горбачева СМ. К вопросу о респираторной поддержке больных с тяжелыми формами инсультов на догоспитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2018;19(3):69-74. [Gorbachev VI, Lohov AV, Gorbacheva SM. To the question of respiratory support of patients with severe stroke at the prehospital stage. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2018;19(3):69-74. (In Russ.)].
- Blackford MG, Glover ML, Reed MD. Lower respiratory tract infections. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 2002. P. 1849-67.
- Шнайдер НА, Козулина ЕА, Дмитренко ДВ. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии (обзор литературы). Международный неврологический журнал. 2007;3(13):119-30. [Shneider NA, Kozulina EA, Dmitrenko DV. Clinical and genetic heterogeneity of dystrophic myotonia (literature review). *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2007;3(13):119-30. (In Russ.)].
- Стрельникова ИА. Динамика восстановления функции глотания у больных с инсультом на фоне комплексного лечения с применением нейромышечной электростимуляции. Аспирантский вестник Поволжья. 2013;(1-2):64-8. [Strel'nikova IA. Dynamics of recovery of swallowing function in patients with stroke on the background of complex treatment with neuromuscular electrical stimulation. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2013;(1-2):64-8. (In Russ.)].
- Белкина ЮБ. Вариант комплексного логопедического пособия в нейрореабилитации после инсульта. Специальное образование. 2010;(2):12-8. [Belkina YuB. A variant of a complex speech therapy manual in neuroreha-

bilitation after stroke. *Spetsial'noe obrazovanie*. 2010;(2):12-8. (In Russ.).

23. Темирова АР, Сыздыков МБ, Капаров ШФ и др. Ранняя реабилитация больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. *Наука и здравоохранение*. 2014;(2):103-5. [Temirova AR, Syzdykov MB, Kaparov ShF, et al. Early rehabilitation of patients with acute cerebrovascular disturbance. *Nauka i zdravookhranenie*. 2014;(2):103-5. (In Russ.).]

24. Камаева ОВ, Монро П, Буракова ЗФ

и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: Методическое пособие.

Часть 1. Организация Инсультного Блока. Санкт-Петербург; 2003. [Камаева ОВ, Монро Р, Burakova ZF, et al.

Mul'tidistsiplinarnyi podkhod v vedenii i rannei rehabilitatsii neurologicheskikh bol'nykh:

Metodicheskoe posobie. Chast' 1

[Multidisciplinary approach in the management and early rehabilitation of neurological patients: Handbook. Part 1. Organization Of The Stroke

Unit]. Organizatsiya Insul'tnogo Bloka. Saint-Petersburg; 2003.]

25. Авдюнина ИА. Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи (анализ двух клинических случаев). *Лечащий врач*. 2015;(1):70-4.

[Avdyunina IA. Neurogenic dysphagia management: use of liquid and food thickener (analysis of two clinical cases). *Lechashchii vrach*. 2015;(1):70-4. (In Russ.).]

Поступила 10.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Фрезениус Каби». 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.

Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П., Никифорова И.Ю., Новоженова Т.Е.
 ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования
 Российской Федерации, Москва, Россия
 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином

Цель исследования — на основе анализа эффективности агомелатина (вальдоксан) разработать и обосновать дифференцированные показания к его назначению при типологических вариантах эндогенных депрессий разной степени тяжести.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование, в котором использовали клинико-психопатологический, психометрический (оценочные шкалы The Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-21; Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale, UKU; шкала-опросник для оценки ангедонических расстройств Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) и статистический методы. Обследовано 56 больных (средний возраст 34,9 года) с эндогенной депрессией умеренной и тяжелой степени в рамках аффективно-психоза ($n=42$) и приступообразной шизофрении ($n=14$) — F31.3-4; F32.1-2 и F33.1-2 по МКБ-10. Больные получали курсовое лечение агомелатином (вальдоксан) по 25–50 мг один раз в день, вечером, в течение 4–8 нед. Состояние больных оценивали в динамике в фиксированные дни по редукции среднего суммарного балла (ССБ) соответствующих шкал как незначительный (до 19% редукции расстройств), умеренный (20–49%), хороший (50–69%) и значительный (70% и более) эффект. Действие агомелатина анализировали в двух группах больных. В 1-й группе ($n=26$) изучали особенности антидепрессивного эффекта и его динамику при эндогенных депрессиях разной типологической структуры (тоскливой, тревожной и адинамической); во 2-й группе ($n=30$) — действии агомелатина на ангедонические эндогенные депрессии и проявления ангедонии в разных сферах психической деятельности (интересов, социальной активности, эмоциональной вовлеченности и еды/питья).

Результаты и обсуждение. Установлены хорошая переносимость и высокая антидепрессивная активность агомелатина при курсовом лечении эндогенных депрессий умеренной и тяжелой степени. Значительное улучшение (редукция ССБ по HAMD-21 на 84,4%) у больных отмечалось к 3-й и 4-й неделям курсового лечения и стабильно сохранялось при последующем наблюдении. Хороший эффект препарата (редукция ССБ HAMD-21 на 50% и более) проявлялся уже к 14-му дню терапии. Отмечено сбалансированное антидепрессивное действие препарата, зафиксирован значительный тимолептический, стимулирующий, анксиолитический и антиангедонический эффект (редукция ССБ депрессивных расстройств на 90,83; 84,9; 82,39 и 78,9% соответственно).

Заключение. Универсальный спектр антидепрессивного действия агомелатина, хорошая переносимость, высокая эффективность и быстрое улучшение делают его препаратом выбора при лечении широкого круга психопатологических эндогенных депрессий: тоскливых (меланхолических), апатоадинамических, тревожных и ангедонических.

Ключевые слова: агомелатин; эндогенные депрессии; ангедония; терапевтический эффект; показания к назначению.

Контакты: Лилия Ивановна Абрамова; L_Abramova@rambler.ru

Для ссылки: Абрамова ЛИ, Пантелеева ГП, Никифорова ИЮ, Новоженова ТЕ. Дифференцированный подход и показания к оптимизации терапии эндогенных депрессий агомелатином. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):71–77.

Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression

Abramova L.I., Panteleeva G.P., Nikiforova I.Yu., Novozhenova T.E.

*Mental Health Research Center, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia
 34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Objective: to develop and justify differentiated indications for the use of agomelatine (valdoxan) to treat the typological variants of endogenous depressions with varying severity on the basis of an analysis of its therapeutic efficacy.

Patients and methods. An open prospective study was conducted using the clinical, psychopathological, and psychometric rating scales: the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21); Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU); the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) for assessing anhedonic disorders, and statistical methods. Examinations were made in 56 patients (mean age, 34.9 years) with moderate and severe endogenous depression within affective psychosis ($n=42$) and shift-like schizophrenia ($n=14$) (ICD-10 items F31.3-4; F32.1-2, and F33.1-2). The patients received a cycle treatment with agomelatine (valdoxan) 25–50 mg once a day in the evening for 4–8 weeks. The patients' status was evaluated over time on fixed days from a reduction in the mean total score (MTS) of the respective scales as insignificant (less than 19% reduction in disorders), moderate (20–49%), good (50–69%), and excellent (70% or more) effects. The effect of agomelatine was analyzed in two patient groups. The specific features of the antidepressive effect and its dynamics in the presence of endogenous depressions of different typologies (melancholic, anxious, and adynamic depressions) were studied in Group 1 ($n=26$); the effect of agomelatine on anhedonic endogenous depressions and manifestations of anhedonia in different mental activity areas (interests, social activity, emotional engagement and eating/drinking) was investigated in Group 2 ($n=30$).

Results and discussion. *There was a good tolerance and a high antidepressant activity of agomelatine during its treatment cycle for moderate and severe endogenous depressions. A significant improvement (an 84.4% reduction in HAMD-21 MTS) was noted in patients at 3 and 4 weeks of the treatment cycle and consistently persisted at a subsequent follow-up. Agomelatine showed a good effect (a 50% or more reduction in HAMD-21 MTS) just at 14 days of therapy. The drug was observed to have a balanced antidepressant effect, significant thymoleptic, stimulant, anxiolytic, and antianhedonic activities (reductions in the MTS of depressive disorders by 90.83, 84.9, 82.39, and 78.9%, respectively).*

Conclusion. *The universal spectrum of the antidepressive effect of agomelatine, its good tolerability, high efficacy, and rapid improvement makes it the drug of choice in treating a wide range of psychopathological endogenous depressions: melancholic, apatho-dynamic, anxious, and anhedonic ones.*

Keywords: *agomelatine; endogenous depressions; anhedonia; therapeutic effect; indications for use.*

Contact: *Lilia Ivanovna Abramova; L_Abramova@rambler.ru*

For reference: *Abramova LI, Panteleeva GP, Nikiforova IYu, Novozhenova TE. Differentiated approach and indications for optimization of agomelatine therapy for endogenous depression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2):71–77.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-2-71-77*

Актуальность разработки и оптимизации методов антидепрессивной терапии обусловлена значительной распространенностью депрессий. По данным ВОЗ (2017), депрессией страдают до 300 млн человек в мире; по частоте депрессии опережают онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Бремя негативных последствий депрессии в виде нарушения социального функционирования пациентов и растущих экономических затрат общества составляет до 40,5% и в 2–6 раз превышает аналогичные показатели при другой психической патологии. Депрессии являются важным фактором риска суицидального поведения больных и занимают второе место среди болезней, приводящих к потере трудоспособности и инвалидности. Все это делает необходимым проведение исследований, посвященных повышению социальной адаптации пациентов с депрессией и улучшению качества их жизни, в том числе путем оптимизации терапевтических подходов и поиска патогенетически обоснованных методов лечения.

С 50-х годов XX в. осуществлялся целенаправленный синтез «идеальных» антидепрессантов с учетом патогенеза депрессивных нарушений; создано уже несколько поколений таких препаратов. Одними из первых были синтезированы «типичные» трициклические антидепрессанты (ТСА), которые и сегодня являются основными в антидепрессивной терапии. Был установлен их высокий антидепрессивный эффект (в среднем у 70% больных), однако холинолитические побочные эффекты ТСА нередко осложняли антидепрессивную терапию и приводили к ее отмене. В дальнейшем в практику последовательно внедрялись разные группы антидепрессантов, в частности обладающие селективностью нейрохимического действия: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI-препараты); норадренергические и серотонинергические антидепрессанты (NaSSA); специфические ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI). Эти группы препаратов отличались широтой и универсальностью клинического эффекта, но преимущественно при легких и умеренно выраженных депрессиях; их сильной стороной являлась низкая токсичность благодаря отсутствию воздействия на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренорецепторы. Однако было высказано мнение, что развитие депрессии невозможно объяснить дисфункцией только одного моноамина, так как все моноамины связаны с определенными звеньями патогенетического процесса, лежащего в основе развития депрессивных нарушений [1].

В настоящее время среди прогрессивных теорий возникновения депрессивных расстройств выделяют хронобиологическую, основанную на концепции десинхронизации биологических ритмов у таких больных. Согласно этой теории, ключевую роль в синхронизации циркадных ритмов, включая цикл сон-бодрствование, играет хронобиотический гормон мелатонин, который синтезируется в эпифизе в ночную фазу суточного ритма [2]. Синтез мелатонина регулируется в супрахиазматическом ядре, куда он поступает из эпифиза и осуществляет регуляцию циркадных ритмов. Антидепрессивные свойства самого мелатонина не получили подтверждения в клинических исследованиях, однако послужили основой для создания препаратов с близкими эффектами. Так, в лаборатории «Сервьё» (Франция) синтезирован уникальный антидепрессивный препарат агомелатин (вальдоксан). Инновационный механизм его действия реализуется посредством влияния на мелатонинергическую и серотонинергическую системы и, соответственно, предполагает ресинхронизацию циркадных ритмов за счет агонизма к МТ₁- и МТ₂-рецепторам и селективный антагонизм к 5-НТ₂-рецепторам, что приводит к специфическому и опосредованному высвобождению во фронтальной коре двух основных нейротрансмиттеров – норадреналина и дофамина, играющих важную роль в патогенезе депрессии [3–5].

В ряде зарубежных и отечественных исследований, в том числе плацебо-контролируемых, а также сравнительного характера, показана эффективность агомелатина при лечении депрессивных состояний у стационарных и амбулаторных пациентов [6–8]. В.Р. Hasler и соавт. [9] впервые указали на положительное действие агомелатина при ангедонии, связав его с особенностями мелатонинергического эффекта препарата. В единичных сравнительных исследованиях было отмечено, что агомелатин приводит к значительной редукции психопатологических ангедонических проявлений, позитивно влияет на симптомы депрессии в целом, улучшая самооценку и социальное функционирование пациентов [10–13]. Препарат рекомендовался в качестве средства преодоления резистентности при лечении апатических депрессий с выраженными ангедоническими проявлениями [14]. Однако недостаточно освещены данные об особенностях клинического действия вальдоксана и его динамике с учетом психопатологической структуры эндогенных депрессий и степени их тяжести.

Цель исследования – на основе анализа терапевтической эффективности агомелатина разработать и обосновать дифференцированные показания к его назначению при типологических вариантах эндогенных депрессий разной степени тяжести.

Пациенты и методы. Обследовано 56 пациентов (47 женщин и 9 мужчин, средний возраст 34,9 года). У всех пациентов диагностирована эндогенная депрессия умеренной или тяжелой степени в рамках би- или монополярного аффективного психоза ($n=42$) или приступообразной шизофрении ($n=14$); по МКБ-10 их состояние квалифицировалось рубриками F31.3-4; F32.1-2 и F33.1-2.

Критериями исключения служили наличие соматических, неврологических и органических заболеваний головного мозга в стадии декомпенсации; наличие суицидального поведения, токсикоманической и алкогольной зависимости, а также изменений показателей биохимического анализа крови, особенно общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Проведено открытое проспективное исследование; все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Пациентов обследовали в период стационарного лечения в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний клиники Научного центра психического здоровья по единому протоколу. Использовали клинико-психопатологические и психометрические методы с применением международных оценочных шкал HAMD-21 (The Hamilton Depression Rating Scale), UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), шкалы-опросника для характеристики ангедонических расстройств (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS). Оценку состояния больных проводили в фиксированные дни. Терапевтическую эффективность вальдоксана изучали в динамике на основании клинических данных и редукции среднего суммарного балла (ССБ) соответствующих шкал по сравнению с 0-м или предшествующим днем оценки и определяли как незначительный (до 19%), умеренный (20–49%), хороший (50–69%) и значительный (70% и более) эффект. Вальдоксан в таблетках по 25 мг назначали 1 раз в день, вечером, начиная с дозы в 25 мг. У части больных (12,5%) эта суточная доза сохранялась на всем протяжении курсовой терапии, у большинства пациентов (77,5%) с отсутствием признаков улучшения психического состояния в первые 1–2 нед лечения она была увеличена до 50 мг. В качестве сопутствующей терапии сохранялся прием умеренных доз предшествующих нейролептиков, ноотропов и нормотимиков, исключались любые антидепрессанты и транквилизаторы.

Терапевтическую эффективность и безопасность агомелатина анализировали в двух группах больных. В 1-ю группу вошли 26 пациентов (23 женщины и 3 мужчины), у которых изучали особенности антидепрессивной активности и ее динамику при эндогенных депрессиях разного типа и разной степени тяжести с учетом ведущего депрессивного компонента. Средний возраст больных составлял $26,1 \pm 13,3$ года, длительность депрессии – $7,5 \pm 9,3$ мес. ССБ тяжести депрессии по HAMD-21 изначально равнялся 24,42 (умеренная депрессия), у 9 больных депрессия расценена как тяжелая и у 17 – как умеренная. Длительность заболевания у них достигала $11,2 \pm 10,4$ года, в анамнезе было $5,4 \pm 8,1$ аффективных эпизода.

Во 2-ю группу включено 30 больных (24 женщины и 6 мужчин), у которых определяли влияние вальдоксана на проявления ангедонии в структуре разной степени тяжести типологической разновидности эндогенной депрессии. Средний возраст больных составлял 35,9 года, длительность заболевания – 10,4 года, число перенесенных депрессивных эпизодов – $5,4 \pm 8,1$. Степень тяжести ангедонической депрессии по ССБ HAMD-21 изначально у 53,3% была умеренной, у 46,7% – тяжелой. Выраженность ангедонии перед началом исследования (ССБ по SHAPS) в целом достигала 10,2 балла. Оценивали также выраженность ангедонии в разных сферах психической деятельности по пунктам SHAPS: в сфере интересов (пункты 1, 2, 3, 9), социальной активности (7, 8, 13, 14), эмоциональной вовлеченности (5, 6, 11, 12) и еды/питья (4, 10); перед назначением вальдоксана этот показатель составлял соответственно 3,4; 2,4; 3,0 и 1,4 балла.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики. Значимость различий между полученными параметрами определяли по *t*-критерию Стьюдента и точному методу Фишера для малого числа наблюдений (по показателю *p*).

Результаты. Полностью прошли 56-дневный курс лечения агомелатином 26 пациентов 1-й группы. Курсовое лечение продолжалось 8 нед. Динамику состояния пациентов оценивали исходно (0-й день) и на 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 28-й, 42-й и 56-й дни терапии. Если к началу курсовой терапии ССБ по HAMD-21 в этой группе в целом был равен 24,42, то к концу исследования он уменьшился на 84,41% (значительный эффект), и только у 6 (23,1%) пациентов отмечались остаточные признаки легкой депрессии. У остальных 20 (76,9%) пациентов оценка по HAMD-21 составляла от 0 до 6 баллов, т. е. признаки депрессии практически отсутствовали, и состояние отвечало критериям полной ремиссии. Важно, что клиническое улучшение (нормализация настроения, появление психофизической активности, снижение актуальности грустных мыслей, редуцирование конгруэнтных настроению сверхценных идей самоуничтожения, малоценности, самообвинения) у пациентов 1-й группы в целом наблюдалось уже к 14-му дню лечения. К этому времени ССБ снизился до 12,08 (на 49,5%), т. е. практически до нижней границы хорошего эффекта, а к 21-му дню составил уже 9,0 (уменьшился в 2,7 раза, или на 63,15%), что оценивалось как отчетливый хороший эффект.

К 42-му дню терапии достигнутый к 3-й неделе хороший эффект по группе в целом нарастал до значительного, при этом ССБ уменьшился на 77,17%, а к 56-му дню – на 84,41%. Характерно, что после 4-й недели курсовой терапии значительный эффект агомелатина оставался стабильным или несущественно повышался в процентном выражении, что подтверждала оценка на 42-й и 56-й дни лечения.

Изучение спектра антидепрессивного действия агомелатина (тимолептического, стимулирующего, седативного или анксиолитического) показало его относительно сбалансированное влияние на симптомы депрессии. Тимолептический эффект определяли по динамике ССБ признаков 1, 2, 3 HAMD-21 (депрессивное настроение, чувство вины, суицидальные намерения); стимулирующий – по редукции ССБ признаков 7 и 8 (работоспособность и активность, заторможенность); анксиолитический – по редукции ССБ признаков 9, 10, 11 (ажитация, психическая

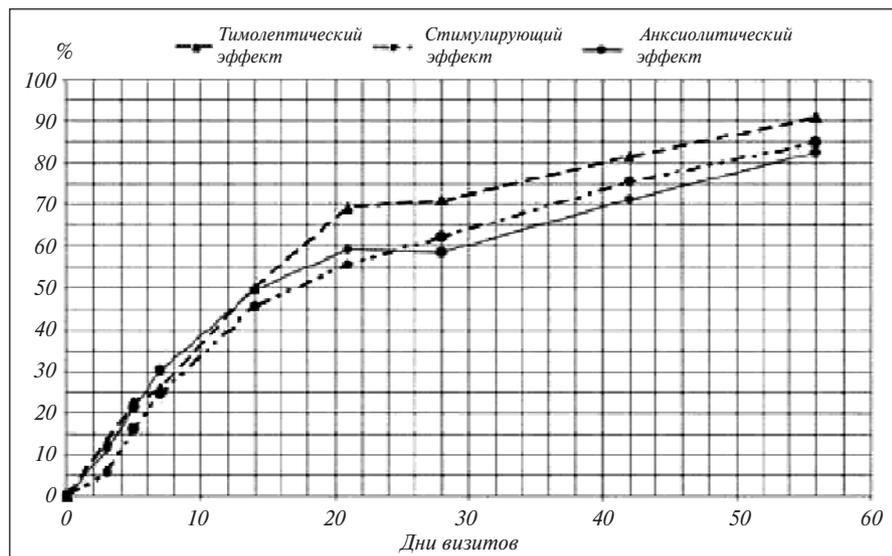


Рис. 1. Динамика тимолептического, стимулирующего, анксиолитического эффекта вальдоксана (коэффициент редукции ССБ HAMD-21)

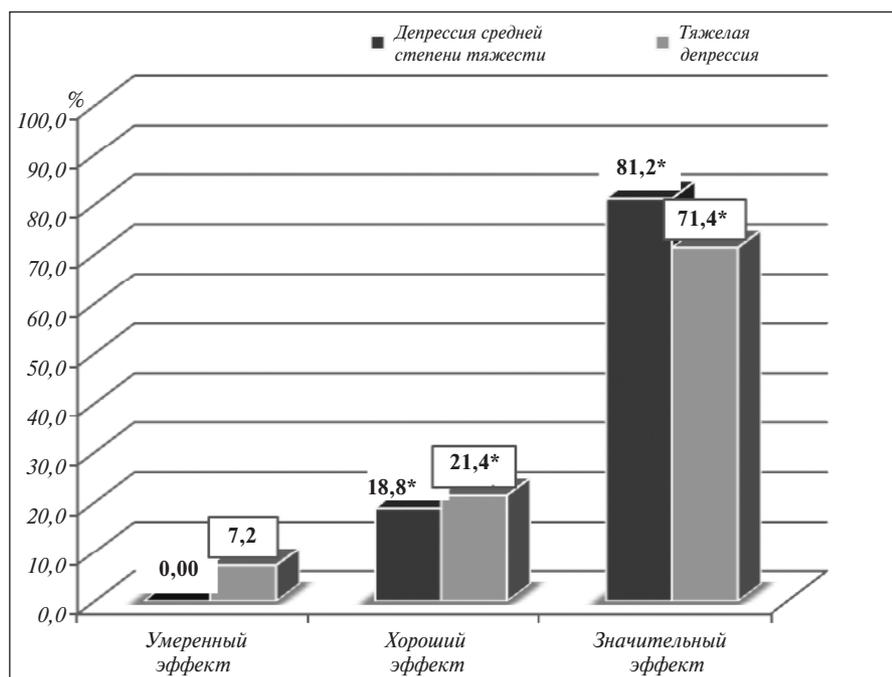


Рис. 2. Динамика эффекта вальдоксана при ангедонических депрессиях разной степени тяжести (редукция ССБ по HAMD-21). * – $p < 0,025$

тревога, соматическая тревога). К началу терапии ССБ симптомов, отражающих тяжесть тимических проявлений депрессии, составлял 4,62, апатоадинамических – 4,08, тревожных – 5,46. К концу курсового лечения их редукция достигала 90,83; 94,91 и 82,39% соответственно, т. е. наблюдалось улучшение состояния пациентов по всем компонентам антидепрессивного спектра, что расценено как значительный эффект.

Действие агомелатина на отдельные симптомы депрессии характеризовалось не только сходной высокой эффективностью, но и сходной динамикой улучшения в ходе курсового лечения (рис. 1). Уже к 14-му дню терапии

уменьшение ССБ, отражающего выраженность тимических, апатоадинамических, тревожных симптомов, составило 50,0; 49,30 и 45,28% соответственно, т. е. достигло уровня хорошего и пограничного с ним умеренного эффекта.

К концу курсового лечения, как было указано выше, наблюдалась высокая активность препарата в отношении всех трех компонентов депрессии. По степени и темпу уменьшения симптомов явно преобладал тимолептический эффект (редукция на 90,83%); выраженность стимулирующего и антитревожного действия была несколько меньше (редукция на 84,91 и 82,39% соответственно), но также определена как значительный эффект.

Во 2-й группе 30 больных с ангедоническими эндогенными депрессиями умеренной и тяжелой выраженности получали агомелатин в течение 30 дней. Оценка эффекта проводили до начала (0-й день) и на 7-й, 14-й и 30-й дни терапии. У пациентов 2-й группы подтверждены установленные у больных 1-й группы особенности антидепрессивной активности и универсальности действия агомелатина на отдельные компоненты депрессии. В целом в этой группе степень редукции ССБ по HAMD к 30-му дню терапии достигала 78,9% (отчетливое значительное улучшение).

Как показано на рис. 2, в подгруппах с депрессией средней и тяжелой выраженности хороший и значительный эффект наблюдался в сумме у 100 и 92,8% пациентов соответственно, но при тяжелой депрессии хороший эффект отмечался несколько чаще (21,4% против 18,8% случаев), в свою очередь, значительное улучшение зарегистрировано в большем числе случаев в подгруппе с депрессией средней степени тяжести (в 81,2% против 71,4% случаев). В среднем во 2-й группе умеренное улучшение зафиксировано уже к 7-му дню лечения (22,6% редукции ССБ по HAMD-21), а к 14-му дню состояние больных уже достигало границы хорошего эффекта (48,8% редукции). При этом у пациентов как со средней, так и с тяжелой выраженностью депрессии показатели улучшения в дни оценки находились в одних и тех же диапазонах; однако в подгруппе с депрессией средней тяжести редукция ССБ по HAMD-21 оказалась несколько выше, чем в подгруппе с тяжелой депрессией, и на 30-й день лечения составляла 81,7 и 76,8% соответственно.

Анализ действия агомелатина на отдельные компоненты ангедонической депрессии показал, что уменьшение

симптомов тревоги и депрессивного аффекта на 30-й день лечения соответствовало значительному эффекту (редукция ССБ по HAMD-21 на 76,9 и 82,2% соответственно), причем умеренный эффект для обоих компонентов был достигнут уже на 7-й день лечения, а хороший – на 14-й день (рис. 3). Однако, несмотря на некоторое преобладание депрессивного настроения над тревожным (в 1,2 раза), у пациентов этой группы редукция тяжести депрессивного настроения в эти сроки лечения оказалась большей, чем симптомов тревоги. На 30-й день терапии в подгруппе с депрессией средней степени тяжести уменьшение симптомов депрессии в целом достигало 83,6%, а депрессивного настроения и тревоги было примерно одинаковым – на 84,4 и 82,6% соответственно. В подгруппе с тяжелой депрессией эти показатели были ниже, хотя также оценивались как значительный эффект: соответственно 76,0; 79,7 и 72,3% уменьшения расстройств, т. е. действие агомелатина на депрессивный аффект было более отчетливым, чем на аффект тревоги.

Динамика гедонических расстройств в структуре депрессивного синдрома имела следующие особенности. На всех этапах лечения степень снижения ССБ выраженности ангедонии по SHAPS и в числовом выражении, и по градациям терапевтического эффекта превышала таковую как депрессии в целом, так и отдельных ее компонентов (депрессивного настроения и тревоги). Значительный эффект в отношении ангедонических проявлений достигался уже на 14-й день лечения (уменьшение на 71%), а к 30-му дню наблюдалась редукция этих расстройств на 91,5%, что соответствовало значительному эффекту, близкому к состоянию выздоровления.

Столь же выраженный эффект агомелатина в отношении ангедонического компонента депрессии обнаружен при изучении динамики его влияния на отдельные сферы психической деятельности. Лишь в сфере интересов уменьшение ангедонии было несколько ниже, чем в остальных сферах. В сфере интересов значительный эффект проявлялся лишь к 30-му дню терапии и в процентном выражении значимо уступал показателям редукции ангедонии в других сферах психической деятельности (социальной активности, эмоциональной вовлеченности): 88,2% против 91,7–95,2% соответственно (рис. 4).

Анализ ослабления симптомов ангедонии показал, что при одинаковом режиме дозирования препарата результат лечения гедонических расстройств на 30-й день при де-

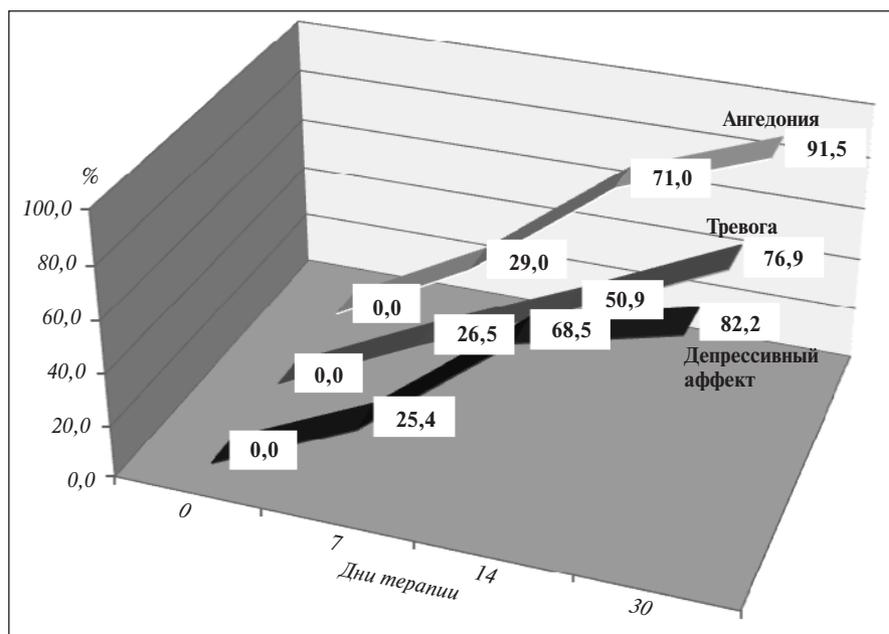


Рис. 3. Динамика депрессивного аффекта, тревоги, ангедонии при лечении вальдоксаном (редукция ССБ по HAMD-21 и SHAPS)

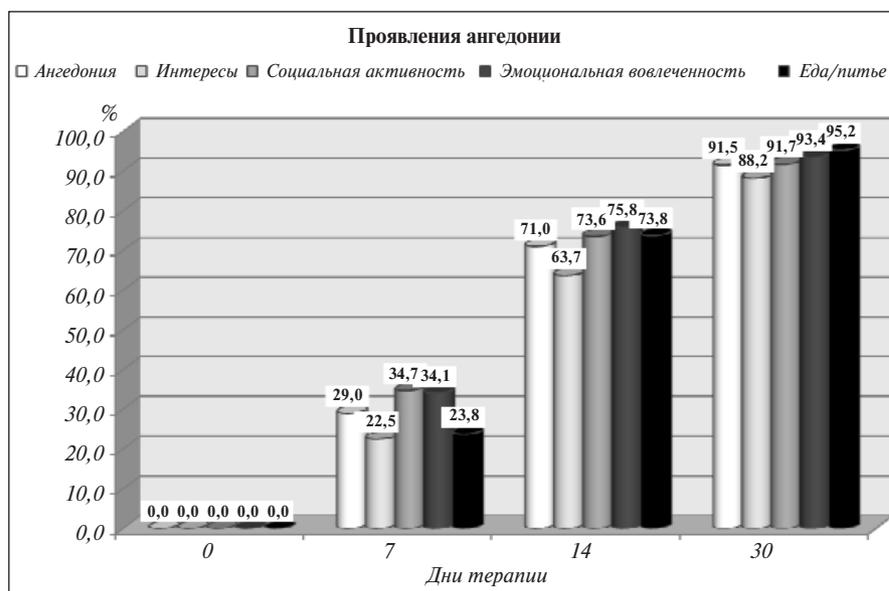


Рис. 4. Динамика ангедонии в целом и отдельных ее проявлений при лечении вальдоксаном (редукция ССБ по SHAPS)

прессии средней степени тяжести был несколько выше, чем при тяжелой депрессии (редукция ССБ на 93,0 и 89,9% соответственно). Глубина эффекта агомелатина была различной при ангедонических депрессиях разной степени тяжести. При тяжелой депрессии на 7-й день лечения проявлялся более отчетливый умеренный эффект (редукция расстройств на 37,6% против 20,9%), а к 14-му дню была достигнута лишь самая нижняя граница значительного эффекта (снижение ССБ по SHAPS на 69,1%). В то же время при депрессии средней степени тяжести на этом этапе редукция (на 72,8%) ангедонических симптомов уже более определенно соответствовала значительному улучшению. При оценке динамики уменьшения гедонических расстройств в

отдельных сферах психической деятельности не отмечено значимых различий терапевтического ответа на 30-й день лечения, в том числе в подгруппах с депрессией разной степени тяжести. Однако выявлена та же закономерность его формирования на разных этапах лечения, что и при ангедонии в общей группе больных: по всем сферам более отчетливый в процентном выражении умеренный эффект на 7-й день терапии и «отстающий» ответ по снижению ССБ по SHAPS на 14-й и 30-й дни при тяжелой депрессии по сравнению с умеренной.

В процессе курсового лечения установлена хорошая переносимость вальдоксана. На всех этапах терапии нежелательные (побочные) явления (НЯ) наблюдались у половины больных. По шкале UKU зафиксировано всего 24 наименования НЯ, из них 41,7% относились к психическим, 37,5% – к автономным, 29,8% – к «другим» НЯ, неврологических НЯ не наблюдалось. Значительная частота НЯ (41,3%) отмечена уже при исходной оценке (0-й день), но в последующем, к 7-му, а затем к 21-му и 30-му дням терапии, наблюдалось постепенное уменьшение числа всех НЯ и их тяжести по UKU до 1 балла (соответственно до 38,5 и 20,2%). Эти НЯ можно было рассматривать как результат предшествующего психического состояния и/или другой терапии. Особенно это касалось психических НЯ (нарушение концентрации внимания, утомляемость, расстройства сна, эмоциональная индифферентность, депрессия), которые были не только наиболее частыми при исходной оценке (41,6%), но и наиболее тяжелыми (в среднем до 2,4 балла по UKU при 3-балльной оценке).

Меньшую часть НЯ, впервые возникших или участвовавших к 7-му дню лечения по сравнению с исходным показателем, можно было связать с приемом вальдоксана. Это были единичные автономные признаки (нарушение аккомодации, гиперсаливация или сухость во рту), которые значительно уменьшились и были легко выраженными на протяжении всего срока лечения, даже при повышении суточной дозы препарата. Ни в одном случае НЯ не потребовали отмены терапии. Такой симптом, как запор (у 2 больных), обнаруживался со стабильной частотой и имел легкую степень выраженности (1 балл) с момента начала исследования, скорее всего, его правомерно было отнести к соматическим симптомам депрессии, а не к НЯ. У 2 пациенток, изначально страдавших ожирением II степени, с 7-го по 30-й день лечения, помимо других НЯ, наблюдалось увеличение массы тела (на 1–2 кг), что соответствовало 1 баллу по UKU. В ходе курсовой терапии агомелатином не обнаружено каких-либо соматических НЯ, артериальное давление, частота сердечных сокращений не претерпели изменений, биохимические показатели крови (общий билирубин, АСТ и АЛТ) с начала исследования и до 30-го дня лечения оставались в пределах нормы.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают высокую антидепрессивную активность агомелатина при лечении эндогенных депрессий. Уже через 1 мес курсового лечения у пациентов наблюдалось значительное улучшение

(редукция ССБ депрессивных расстройств по HAMD-21 в среднем на 84,4%) с последующим относительно стабильным сохранением достигнутого эффекта и развитием ремиссии через 5–8 нед терапии. Уже на 2-й неделе лечения у пациентов зафиксирован хороший эффект (редукция ССБ по HAMD-21 на 50% и более), а к 4-й неделе – устойчивый значительный эффект.

Антидепрессивное действие вальдоксана включает сбалансированный тимолептический, стимулирующий, анксиолитический и антиангедонический эффект, который проявлялся отчетливым значительным улучшением уже к 3-й и 4-й неделям лечения и редукцией ССБ по HAMD-21 соответствующих депрессивных расстройств на 90,83; 84,91; 82,39 и 78,9% к концу исследования.

В имеющихся сообщениях, посвященных клиническому действию вальдоксана, неоднократно подчеркивались его высокая эффективность и раннее (с 14-го дня лечения) проявление антидепрессивного эффекта. Однако в этих работах речь шла о лечении амбулаторных пациентов с легкой и умеренной (средней) степенью тяжести депрессии [13], тогда как в наше исследование были включены стационарные больные не только с умеренной, но и с тяжелой депрессией (соответственно 58,9 и 41,1%), у которых получены высокие результаты терапии. Неоднозначными были и показатели эффективности вальдоксана к концу курсового лечения (8 нед): при умеренно выраженной депрессии редукция ССБ по HAMD составляла от 47,7% [10] до 81% [15], а при тяжелой депрессии вальдоксан в этих исследованиях не назначался. Обсуждая сбалансированный спектр действия этого препарата, авторы оценивали в основном отдельные составляющие его психотропной активности (ангедонию, тревогу, стимулирующее действие) [10, 12].

Полученные нами данные значительно расширяют существующие представления о спектре и характере антидепрессивного действия вальдоксана и позволяют сформулировать конкретные рекомендации для его назначения при разных типах депрессии.

Заключение. Благодаря универсальному спектру антидепрессивного действия вальдоксан можно использовать при разных психопатологических типах эндогенных депрессий: тоскливых (меланхолических), апатоадинамических и тревожных. Результаты нашего исследования показали, что лечение вальдоксаном предпочтительно при ангедонических эндогенных депрессиях; препарат оказывает отчетливое действие не только на тревожные, но и на гедонические расстройства, включая разные сферы психической деятельности (интересы, социальные контакты, эмоциональную вовлеченность и др.). Высокая эффективность и хорошая переносимость служат основанием для выбора данного препарата как антидепрессанта и позволяют сформулировать персонализированные показания для его назначения с учетом психопатологических особенностей самих депрессий и гедонических расстройств в их картине, при этом можно прогнозировать наилучшие темп и глубину терапевтического ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Feb;3(2):136-51.
2. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res*. 2009 Feb 28;165(3):201-14. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020. Epub 2009 Feb 1.
3. Амон М, Буае ПТ, Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007;107(11):77-82. [Amon M, Buay PT, Moke E. Prospects in the study of pathogenesis and therapy of affective disorders: the role of melatonin and serotonin. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(11):77-82. (In Russ.)].
4. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Oct;22 Suppl 2:S9-S14.
5. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(1):1-10. doi: 10.1055/s-0031-1296459.
6. Guilleminault C. Efficacy of the new antidepressant agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(Suppl 3):419.
7. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):329-33. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b48c.
8. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Sep;22(5):283-91.
9. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment-seasonal depression. *Psychiatry Res*. 2010 Jun 30;178(1):205-7. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.027. Epub 2010 May 14.
10. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):109-14.
11. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder. A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Aug;32(4):487-91. doi: 10.1097/JCP.0b013e31825d6c25.
12. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Израельян АЮ. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2014;16(3):45-9. [Medvedev VE, Gushanskaya EV, Israelyan AYU. Therapy of depression with symptoms of anhedonia (experience of valdoxan). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;16(3):45-9. (In Russ.)].
13. Петрова НН. К вопросу о терапии депрессий у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2014;16(2):25-8. [Petrova NN. On the treatment of depression in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;16(2):25-8. (In Russ.)].
14. Сорокин СА. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2015. 24 с. [Sorokin SA. Endogenous apathetic depression (questions of psychopathology, clinics and therapy). Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2015. 24 p.]

Поступила 16.04.2019

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.

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

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

¹119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов

Перспективным направлением терапии болезненного гипертонуса мышц и судорожных состояний является совместное использование миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель исследования — определить наиболее эффективные и безопасные синергидные комбинации толперизона и НПВП.

Материал и методы. Проведен дифференциальный хемореактомный анализ эффектов миорелаксанта толперизона и пяти НПВП (декскетопрофен, эторикоксиб, мелоксикам, напроксен, диклофенак). Оценка биологических активностей исследуемых молекул проводилась по пяти разделам: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB, фактора некроза опухолей α и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре.

Результаты и обсуждение. На основании различий в профилях фармакологической активности толперизона и исследуемых НПВП были выделены наиболее перспективные синергидные комбинации, в которых оба действующих начала дополняют друг друга максимально эффективно и безопасно. Полученные оценки степени синергизма различных комбинаций толперизона и НПВП дают основание утверждать, что наиболее перспективными являются комбинации толперизон + эторикоксиб и толперизон + декскетопрофен, так как именно в этих комбинациях усиливаются противовоспалительные, антитромботические и противоопухолевые эффекты.

Заключение. Результаты данного исследования помогут проводить адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц, что позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: толперизон; диклофенак; мелоксикам; декскетопрофен; эторикоксиб; напроксен; хемореактомный анализ синергизма; большие данные.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):78–85.

Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

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

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Big Data Storage and Analysis

Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke,

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The concurrent use of muscle relaxants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a promising treatment for painful muscle hypertonia and convulsive states.

Objective: to identify the most effective and safe synergist combinations of tolperisone and NSAIDs.

Material and methods. A differential chemoreactome analysis was employed to evaluate the effects of the muscle relaxant tolperisone and five NSAIDs (dexketoprofen, etoricoxib, meloxicam, naproxen, and diclofenac). The biological activities of the molecules under study were assessed in five sections: 1) inhibition of the proteins of prostaglandin and leukotriene metabolism; 2) inhibition of the effects of the transcription factor nuclear factor kappa, tumor necrosis factor-α, and other anti-inflammatory mechanisms; 3) inhibition of excessive blood coagulation and platelet aggregation; 4) vasodynamic effects; 5) antitumor properties on cell lines in culture.

Results and discussion. Based on the differences in the pharmacological activity profiles of tolperisone and NSAIDs under study, the investigators identified the most promising synergistic combinations, in which both active ingredients complemented each other as effectively and safely as possible. The obtained estimates of the degree of synergism of various combinations of tolperisone and NSAIDs hold that the most promising

combinations are tolperisone + etoricoxib and tolperisone + dexketoprofen, since it is these combinations that enhance anti-inflammatory, antithrombotic, and antitumor effects.

Conclusion. The results of this study will help adequately choose combinations of muscle relaxants and NSAIDs in patients with muscle hyper-tonia, which will be able to improve the efficiency and safety of treatment.

Keywords: tolperisone; diclofenac; meloxicam; dexketoprofen; etoricoxib; naproxen; chemoreactome analysis of synergism; big data.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):78–85.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85

Миорелаксанты относятся к высокоэффективным препаратам для лечения болезненного гипертонуса мышц, скелетно-мышечной боли, ассоциированной с асептическим воспалением и избыточной физической нагрузкой. Терапевтическое действие миорелаксантов на гипертонус мышц обусловлено не только влиянием на тонус поперечнополосатой мускулатуры, но и дополнительными плейотропными эффектами (прежде всего противовоспалительными). Толперизон — миорелаксант центрального холинолитического действия, который блокирует спинномозговые рефлексы, а также стимулирует вазодилатацию [1].

Сравнительный хемореактомный анализ толперизона с тизанидином и баклофеном показал, что миорелаксанта́ный эффект толперизона осуществляется посредством холинолитического действия, при этом практически не затрагивается адренергическая, дофаминергическая, ГАМКергическая нейротрансмиссия. Были отмечены также возможные антитромботические и противовоспалительные эффекты толперизона, обусловленные ингибированием продукции фактора некроза опухоли (ФНО) α , модуляцией метаболизма простагландинов и лейкотриенов [2]. Поскольку противовоспалительное действие весьма важно для осуществления полноценного эффекта миорелаксации, в фармакотерапии гипертонуса мышц и судорожных состояний перспективно использовать комбинации толперизона и НПВП.

Цель исследования — определить наиболее эффективные и безопасные синергидные комбинации толперизона¹ и НПВП.

Материал и методы. С помощью хемоинформационного анализа оценивали синергизм фармакологических эффектов толперизона и пяти часто применяемых НПВП (декскетопрофен², эторикокиб³, мелоксикам⁴, напроксен, диклофенак). На основании различий в профилях фармакологической активности толперизона и исследуемых НПВП были выделены наиболее перспективные синергидные комбинации, в которых оба действующих начала дополняют друг друга максимально эффективно и безопасно.

Исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства мимикрирует под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как желательные,

так и нежелательные) [3]. Анализ фармакологических возможностей толперизона и НПВП был проведен на основе хемоинформационного подхода [4–6] — сравнения химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [7–9].

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–11], в которой определяется i х-кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре молекулы). Данное выражение, отражающее *химическое расстояние* между двумя произвольными молекулами, и было применено для решения задачи прогнозирования фармакологических свойств молекул. На первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d х устанавливали список наиболее близких к толперизону химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекали все имеющиеся данные экспериментального измерения различных биологических свойств этой молекулы и определяли биологические активности с вычислением соответствующих констант (констант связывания, констант ингибирования — K_i и др.). Затем оценивали степень синергизма по специально разработанной балльной шкале.

Результаты и обсуждение. В ходе хемореактомного анализа для анализируемых молекул были получены оценки 19 500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека. Оценки этих активностей проводили по пяти разделам: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF- κ B, ФНО- α и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре. После этого были выбраны репрезентативные активности, суммированные в табл. 1–3.

Ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов

В табл. 1. приведены хемореактомные оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов

¹Калмирекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

²Фламадекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

³СТРЕГА табс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

⁴Амелотекс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

Таблица 1. Хемореактомные оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов толперизоном и различными НПВП

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
Инг.	11,4	%	ЦОГ-1	18,8	35,9	33,5	26,6	35,0	39,3
IC50	120,6	нМ	ЦОГ-1	2202,9	2953,2	3404,6	2953,0	2284,2	4929,6
Инг.	14,9	%	ЦОГ-2	14,0	38,3	43,7	41,6	41,8	45,4
IC50	101,0	нМ	ЦОГ-2	2005	2036,9	1295,8	1823,7	1062,9	2357,4
IC50	107,5	нМ	ПГЕ-синтаза	865,4	1648,9	1218,9	1495,0	1432,2	1125,0
Ki	62,6	нМ	Рецептор простаноидов EP1	965,4	266,9	1010,6	432,9	973,4	495,7
Ki	44,1	нМ	Рецептор простаноидов EP3	308,1	135,0	346,9	91,6	170,7	415,8
Ki	53,7	нМ	Рецептор простаноидов EP4	238,3	421,5	343,3	206,7	266,0	522,4
IC50	79,2	нМ	Цистеиновый лейкотриеновый рецептор	654,3	304,9	1133,8	282,6	1671,8	1077,8
Инг.	18,9	%	Лейкотриеновый V4-рецептор	48,1	44,9	52,5	27,1	42,1	28,5
IC50	102,1	нМ	Лейкотриеновый V4-рецептор	724,1	2993,4	572,5	1616,1	1977,7	3100,0
IC50	37,1	нМ	5-липоксигеназа-активирующий белок	216,8	215,5	110,7	213,2	219,7	120,8
Инг.	17,6	%	5-липоксигеназа-активирующий белок	18,8	45,3	35,1	39,7	30,6	40,1
Инг.	12,4	%	Арахидонат-5-липоксигеназа	22,0	36,9	44,0	37,8	41,8	47,1
IC50	110,2	нМ	Арахидонат-5-липоксигеназа	747,4	1346,6	1285,1	1146,7	1227,8	2818,1
IC50	26,8	нМ	Лейкотриеновый V4-рецептор 1	129,8	35,4	138,2	38,7	192,0	145,1

Примечание. Инг. – ингибирование; ТЛП, толперизон; ДКТП – декскетопрофен; ЭТК – эторикоксиб; МЛС – мелоксикам; НПК – напроксен; ДКФ – диклофенак; ПГ – простагландин.

нов. Хемореактомный анализ показал, что толперизон является слабым ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) – важнейшего таргетного белка всех НПВП (ингибирование на 14%, концентрация полумаксимального ингибирования – IC50=2005 нМ). Естественно, НПВП ингибировали ЦОГ-2 в гораздо большей степени – 38% и более (рис. 1). Таким образом, все НПВП существенно дополняют ингибирование ЦОГ-2 толперизоном.

Из данных табл. 1 видно, что НПВП также способствуют эффективному ингибированию метаболизма лейкотриенов: 5-липоксигеназа-активирующего белка (толперизон – 18,8%, НПВП – 30–45%), арахидонат-5-липоксигеназы (толперизон – 22,0%, НПВП – 37–47%) и др. (см. рис. 1). Таким образом, *эффекты толперизона и НПВП в отношении ингибирования метаболизма лейкотриенов существенно дополняют друг друга.*

Ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB, ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы

Как было отмечено ранее, противовоспалительное действие толперизона осуществляется на фоне *ингибирования эффектов ФНО-α и фактора транскрипции NF-κB.* Хемореактомный анализ показал существенное ингибирование толперизоном эффектов NF-κB/ФНО-α (см. табл. 2). Эффекты молекул оценивались с использованием IC50, которая представляет собой концентрацию вещества, необходимую для ингибирования той или иной биологической ак-

тивности на 50%. Очевидно, что более высокое значение IC50 соответствует более слабому ингибированию.

Исследованные молекулы ингибировали синтез ФНО-α в цельной крови (толперизон IC50=126 нМ, НПВП IC50=117–567 нМ), сигналы ФНО-α в мононуклеарных клетках периферической крови (толперизон – на 27,7%, НПВП – на 27–82%) и в клетках печени HepG2 (толперизон IC50=376 нМ, НПВП IC50=381–814 нМ). Таким образом, *эффекты толперизона в отношении ингибирования NF-κB/ФНОα были сравнимы с таковыми НПВП.*

Хемореактомный анализ выявил и другие молекулярные механизмы противовоспалительного действия толперизона, которые могут дополняться эффектами НПВП: ингибирование С-С-хемокиновых рецепторов, матричных протеиназ и каспаз. *Ингибирование каспаз* особенно ярко проявлялось у трех молекул: напроксена (IC50=442–2538 нМ), эторикоксиба (IC50=513–2137 нМ) и толперизона (IC50=1021–1940 нМ). Остальные молекулы характеризовались более слабыми эффектами (IC50=800–5862 нМ; см. табл. 2).

Каспазы являются проапоптотическими ферментами и в то же время участвуют в процессе воспаления. Хотя провоспалительными обычно считаются только каспазы-1, 4, 5 и 11 [12], активность всех каспаз так или иначе связана с воспалением. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 1β и ИЛ-18 и каспазу-7, которая, в свою очередь, усиливает транскрипцию NF-κB-зависимых генов [13]. Каспазы-4, 5, 11 являются рецепторами, связывающими бактериальные липополисахариды грамм-

Таблица 2. Хемореактомные оценки противовоспалительных эффектов толперизона и НПВП, осуществляемых посредством ингибирования NF-κB/ФНО-α и других непростагландиновых механизмов

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
IC ₅₀	213	нМ	Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза ФНО-α в цельной крови	126	117	567	285	567	133
IC ₅₀	279	нМ	Ингибирование ЛПС-индуцированного синтеза ФНО-α в цельной крови, через 24 ч	237	201	1381	657	1381	209
—	21	%	Ингибирование ФНОα в мононуклеарных клетках периферической крови	27,7	82	27	27	82	82
IC ₅₀	770	нМ	Ингибирование NF-κB-опосредованной транскрипции в клетках печени HepG2 человека	737	1260	1309	704	655	3575
IC ₅₀	319	нМ	Ингибирование сигналов ФНО-α в клетках печени HepG2	376	585	650	497	381	814
IC ₅₀	33	нМ	Ингибирование фактора NF-κB	1732	959	2887	112	3081	5348
IC ₅₀	3,2	мкг/мл	Ингибирование генерации супероксидного аниона в нейтрофилах	4	5,5	3,7	Н/э	4	7
IC ₅₀	275	нМ	ПОЛ	135	101	828	508	139	285
IC ₅₀	138	нМ	Каспаза-1	1021	2110	625	3175	1750	2564
IC ₅₀	164	нМ	Каспаза-3	1353	2501	1414	2034	2151	2007
IC ₅₀	130	нМ	Каспаза-6	1230	802	1449	682	1278	952
IC ₅₀	87	нМ	Каспаза-7	359	556	513	76	442	1873
IC ₅₀	206	нМ	Каспаза-8	1940	5862	2137	5657	2538	5730
IC ₅₀	101	нМ	ММП-1	482	738	577	799	727	907
IC ₅₀	73	нМ	ММП-2	133	315	227	531	379	504
IC ₅₀	100	нМ	ММП-3	304	1094	843	2221	642	1391
IC ₅₀	199	нМ	ММП-7	3297	4642	3478	1821	3771	980
IC ₅₀	63	нМ	ММП-8	133	466	184	290	478	601
IC ₅₀	99	нМ	ММП-13	301	859	749	654,2	719	882
IC ₅₀	137	нМ	ММП-14	716	1476	1153	1630	485	2414

Примечание. ЛПС – липополисахарид; ПОЛ – перикисное окисление липидов; ММП – матричная металлопротеиназа; н/э – нет эффекта.

негативных бактерий, и активируют каспазу-1. Каспаза-6 участвует в синтезе ФНО-α [14], каспаза-8 принципиально необходима для синтеза и созревания провоспалительного цитокина ИЛ-1β [15]. Поэтому ингибирование и толперизоном, и НПВП активности каспаз-1, 3, 6, 7, 8 будет существенно дополнять противовоспалительные эффекты, направленные на снижение активности NF-κB/ФНО-α.

Ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов

Хемореактомные оценки указали на воздействие толперизона и

НПВП на коагуляцию крови и агрегацию тромбоцитов. Ингибирование агрегации тромбоцитов связано с действием толперизона и НПВП на метаболизм простагландинов. Так,

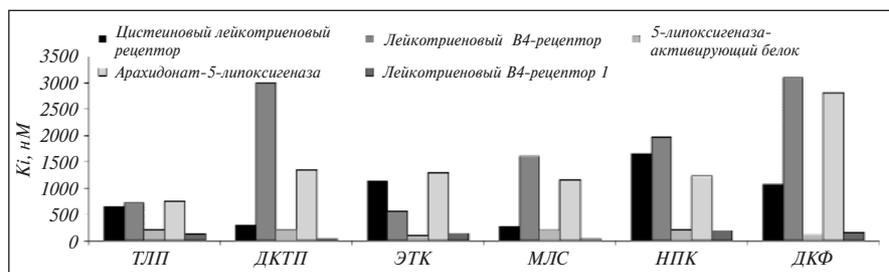


Рис. 1. Хемореактомные оценки действия толперизона и НПВП на метаболизм лейкотриенов

Таблица 3. Хемореактомные оценки вазодинамических эффектов толперизона и НПВП

Константа	Ошибка	Единицы	Активность/белок	ТЛП	ДКТП	ЭТК	МЛС	НПК	ДКФ
IC ₅₀	47,5	нМ	АПФ	42,9	388,0	89,7	253,1	358,7	440,3
IC ₅₀	21,5	нМ	Рецептор вазопрессина V1a	108,3	52,7	88,8	51,0	65,2	88,3
Ki	44,0	нМ	Рецептор вазопрессина V1b	201,8	193,4	313,3	373,5	489,0	1224,8
IC ₅₀	13,7	нМ	Рецептор вазопрессина V2	24,9	24,9	30,0	12,0	17,2	21,2
Ki	129,9	нМ	Рецептор вазопрессина V2	1578,1	1970,1	1790,8	2303,7	2325,5	3195,6
Ki	49,6	нМ	β ₂ -адренергический рецептор	298,5	180,6	141,5	359,1	199,6	593,9
IC ₅₀	39,6	нМ	Ренин	122,3	406,8	160,5	400,2	132,7	388,6
IC ₅₀	51,9	нМ	NMDA-рецептор, GRIN1/GRIN2A	289,7	934,8	278,8	1081,3	401,2	489,7

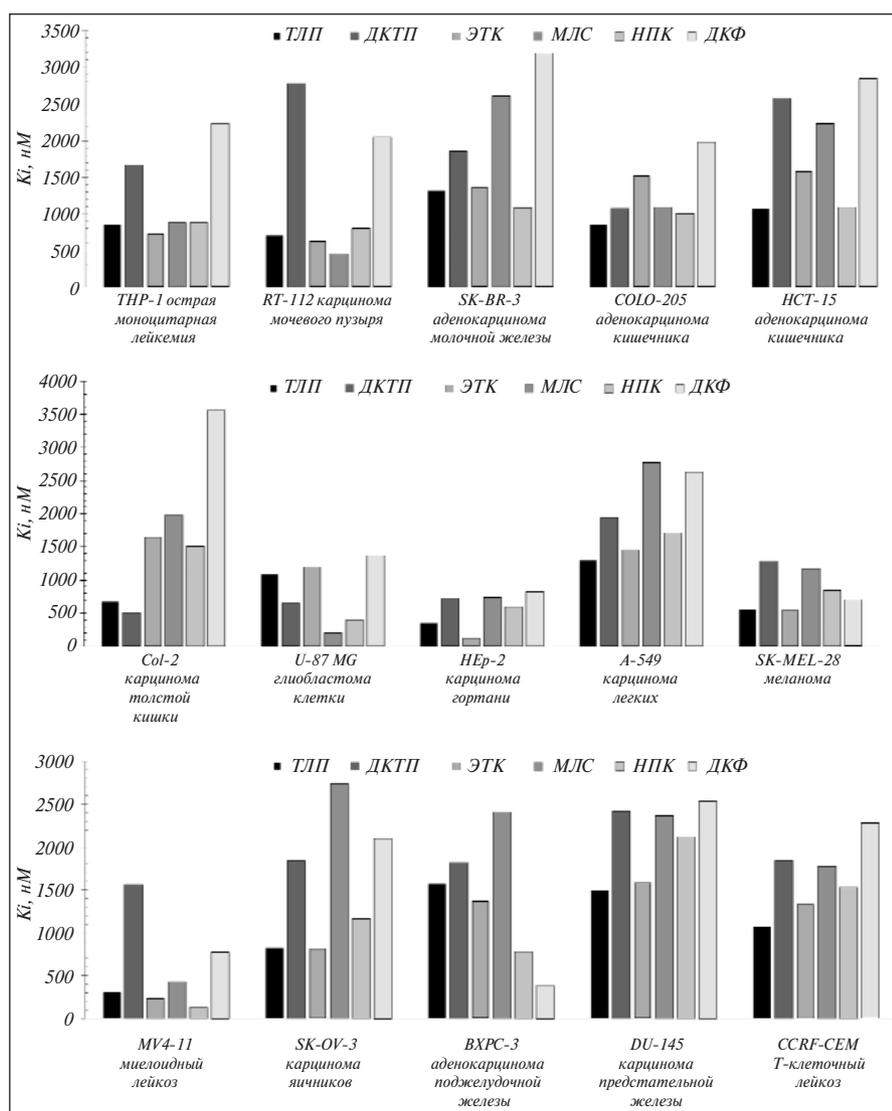


Рис. 2. Хемореактомные оценки противоопухолевых эффектов толперизона и НПВП

тромбоксан синтазу (толперизон IC₅₀=192 нМ, НПВП IC₅₀=173–757 нМ), а также адгезию тромбоцитов к коллагену (толперизон IC₅₀=172 нМ, НПВП IC₅₀=230–292 нМ). Данные механизмы участвуют в ингибировании опосредованной аденозиндифосфатом агрегации тромбоцитов (толперизон IC₅₀=351 нМ, НПВП IC₅₀=351–1898 нМ) и агрегации тромбоцитов плазмы, индуцированной арахидоновой кислотой (толперизон IC₅₀=583 нМ, НПВП IC₅₀=258–937 нМ).

Полученные хемореактомные оценки антикоагулянтного действия исследованных молекул, по-видимому, связаны с торможением экспрессии фактора коагуляции VII, индуцированной ИЛ-1 (толперизон IC₅₀=1501 нМ, НПВП IC₅₀=2214–2563 нМ), а также с ингибированием самого фактора коагуляции VII (толперизон IC₅₀=53 нМ, НПВП IC₅₀=58–232 нМ) и тромбина (толперизон IC₅₀=530 нМ, НПВП IC₅₀=862–1562 нМ).

Вазодинамические эффекты

Хемореактомные оценки вазодинамических эффектов толперизона и НПВП (см. табл. 3) установили возможность ингибирования активности ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (толперизон IC₅₀=43 нМ, НПВП IC₅₀=89–440 нМ), рецепторов вазопрессина (толперизон IC₅₀=15–1578 нМ, НПВП IC₅₀=12–3195 нМ), β₂-адренергического рецептора (толперизон IC₅₀=299 нМ, НПВП IC₅₀=141–593 нМ) и ренина (толперизон IC₅₀=122 нМ, НПВП IC₅₀=132–

толперизон и НПВП ингибировали рецептор тромбоксана A₂ (толперизон IC₅₀=340 нМ, НПВП IC₅₀=692–2874 нМ) и

406 нМ). Таким образом, сочетание толперизона с НПВП способствует снижению повышенного тонуса сосудов.

Противоопухолевые свойства на линиях клеток в культуре

Хемореактомные оценки *противоопухолевых эффектов толперизона и НПВП в культурах опухолевых клеток* (рис. 2) позволили установить, что все изученные молекулы в той или иной степени ингибировали рост опухолевых клеток. Например, толперизон проявлял активность в отношении всех типов исследованных клеток ($IC_{50}=304-1489$ нМ). Декскетопрофен и эторикоксиб характеризовались максимальным эффектом в отношении клеток карциномы толстой кишки (линия Col-2, $IC_{50}=493,5$ нМ), глиобластомы (U-87 MG, $IC_{50}=636,0$ нМ), карциномы гортани (HEp-2, $IC_{50}=715,5$ нМ) и меланомы (SK-MEL-28, $IC_{50}=1275,6$ нМ). В то же время, например, диклофенак был максимально эффективен в отношении клеток карциномы гортани (HEp-2, $IC_{50}=806,7$ нМ), меланомы (SK-MEL-28, $IC_{50}=694,2$ нМ), миелоидного лейкоза (MV4-11, $IC_{50}=766,1$ нМ), аденокарциномы поджелудочной железы (VXRC-3, $IC_{50}=369,6$ нМ) и др. Таким образом, хемореактомные оценки противоопухолевой активности указали на *дифференцированное действие исследованных молекул на различные виды опухолей*.

Количественный анализ синергидности толперизона и НПВП по балльной шкале

Результаты дифференциального хемореактомного анализа показывают, что толперизон и НПВП могут существенно дополнять эффекты друг друга. Для выбора НПВП, который проявляет наибольший синергизм с толперизоном, мы разработали специальную балльную шкалу. Шкала для оценки синергидности анализируемых НПВП и толперизона включала балльные оценки каждой из фармакологических активностей, представленных в табл. 1–3. Шкала состоит из пяти разделов, рассмотренных выше: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов NF-κB/ФНО-α и другие противовоспалительные механизмы; 3) ингибирование избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов; 4) вазодинамические эффекты; 5) противоопухолевые свойства на различных линиях клеток в культуре. Сравнение эффектов толперизона и НПВП по каждой из исследованных активностей осуществлялось по 3-балльной системе: 0 баллов – толперизон проявляет активность,

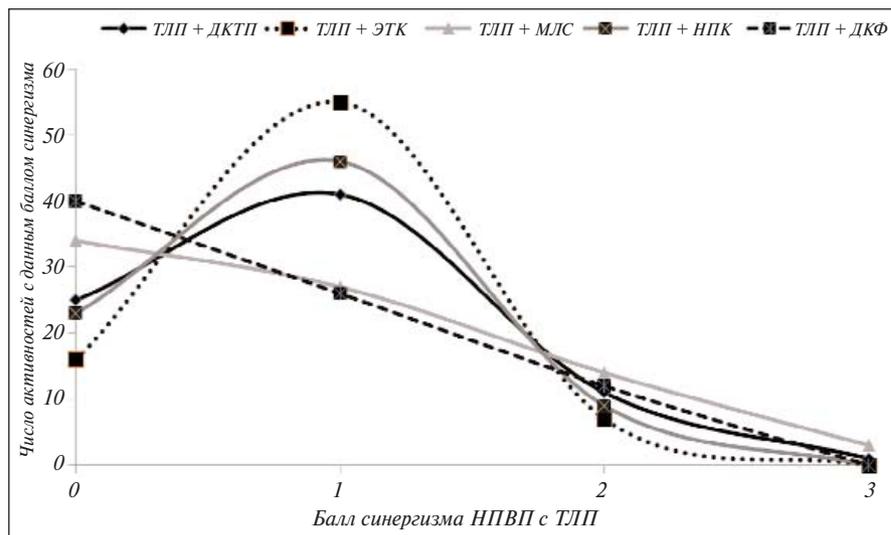


Рис. 3. Распределение балла синергизма толперизона с различными НПВП

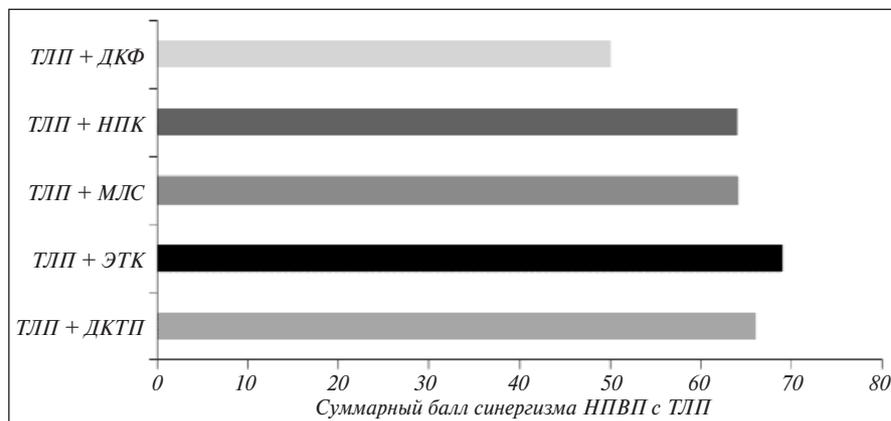


Рис. 4. Суммарный балл синергизма толперизона с различными НПВП

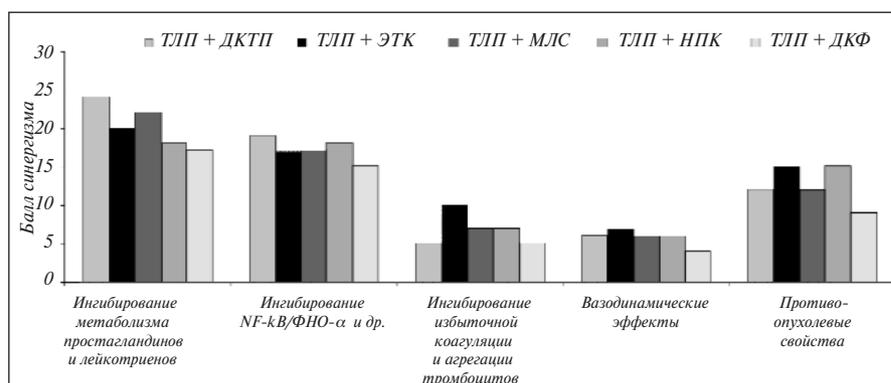


Рис. 5. Суммарная оценка синергизма толперизона с различными НПВП по пяти разделам балльной шкалы

не найденную у НПВП (константа активности отличается в 2–3 раза и более); 1 балл – эффект толперизона сравним с эффектом НПВП; 2 балла – НПВП существенно дополняет эффекты толперизона; 3 балла – НПВП проявляет активность, не найденную для толперизона. Вычисление баллов синергизма для каждой активности по пяти разделам основывалось на статистических различиях в значениях кон-

стант, полученных при дифференциальном хемореактомном анализе толперизона и НПВП.

Оценка результатов, приведенных в табл. 1–5, по балльной шкале показала, что *наиболее подходящими синергистами миорелаксанта толперизона являются эторикоксиб, декскетпрофен и напроксен*. Анализ распределения балла синергизма между толперизоном и различными НПВП (рис. 3) выявил, что для наиболее типичной для эторикоксиба, декскетпрофена и напроксена была оценка в 1 балл, т. е. эффект толперизона сравним с эффектом данного НПВП. В то же время для мелоксикама и диклофенака более характерным оказалось значение 0 баллов, т. е. толперизон проявляет активность, не найденную у данного НПВП (см. рис. 3). Суммарный балл синергизма толперизона с различными НПВП был максимальным для комбинаций толперизон + эторикоксиб, толперизон + декскетпрофен и несколько ниже – для комбинации толперизон + напроксен (рис. 4).

Анализ оценок синергизма толперизона с НПВП по пяти разделам балльной шкалы показал, что в ингибировании белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и эффектов NF-κB/ФНО-α максимальный синергизм достигается для комбинации толперизон + декскетпрофен. В то же время в ингибировании избыточной коагуляции и агрегации тромбоцитов, осуществлении вазодинамических и противоопухолевых эффектов максимальный синергизм проявила комбинация толперизон + эторикоксиб (рис. 5).

Итак, толперизон, как и другие миорелаксанты, целесообразно использовать в комбинации с НПВП. Как показывают результаты рандомизированных клинических ис-

следований и метаанализов, миорелаксанты способны усиливать анальгетическое действие НПВП [16–18], существенно улучшать качество жизни пациентов с болью в мышцах и суставах, что позволяет избежать дополнительных затрат на неэффективные методы лечения [19, 20].

Заключение. Использование миорелаксантов и НПВП при комплексном лечении скелетно-мышечной боли позволяет уменьшить боль и спазм, вызванные дистонией или патологическим повышением тонуса поперечнополосатой мускулатуры при различных неврологических заболеваниях (церебральный паралич с повышением тонуса, спинномозговой паралич со спазмами и спинальным автоматизмом, контрактуры в конечностях вследствие травм спинного мозга). Поскольку скелетно-мышечная боль часто сопровождается воспалением, то миорелаксанты целесообразно применять в сочетании с НПВП. Врач должен проводить адекватный подбор комбинаций миорелаксантов и НПВП у пациентов с гипертонусом мышц, что позволяет повысить эффективность и безопасность лечения.

Результаты дифференциального хемореактомного анализа эффектов миорелаксанта толперизона в составе препарата калмирекс и пяти НПВП (декскетпрофен, эторикоксиб, мелоксикам, напроксен, диклофенак) позволяют утверждать, что наиболее перспективными являются комбинации *толперизон + эторикоксиб* и *толперизон + декскетпрофен*, которые характеризуются наибольшим противовоспалительным, антитромботическим и противоопухолевым эффектом.

Работа выполнена по гранту РФФИ № 18-07-00944 и № 17-07-01419.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mashkovskii MD. *Leкарственные средства*. 17-е изд. Москва: Новая Волна; 2014. С. 98–9. [Mashkovskii MD. *Leкарstvennyye sredstva [Medicines]*. 17th ed. Moscow: Novaya Volna; 2014. P. 98–9.]
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА. Хемореактомный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):72–80. [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA. Chemoreactome analysis of tolperisone, tizanidine, and baclofen molecules: anticholinergic, antispasmodic, and analgesic mechanisms of action. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):72–80. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-72-80
3. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
4. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23.
5. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196–208.
6. Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577–87.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Torshin IY, 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):274–284.
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. Galluzzi L, Lopez-Soto A, Kumar S, Kroemer G. Caspases Connect Cell-Death Signaling to Organismal Homeostasis. *Immunity*. 2016 Feb 16;44(2):221–31. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.020.
13. Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, et al. Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immun*. 2014 Feb;20(2):115–25. doi: 10.1177/1753425913484374. Epub 2013 May 15.
14. Ladha S, Qiu X, Casal L, et al. Constitutive ablation of caspase-6 reduces the inflammatory

response and behavioural changes caused by peripheral pro-inflammatory stimuli. *Cell Death Discov.* 2018 Mar 12;4:40. doi: 10.1038/s41420-018-0043-8. eCollection 2018.

15. Monie TP, Bryant CE. Caspase-8 functions as a key mediator of inflammation and pro-IL-1 β processing via both canonical and non-canonical pathways. *Immunol Rev.* 2015 May;265(1):181-93. doi: 10.1111/imr.12284.

16. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute non-specific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study

of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4–11. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11

17. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4

18. Андреев АВ, Громова ОА, Скоромец АА. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования. *Русский медицинский журнал.* 2002;10(21):968-72. [Andreev AV, Gromova OA, Skoromets AA. The use of mido-

calm blockades in the treatment of spondylo-genic lumbar pain syndromes. Results of the double-blind study. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2002;10(21):968-72. (In Russ.)].

19. Fischhoff D, Spivakovsky S. Are pharmacological treatments for oro-facial pain effective? *Evid Based Dent.* 2018 Mar 23;19(1):28-29. doi: 10.1038/sj.ebd.6401294.

20. 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

Поступила 24.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Спирина И.Д., Фаузи Е.С., Шевченко Ю.Н., Шорников А.В., Смольянова А.В., Николайчик А.Н.

Кафедра психиатрии, общей и медицинской психологии

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
Днепропетровск, Украина

Шизофреноподобное расстройство при болезни Вильсона

Болезнь Вильсона (Вильсона–Коновалова, БВ) – хроническое прогрессирующее заболевание, возникающее вследствие нарушения обмена меди в организме с поражением органов мишеней (печень, головной мозг, почки).

Представлено клиническое наблюдение органического бредового шизофреноподобного расстройства у пациента с БВ. Характерной особенностью психиатрической формы начала заболевания у пациента явились шизофреноподобные расстройства при отсутствии неврологической и гастроэнтерологической симптоматики. Из-за подобного дебюта БВ пациенты длительное время (зачастую до появления колец Кайзера–Флейшера или возникновения цирроза) не получают специфического лечения. Таким образом, в диагностический поиск при первичном психотическом эпизоде у молодых пациентов следует включать БВ. Поиск ранних эффективных методов верификации БВ представляет интерес для дальнейших исследований.

Ключевые слова: психические расстройства; психотические расстройства; медь; гепатолентикулярная дегенерация; диагностические ошибки.

Контакты: Андрей Владимирович Шорников; shornikov@ukr.net

Для ссылки: Спирина ИД, Фаузи ЕС, Шевченко ЮН и др. Шизофреноподобное расстройство при болезни Вильсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):86–88.

Schizophrenia-like disorder in Wilson's disease

Spirina I.D., Fawzy E.S., Shevchenko Yu.N., Shornikov A.V., Smolianova A.V., Nikolaychik A.N.

Department of Psychiatry, General and Medical Psychology, Dnipropetrovsk Medical Academy, Health Ministry of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine

Wilson's (Wilson–Konovalov) disease (WD) is a chronic progressive disease resulting from impaired body copper metabolism with damages to target organs (liver, brain, and kidneys).

The paper describes a clinical case of organic delusional (schizophrenia-like) disorder in a patient with WD. The characteristic feature of its psychiatric onset in the patient is schizophrenia-like disorders in the absence of neurological and gastroenterological symptoms. Because of this onset of WD, patients have not received specific treatment for a long time (frequently before the appearance of the Kayser–Fleischer rings or the occurrence of cirrhosis). Thus, the diagnostic search should include WD in young patients with a primary psychotic episode. The search for early effective methods for WD verification is of interest for further investigations.

Keywords: mental disorders; psychotic disorders; copper; hepatolenticular degeneration; diagnostic errors.

Contact: Andrei Vladimirovich Shornikov; shornikov@ukr.net

For reference: Spirina ID, Fawzy ES, Shevchenko YuN, et al. Schizophrenia-like disorder in Wilson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):86–88.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-86-88

Болезнь Вильсона (БВ) – орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением меди в органах-мишенях (печень, головной мозг, почки, роговица и др.) с последующим развитием характерной клинической симптоматики [1–6]. Молекулярно-биологической основой БВ являются мутации гена в 13-й хромосоме (локус 13q14) [1, 7, 8].

По данным разных авторов, БВ встречается у пациентов любых этнических групп и национальностей, средняя распространенность составляет 1:30 тыс. с существенными географическими различиями (от 0,5 до 4,3:100 тыс.) [9–12].

В зависимости от особенностей симптоматики различают паркинсоническую, псевдосклеротическую, дискинетическую и хореическую формы БВ [13]. Однако на практи-

ке зачастую целесообразнее пользоваться классификацией БВ, основанной на первичных проявлениях: печеночная (40% случаев), неврологическая (35%), психиатрическая (10%), другая (гематологическая, почечная или смешанная) формы [14].

Как показывают клинические наблюдения, психические расстройства при БВ чаще всего представлены деменцией, реже встречаются шизофреноподобный, шизоаффективный, кататонический психозы [15–17]. Частота психических проявлений при БВ остается неясной [18].

При дебюте БВ с симптомом психоза состояние пациента могут ошибочно принимать за шизофрению [15]. При этом длительное лечение антипсихотиками не сопровождается существенным улучшением [19, 20].

Приводим наблюдение пациента с психотическими проявлениями БВ.

Больной Н., 36 лет, обратился с жалобами на нарушение сна в течение недели, ухудшение памяти, быструю утомляемость, раздражительность, агрессивность.

Раннее развитие без особенностей, семейный анамнез неотягощен. Во время школьного обучения отмечались неусидчивость и конфликтность. В студенческие годы эпизодически употреблял алкогольные напитки, наркотические вещества, был конфликтен. Болен с 2014 г., когда появились жалобы на повышенную утомляемость, плохой сон. С этого времени стал высказывать бредовые идеи отношения и преследования. Утверждал, что «борется с преступниками, которые посягнули на государственность», ощущал влияние «людей, которые «продавали» свое гражданство». С 2014 по 2018 г. трижды находился на лечении в психиатрической больнице, был установлен диагноз шизофрении, параноидная форма, приступообразно прогредиентное течение. Ремиссии были нестойкие, несмотря на поддерживающее лечение. Большую часть времени проводил за созданием разных групп в социальных сетях, не работал. Многократно обращался в Службу безопасности Украины (СБУ) и в полицию с целью «разоблачения хакеров и предателей», для «передачи важной информации».

На момент осмотра сознание ясное, все виды ориентировки сохранены, во время беседы нетерпелив, беспокоен, с трудом удерживается на месте. Речь не нарушена. Мышление паралогичное, с элементами разорванности, высказывает бредовые идеи преследования спецслужбами соседних стран, идеи о сотрудничестве с СБУ. Эмоционально маловыразителен, амбивалентен.

Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без патологии. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при поверхностной пальпации в эпигастриальной области, правом подреберье. Нижний край печени на 2 см ниже края реберной дуги, при пальпации болезненный, мягкоэластический, поверхность гладкая. Селезенка пальпации не доступна.

В неврологическом статусе без патологии. Периферическое помутнение роговицы обоих глаз (кольца Кайзера–Флейшера).

Биохимический анализ крови: общий белок — 65 г/л; альбумин — 36,5 г/л, билирубин — 10,4 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза — 20,6 Ед/л; аспаратаминотрансфераза — 25,0 Ед/л; щелочная фосфатаза — 90,3 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидаза — 47,6 Ед/л; амилаза — 50,0 мЕ/л; глюкоза — 7,2 ммоль/л; мочевины — 4,77 ммоль/л; креатинин — 92,4 мкмоль/л; холестерин — 3,3 ммоль/л; калий — 4,2 ммоль/л; натрий — 138 ммоль/л; хлор — 104 ммоль/л, протромбиновый индекс — 84,2%; тромбиновое время — 23,5 с; активированное частичное тромбопластиновое время — 33,3 с; фибриноген — 2,91 г/л, церулоплазмин — 0,09 г/л.

Биохимическое исследование мочи: медь в суточной моче — 11,96 ммоль/л (норма 2,36–10, 99 ммоль/л).

Фиброзофагогастродуоденоскопия: варикозно-расширенные вены в нижней трети пищевода, эритематозная гастропатия, эрозивная бульбопатия.

Компьютерная томография: признаки множественного диффузного очагового поражения печени, возможно, диспластичные узлы на фоне цирроза печени. Гепатомегалия.

УЗИ органов брюшной полости. Печень: толщина левой доли по срединной линии — 63 мм, правой доли по среднеклю-

вочной линии — 15 мм, край закруглен, паренхима диффузно-неоднородная, эхогенность повышена. Желчные ходы утолщенные, не расширены. Имеются очаги мелкоузловых изменений. Желчный пузырь: размеры — 99x44 мм, стенка утолщена, эховключения содержат уровень густой желчи, конкременты не обнаружены. Поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, эхогенность обычная. Селезенка: размеры — 122x59 мм, контуры ровные, четкие, паренхима однородная, эхогенность обычная, без очаговых изменений, дыхательная подвижность сохранена.

Магнито-резонансная томография головного мозга: срединные структуры не смещены, латеральные желудочки нерезко расширены, асимметричны, III желудочек без особенностей, мозолистое тело с признаками атрофии. Ширина конвекситальных субарахноидальных пространств на уровне фронтальнопаритетальных полюсов достигает 1–2 мм (относительная норма). Отношение серого и белого вещества удовлетворительное. На уровне базальных ядер с обеих сторон определяются асимметричные периваскулярные пространства Вирхова–Робина. Очаги патологической интенсивности МР-сигнала не выявлены. Заключение: умеренная атрофия головного мозга.

На основании жалоб больного, анамнеза, данных объективного обследования и дополнительных методов был установлен клинический диагноз: цирроз печени в результате БВ, стадия компенсации (класс А по Чайлд–Пью), портальная гипертензия I степени. Энцефалопатия смешанного генеза, стадия компенсации. Органическое бредовое шизофреноподобное расстройство.

Лечение состояло в исключении продуктов, содержащих медь, назначении пенициллина, цинка сульфата. Для купирования психопатологических проявлений использовали рисперидон, диазепам. От поведения электросудорожной терапии пациент отказался.

Психотические симптомы полностью исчезли в течение 3 нед после начала специфического лечения. В дальнейшем пациент был направлен в специализированное отделение, так как от лечения в психиатрическом стационаре отказался.

Обсуждение. Описан пациент с шизофреноподобными симптомами при БВ, что создает некоторые трудности при дифференциально-диагностическом анализе с расстройствами шизофренического спектра. Выявление колец Кайзера–Флейшера, увеличение размеров печени, повышение содержания меди в моче позволили диагностировать БВ. Если у лиц молодого возраста шизофреноподобная симптоматика сочетается с симптомами поражения печени, необходимо проводить дополнительное обследование для исключения БВ. Такие пациенты нуждаются в исследовании обмена меди, уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, состояния печеночных функций. Считается, что уровни церулоплазмينا $\leq 0,13$ г/л и меди $\leq 0,60$ мг/л являются наиболее точными показателями для выявления потенциальной БВ у психиатрических пациентов с нормальным печеночным и неврологическим профилями [21]. Немаловажными диагностическими критериями будут кольца Кайзера–Флейшера, наличие тремора, не связанного с применением антипсихотиков [14, 19].

Запаздывание диагностики БВ с психотическими симптомами составляет от нескольких месяцев до десятков лет [19, 22–24]. Следовательно, БВ необходимо включать в дифференциальную диагностику психотических состояний,

особенно у молодых людей с первичным психотическим эпизодом [3, 16, 17, 19, 25–29].

Раннее выявление БВ и вовремя назначенная специфическая терапия улучшают качество жизни больных и спо-

собствует их реабилитации [26, 29, 30]. Однако в дальнейшем, несмотря на успешное лечение БВ, возможно ухудшение психического здоровья как вследствие явлений печеночной энцефалопатии, так и независимо от нее [31].

ЛИТЕРАТУРА

- Nagral A, Sarma MS, Matthai J, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *Clin Exp Hepatol*. 2019 Jan-Feb;9(1):74-98. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.009. Epub 2018 Sep 3.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- Litwin T, Dusek P, Szafranski T, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jul;8(7):199-211. doi: 10.1177/2045125318759461. Epub 2018 Mar 6.
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:171-180. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8.
- Щербинина МБ, Бака ОМ, Манжалий ЕГ. Современные трактовки и подходы к диагностике и лечению болезни Вильсона. *Сучасна Гастроентерологія*. 2015;(6):101-88. [Shcherbinina MB, Baka OM, Manzhaliy EG. Modern interpretations and approaches to the diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2015;(6):101-88. (In Russ.)].
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*. 2007 Feb 3;369(9559):397-408. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60196-2
- Li X, Zhang W, Zhou D, et al. Complex ATP7B mutation patterns in Wilson disease and evaluation of a yeast model for functional analysis of variants. *Hum Mutat*. 2019 Jan 31. doi: 10.1002/humu.23714. [Epub ahead of print]
- Chang J, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 142. Elsevier; 2017. P. 19-34.
- Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturmiolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*. 2015 Dec 18;7(29):2859-70. doi: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.
- Cheung KS, Seto WK, Fung J, et al. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World J Gastroenterol*. 2017 Nov 21;23(43):7716-7726. doi: 10.3748/wjg.v23.i43.7716.
- Poujois A, Woimant F, Samson S, et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Feb;42(1):57-63. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.011. Epub 2017 Jun 23.
- Струщенко АА, Голубева ВВ, Мазурчик НВ и др. Два случая болезни Вильсона—Коновалова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(3):41-6. [Strutsenko AA, Golubeva VV, Mazurchik NV, et al. Two cases of Wilson—Konovalov disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):41-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2339
- Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease. *Encephale*. 2007 Dec;33(6):924-32. doi: 10.1016/j.encep.2006.08.009. Epub 2007 Sep 5.
- Bidaki R, Zarei M, Mirhosseini SM, et al. Mismanagement of Wilson's disease as psychotic disorder. *Adv Biomed Res*. 2012;1:61. doi: 10.4103/2277-9175.100182. Epub 2012 Aug 28.
- Basu A, Thanapal S, Sood M, Khandelwal SK. Catatonia: an unusual manifestation of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015 Winter;27(1):72-3. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13120362.
- Bhagat S, Nepal H, Verma AK. Bipolar Disorder and Wilson's Disease: A Case Report. *J Psychiatr Assoc Nepal*. 2015;3(2):50-2. doi:10.3126/jpan.v3i2.12399
- Vaishnav P, Gandhi HA. Electro Convulsive Therapy in Psychiatric Manifestations in Wilson's Disease. *Indian J Psychol Med*. 2013 Apr;35(2):206-8. doi: 10.4103/0253-7176.116257.
- Shah B, Limbu S. A Case Report of Misdiagnosis of Psychotic Symptoms Predominant Wilson's Disease. *J Neurosci Rural Pract*. 2018 Oct-Dec;9(4):616-618. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_515_17.
- Maurya PK, Kulshreshtha D, Singh AK, et al. Chronic psychosis, delayed diagnosis and Wilson's disease. *QJM*. 2016 May;109(5):339-40. doi: 10.1093/qjmed/hcv214. Epub 2015 Nov 11.
- Demily C, Parant F, Cheillan D, et al. Screening of Wilson's disease in a psychiatric population: difficulties and pitfalls. A preliminary study. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Apr 4;16:19. doi: 10.1186/s12991-017-0142-6. eCollection 2017.
- Prashanth L, Taly A, Sinha S, et al. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):907-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.026310
- Zimbren PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):53-62. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.08.007. Epub 2013 Oct 9.
- Yu XE, Gao S, Yang RM, Han YZ. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Jan;40(1):178-183. doi: 10.3174/ajnr.A5936.
- Czlonkowska A, Litwin T, Dziezyc K, et al. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol*. 2018 Apr 5;18(1):34. doi: 10.1186/s12883-018-1039-y.
- Elyasi F. Misidentification of Wilson Disease as Schizophrenia (1998-2013): Case Report and Review. *Indian J Psychol Med*. 2017 Sep-Oct;39(5):675-681. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_339_16.
- Вялова НВ, Проскокова ТН, Хелимский АМ. Психические расстройства при гепатолентикулярной дегенерации. *Дальневосточный Медицинский Журнал*. 2013;(4):88-91. [Vyalova NV, Proskokova TN, Khelimskii AM. Mental disorders in hepatolenticular degeneration. *Dal'nevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;(4):88-91. (In Russ.)].
- Овчинников АВ, Шпрах ВВ. Гепатолентикулярная дегенерация: трудности диагностики (случаи из практики). *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):198-201. https://doi.org/10.12737/23424 [Ovchinnikov AV, Shprakh VV. Hepatolenticular degeneration: diagnostic difficulties (practical experience). *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):198-201. (In Russ.)].
- Biswas S, Agarwal S, Soneja M, Biswas A. Acute psychosis and Wilson's disease. *QJM*. 2019 Feb 1;112(2):129-130. doi: 10.1093/qjmed/hcy267.
- Carta M, Mura G, Sorbello O, et al. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012;8:102-9. doi: 10.2174/1745017901208010102. Epub 2012 Sep 18.
- Woerwag-Mehta S, Hindley P, Hedderly T, Dhawan A. Complex psychiatric presentation in adolescent onset Wilson's disease. *BMJ Case Rep*. 2011 Jan 11;2011. pii: bcr0120102628. doi: 10.1136/bcr.01.2010.2628.

Поступила 25.02.2019

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.

Перкович Р.¹, Бульян К.¹, Владетич М.¹, Катич Ф.², Мишевич С.¹, Буткович Солдо С.¹

¹Отделение неврологии и ²отделение радиологии Медицинского центра Университета

им. Йосипа Юрая Штроссмайера, Осиек, Хорватия

^{1,2}31000 Osijek, J. Huttlera 4, Croatia

Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом

Представлен клинический случай транзиторной глобальной амнезии (ТГА) у пациента, испытывавшего продолжительный стресс на работе и дома. Мужчина средних лет был госпитализирован в состоянии дезориентации, при этом он постоянно повторял одни и те же вопросы. Пациент не помнил, что случилось утром, до того как он попал в больницу. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены точечные очаги гиперинтенсивности в гиппокампе с обеих сторон. Факторов риска цереброваскулярных событий у пациента не отмечалось. Нейropsychологическое обследование показало, что пациент не обладает адекватными стратегиями, чтобы справиться с последствиями длительного интенсивного стресса, сопровождавшегося подавлением эмоций. Описанный случай подтверждает, что психологическая нестабильность может являться одним из факторов, провоцирующих ТГА.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия; стресс; гиппокамп.

Контакты: Романа Перкович; romana.per@gmail.com

Для ссылки: Перкович Р, Бульян К, Владетич М и др. Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):89–92.

Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion

Perkovic R.¹, Buljan K.¹, Vladetic M.¹, Katic F.², Misevic S.¹, Butkovic Soldo S.¹

¹Department of Neurology and ²Department of Radiology, Josip Juraj Strossmayer University Medical Center, Osijek, Croatia

^{1,2}4, J. Huttlera, Osijek 31000, Croatia

The paper describes a clinical case of transient global amnesia (TGA) in a male patient who has experienced prolonged stress at work and at home. The middle-aged man was admitted to hospital disoriented, constantly repeating the same questions. The patient did not remember what had happened that morning before his admission to the hospital. Brain magnetic resonance imaging revealed bilateral punctate hippocampal DWI hyperintensity. The patient has not been observed to have risk factors for cerebrovascular events. Neuropsychological examination has shown that the patient does not have adequate strategies to cope with the sequels of long-term intense stress accompanied with emotion suppression. The described case confirms that psychological instability may be one of the precipitating factors for TGA.

Keywords: transient global amnesia; stress; hippocampus.

Contact: Romana Perkovic; romana.per@gmail.com

For reference: Perkovic R, Buljan K, Vladetic M, et al. Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2):89–92.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-89-92

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) — клинический синдром, характеризующийся внезапным началом тяжелой антероградной и более мягкой ретроградной амнезии, обычно сопровождающийся повторяющимися вопросами. ТГА чаще наблюдается у людей среднего и пожилого возраста. [1]. Этиология ТГА может быть связана с сосудистыми нарушениями в структурах головного мозга, ответственных за память, особенно в гиппокампе и медиобазальных отделах височной доли [2]. Дифференциальную диагностику проводят с эпилептической амнезией, делирием, интоксикацией, черепно-мозговой травмой и мигренью [3]. Исключают также транзиторную эпилептическую амнезию (ТЭА), если отсутствуют признаки вовлечения височной доли, такие как обонятельные или вкусовые галлюцинации, речевые автоматизмы и межприступные аномалии на электроэнце-

фалограмме (ЭЭГ). Эпизоды ТЭА обычно наблюдаются после пробуждения и длятся менее часа [4–6]. Необходимо отличать ТЭА и от мигрени, поскольку ТГА иногда сопровождается аурой. Провоцирующие факторы ТГА до сих пор неясны. Все чаще появляются сообщения об эмоциональных переживаниях у пациентов перед эпизодом ТГА [7–9].

Представляем наше клиническое наблюдение.

Пациент, 53 лет, который не курил, не злоупотреблял алкоголем и не имел серьезных заболеваний в анамнезе, был доставлен в отделение неотложной помощи. Во время занятий в спортзале он пожаловался друзьям на плохое самочувствие. В отделении неотложной помощи выглядел расстроенным и напуганным, постоянно повторял одни и те же вопросы, не помнил, что случилось утром, до того как он попал в больницу. Пациент не предъявлял жалоб на головную боль или другие проб-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

лемы. Артериальное давление (АД) было повышенным — 160/90 мм рт. ст., однако это повышение было разовым и в последующие дни не повторялось. Неврологических расстройств, за исключением потери памяти, не выявлено. При компьютерной томографии головного мозга также не обнаружено патологических изменений. После 6 ч наблюдения в отделении реанимации и спустя 8 ч после начала эпизода амнезии пациент был переведен в неврологическое отделение. Уже находясь в неврологическом отделении, он начал вспоминать утренние события, однако до конца дня память полностью не восстановилась.

Лабораторные показатели были в норме (лейкоциты, глюкоза, СРБ, гормоны щитовидной железы, холестерин, факторы свертываемости крови и гомоцистеин). При УЗИ выявлены минимальные атеросклеротические изменения в обеих сонных артериях. На ЭЭГ отмечались диффузные нарушения ритма, более отчетливые в левой лобно-центрально-височной области. При транскраниальной доплерографии определялся более быстрый кровоток в правой средней мозговой и левой задней мозговой (ЗМА) артериях. При холтеровском мониторинговании серьезных нарушений сердечного ритма не выявлено.

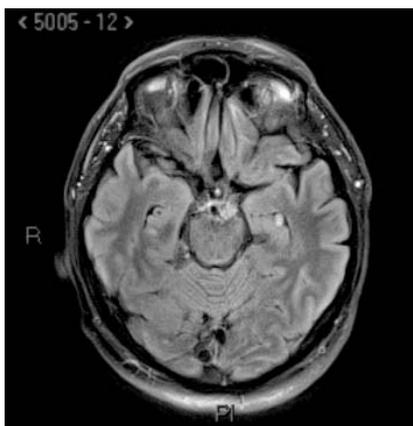


Рис. 1. МРТ в режиме T2. Очаг гиперинтенсивности в левом гиппокампе

На 3-й день госпитализации выполнена диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография головного мозга (DWI-MPT, 3T), при которой обнаружены очаги гиперинтенсивности в гиппокампе с обеих сторон: в правом гиппокампе — два очага, диаметром 1 и 3 мм, с ограниченной диффузией; в левом гиппокампе — зона, размером 5 мм, с идентичными характеристиками (рис. 1). Очаги ограниченной диффузии в правом и левом гиппокампе были видны в режиме DWI (рис. 2, а, в) и на картах измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient, ADC) (см. рис. 2, б, г).

Неврологическое обследование. Пациент находился в состоянии психологического возбуждения, был импульсивен, раздражителен, не мог расслабиться, его речь оставалась быстрой даже после окончания эпизода амнезии.

Для исключения диссоциативной фуги пациент осмотрен психиатром. Выяснилось, что в ночь перед развитием глобальной амнезии он страдал от бессонницы, вызванной конфликтом с начальником. Пациент служил в саперном взводе полиции на международной таможне. Был разведен и проживал с матерью, кроме того, в тот момент у него испортились отношения с дочерью. После разговора с пациентом психиатр исключил диссоциативную фугу.

На 8-й день пребывания в больнице пациент был направлен к психологу. Результаты обследования показали ослабление кратковременной памяти и вербальной кратковременной памяти, хотя долговременная память сохранялась на прежнем уровне. Визуальная память была значительно снижена и находилась на субнормальном уровне. Тест визуальной перцепции также был выполнен неудовлетворительно. Оценка индекса жизненного стиля Плутчика указывала на экстравертность, общительность наряду со снижением контроля и организации. Кроме того, она выявила низкую толерантность к разочарованию в сочетании с раздражительностью и импульсивным поведением. По данным шкалы депрессии, тревоги и стресса-21 (Depression Anxiety Stress Scale, DASS-21), у пациента отмечены умеренный уровень депрессии с недостатком энергии и слегка повышенные уровни тревожности и стресса, которые проявлялись соматическими симптомами, постоянным возбуждением и напряжением. Выполнение теста показало низкую мотивацию, неспособность справляться с трудностями и отсутствие социальной поддержки. В целом эмоциональный статус пациента характеризовался выраженным беспокойством и сим-

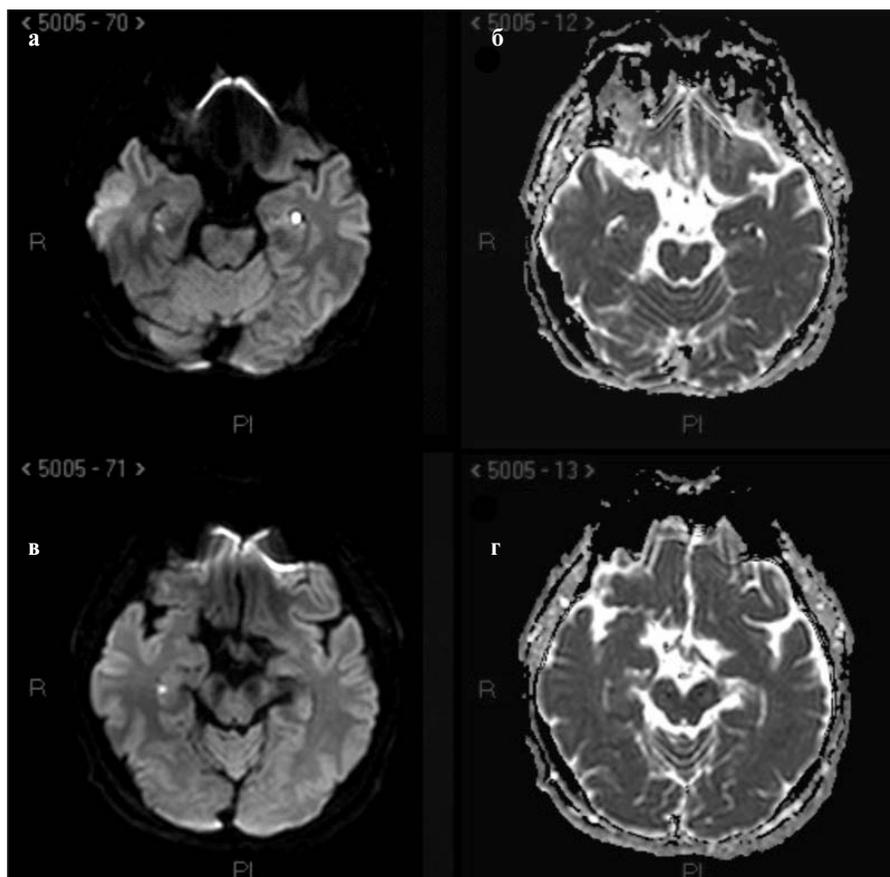


Рис. 2. МРТ-DWI (а, в) и ADC (б, г). Билатеральная ограниченная диффузия в гиппокампе

птомами умеренной депрессии в качестве ответной реакции на длительный интенсивный стресс и подавление эмоций, что делало его более импульсивным и раздражительным.

Обсуждение. Исключение всех других факторов риска позволило предположить, что причиной заболевания пациента стал накопившийся стресс, с которым он не справлялся. Есть опубликованные данные о том, что эмоциональные события могут являться такими же триггерами ТГА, как холодный душ, половой контакт, сильное волнение, острая боль и физическое напряжение [9]. J. Dohring и соавт. [10] утверждают, что пациенты с ТГА отличаются от здоровых лиц определенными аспектами копингового поведения. Они выделяют два существенных момента копинговых стратегий, присущих пациентам с ТГА: если здоровые испытуемые скорее склонны преуменьшать свои проблемы, сравнивая себя с другими людьми, то пациенты с ТГА чаще испытывают чувство вины. Авторы приходят к выводу, что пациенты с ТГА не обладают столь успешными стратегиями борьбы со стрессом, как здоровые люди. В стрессовых ситуациях пациенты с ТГА фокусируют внимание на себе и своем внутреннем состоянии, в то время как здоровые люди прибегают к регуляторным стратегиям, поддерживая высокую самооценку с помощью выгодных для себя социальных сравнений или переключая внимание.

В нашем наблюдении при МРТ выявлены очаги гиперинтенсивности в гиппокампе с обеих сторон. По данным K. Szabo и соавт. [11], 5,25% всех ишемических инсультов локализовались в ЗМА, при этом поражение гиппокампа было зафиксировано в 21% случаев. Чаще всего поражалась одна сторона, и только в 5% случаев поражение гиппокампа было двусторонним [11]. Лучше всего пораженные участки выявлялись при МРТ в поле СА1 (*cornu ammonis*) через 24–72 ч после возникновения симптомов ТГА [12].

Многочисленные исследования показали, что стресс ухудшает функцию гиппокампа [13, 14]. Гиппокамп, осо-

бенно поле СА1, играет ключевую роль не только в формировании памяти посредством длительного потенцирования, но и в нейроэндокринной регуляции стрессового ответа на эмоциональные вызовы, включая страх и тревожность [15]. При ТГА пораженные участки в поле СА1, наблюдаемые при МРТ, являются отражением изменения сигналов вследствие нарушения внутриклеточной диффузии и цитотоксического отека в этой области. Вызванное стрессом усиление глутаматергической синаптической передачи приводит к увеличению притока кальция в нейроны СА1 и, как следствие, к метаболической уязвимости, а при определенных условиях — и к нарушению их структурной целостности [16]. Поле СА1 также является наиболее уязвимой областью гиппокампа при ишемическом инсульте, поскольку, будучи пограничным участком, оно имеет низкое коллатеральное кровоснабжение [17]. Структурные нарушения в гиппокампе функционально проявляются во временных разрывах гиппокампальных цепочек памяти [18]. По наблюдениям, односторонние инфаркты на территории ЗМА, захватывающие гиппокамп, сопровождаются более мягкой формой амнезии, чем двусторонние, в отношении как продолжительности, так и степени и типа нарушений памяти [19–21]. Поражение левого гиппокампа связано с расстройствами вербальной памяти, а при правостороннем поражении страдают визуальная память (в том числе на лица) и пространственная ориентация [11, 22].

Заключение. ТГА является саморазрешающимся состоянием и не требует специфического лечения. Необходим контроль АД и частоты сердечных сокращений, могут быть использованы антитромбоцитарные средства и статины. Поскольку эмоциональный и физический стресс являются факторами риска ТГА, мы предлагаем включать в план лечения таких пациентов нейропсихологическое тестирование и психотерапию для выявления возможных причин развития ТГА и предупреждения рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain*. 1990 Jun;113 (Pt 3):639-57.
- Sander D, Winbeck K, Etgen T, et al. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet*. 2000 Dec 9;356(9246):1982-4.
- Spiegel DR, Smith J, Wade RR, et al. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Oct 24;13:2691-2703. doi: 10.2147/NDT.S130710. eCollection 2017.
- Lin KH, Chen YT, Fuh JL, et al. Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):718-24. doi: 10.1111/ene.12346. Epub 2014 Feb 13.
- Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):435-43.
- Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2243-63. doi: 10.1093/brain/awn127. Epub 2008 Jul 9.
- Rosler A, Mras GJ, Frese A, et al. Precipitating factors of transient global amnesia. *J Neurol*. 1999 Jan;246(1):53-4.
- Miller Fischer C. Transient Global Amnesia. Precipitating Activities and Other Observations. *Arch Neurol*. 1982 Oct;39(10):605-8.
- Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, et al. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Arch Neurol*. 1997 Jul;54(7):866-73.
- Dohring J, Schmuck A, Bartsch T. Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesion. *Front Behav Neurosci*. 2014 Aug 29;8:287. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00287. eCollection 2014.
- Szabo K, Forster A, Jager T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2042-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536144. Epub 2009 Apr 9.
- Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, et al. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):475-80.
- Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Jun;3(6):453-62. doi:10.1038/nrn849
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006
- Joels M, Krugers H, Karst H. Stress-induced changes in hippocampal function. *Prog Brain Res*. 2008;167:3-15. doi: 10.1016/S0079-6123(07)67001-0
- Joels M. Stress, the hippocampus and epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Apr;50(4):586-97. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x. Epub 2008 Nov 19.
- Ay H, Furie KL, Yamada K, et al. Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):901-3.
- Dipu B, Jayeta C, Hrishikesh C, et al.

Transient global amnesia: A hippocampal phenomenon: Case report. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;4(2):56-8.

19. Mohr JP, Leicester J, Stoddard LT, et al. Right hemianopia with memory and color deficits in circumscribed left posterior cerebral artery territory infarction. *Neurology*. 1971 Nov; 21(11):1104-13.

20. Takahashi S, Higano S, Kurihara N, et al. Correlation of lesions in the hippocampal region noted on MR images with clinical features. *Eur Radiol*. 1997;7(2):281-6. doi: 10.1007/s003300050151

21. Insausti R, Annese J, Amaral DG, et al. Human amnesia and the medial temporal lobe illuminated by neuropsychological and neuro-

histological findings for patient E. P. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 21;110(21): E1953-62. doi: 10.1073/pnas.1306244110. Epub 2013 Apr 25.

22. Damasio AR, Geschwind N. The Neural Basis of Language. *Annu Rev Neurosci*. 1984; 7:127-47.

Поступила 1.03.2019

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.

Милохина И.В.^{1,2}¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона

Депрессия — самое частое немоторное проявление болезни Паркинсона (БП), существенно влияющее на скорость прогрессирования заболевания и повышающее риск развития двигательных осложнений и деменции. В статье рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза, причинно-следственные факторы развития депрессии при БП, особенности диагностики и лечения. Уделено внимание алгоритму действий врача в случае выявления у пациента с БП депрессивного расстройства, выбору антидепрессанта, а также перспективным направлениям терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; антидепрессанты.

Контакты: Ирина Валентиновна Милохина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милохина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):93–99.

Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease Milyukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

Depression is the most common non-motor manifestation of Parkinson's disease (PD), which significantly affects the rate of disease progression and increases the risk of motor complications and dementia. The paper considers the etiology and pathogenesis, cause-and-effect factors of depression in PD, and features of its diagnosis and treatment. Attention is paid to the algorithm for a physician's actions in the detection of depressive disorder in a patient with PD, to the choice of an antidepressant, and to the promising areas of therapy.

Keywords: Parkinson's disease; depression; antidepressants.

Contact: Irina Valentinovna Milyutina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93–99.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по частоте нейродегенеративное заболевание, социально-экономическое значение которого только возрастает. По усредненным данным за 2011 г., в мире насчитывалось около 5 млн пациентов с БП [1], и их количество непрерывно увеличивается. Распространенность БП в разных регионах России варьируется от 19,8 до 139,9 на 100 тыс. населения [2]. Необходимость улучшения качества жизни пациентов с БП ставит перед клиницистами новые задачи: в первую очередь это коррекция нейропсихических расстройств, среди которых ведущая роль принадлежит депрессии.

Частота депрессии при БП, по разным данным, достигает 90%, при этом клинически значимые нарушения выявляются у 35–40% пациентов [3]. Состояние большей части пациентов можно охарактеризовать как стойкое депрессивное расстройство (дистимия), при этом распространенность большого депрессивного расстройства колеблется от 2,3 до 55,6% (в среднем 19%) [3]. Важно отметить, что депрессия при БП встречается в три раза чаще, чем в среднем в популяции людей пожилого возраста, а также чаще, чем при других заболеваниях, например при сахарном диабете или остеоартрите [4].

Проблемы диагностики депрессии при БП

Хотя депрессивные симптомы даже легкой и умеренной тяжести у пациентов с БП связаны с развитием когнитивных и двигательных осложнений, повышенной смертностью и более ранней инвалидизацией, терапии депрессии по-прежнему уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Этому способствуют сложившиеся представления о БП как о патологии, затрагивающей преимущественно двигательную сферу, и недостаточная информированность пациентов и их родственников о частоте развития нейропсихических проявлений болезни. Диагностика депрессии при БП имеет свои «подводные камни». Данное состояние остается нераспознанным в среднем у 50% пациентов, при этом только 20–25% лиц с подтвержденной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами [5]. В крупном исследовании, включавшем более 1000 пациентов с БП, около половины больных имели клинически значимые депрессивные симптомы, но только 1% из них сообщили об этом врачу. Авторы исследования подчеркивают важность активного подхода к диагностике депрессивных расстройств у данной группы пациентов и особо отмечают

Основные шкалы, рекомендованные для диагностики депрессии при БП

Шкала	Скорректированные пороговые значения для диагностики депрессии у пациентов с БП, баллы
Шкала депрессии Гамильтона	10
Шкала депрессии Бека	14
Госпитальная шкала депрессии	11
Шкала Монтгомери–Асберг для оценки депрессии	15

необходимость беседы с близкими родственниками больных. Однако и при опросе родственников пациента врач может столкнуться с трудностями выявления нейропсихологических нарушений. Так, Z.J. Qua и соавт. [6] выясняли, замечают ли ухаживающие лица развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с БП. Оказалось, что опекуны пациента, как правило, не распознают наличия у него тревоги или депрессии, вероятно, это связано с большой нагрузкой на самих ухаживающих и развитием у них дистресса. Таким образом, врач при диагностике аффективных нарушений должен учитывать предубеждения, которые влияют на мнение родственников пациентов или ухаживающего персонала о сохранности эмоционального фона больного. Проблемы диагностики депрессии при БП также возникают из-за того, что некоторые симптомы и признаки депрессии перекрываются типичными общими чертами БП, например моторными (обеднение мимики, замедленность движений), соматическими (общая слабость, усталость, потеря веса, нарушения сна), когнитивными (снижение внимания). Подобное сходство клинических проявлений объясняется частичной общностью механизмов дисрегуляции нейротрансмиттерных систем. Поэтому большое внимание уделяется оценке эффективности существующих диагностических шкал для скрининга депрессии при БП. Так, широко используемая гериатрическая шкала депрессии, по данным исследования F.V. Lopez и соавт. [7], признана неэффективной для оценки депрессивных расстройств у пациентов с БП. Рабочая группа Movement Disorders Society [8] изучила, какие шкалы наиболее подходят для скрининга депрессии именно при БП. Так как все шкалы содержат указание на соматические признаки, перекрывающиеся некоторыми проявлениями БП, то были даны рекомендации по пересчету их пороговых значений (см. таблицу).

Кроме использования соответствующих шкал, на развернутых стадиях болезни необходимо учитывать связь депрессии с действием дофаминергических препаратов и периодами моторных флуктуаций.

Риск развития депрессии при БП: генетические, эпидемиологические и клинические факторы риска

Существует ряд исследований, посвященных изучению влияния генетических факторов на патогенез депрессии при БП, однако их результаты крайне противоречивы. Часть авторов объясняет развитие депрессии при БП с мутациями в гене транспортере серотонина (5HTTLPR), но для окончательного вывода необходимы исследования с боль-

шей выборкой [9]. Предпринимались попытки доказать, что гены циркадного ритма *Cry1*, *Cry2* и *Tef* также ассоциированы с развитием депрессии, однако взаимосвязь была найдена только с геном *Tef* [10]. Обнаружена более высокая частота депрессии при БП у носителей гетерозиготных мутаций в гене глюкоцереброцидазы (GBA). У пациентов как с мутациями, так и с полиморфными вариантами гена GBA при сравнении с группой пациентов со спорадической БП выявлены более высокие уровни депрессии

и тревоги [11]. Есть также данные о том, что распространенность депрессии выше у пациентов с мутацией G20195 в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2) [12]. У лиц, являющихся носителями длинного (неблагоприятного) *Per-1*-промоторного аллеля в гене SNCA, наоборот, отмечается снижение частоты депрессии [13]. Связь между наличием мутации в генах *PARK2*, *PINK1*, *PARK7* и *DJ1* и депрессией также изучалась в многочисленных исследованиях, однако отчетливой разницы между пациентами – носителями мутаций и пациентами со спорадической БП не установлено [14, 15].

У женщин с БП риск развития депрессии выше, и, как правило, она проявляется на более ранних стадиях болезни [16]. Как и в популяции в целом, риск возникновения депрессивных расстройств при БП увеличивается при наличии в анамнезе аффективного расстройства и низком уровне образования, кроме того, характерна связь высокого риска депрессии с ранним началом БП. Исследования, в которых изучалась взаимосвязь длительности болезни, стадий развития БП и депрессии, дали противоречивые результаты: в одних работах показано, что депрессия у пациентов с БП сопряжена с тяжестью клинической симптоматики [17], пожилым возрастом, высокой суточной дозой препаратов леводопы и правосторонней латерализацией симптомов [18], в других такой связи не выявлено. Например, В. Dogan и соавт. [19] установили, что тяжесть БП и длительность дофаминергического лечения не являются предикторами развития депрессии у пациентов с БП, при этом начало заболевания с тремора является благоприятным фактором и снижает риск возникновения депрессивных расстройств. Общепризнанный серьезный фактор риска развития депрессии – наличие моторных флуктуаций: депрессивное расстройство наблюдается у 75% пациентов с двигательными флуктуациями [20]. Следует отметить небольшой объем выборок пациентов в указанных работах, что диктует необходимость изучения этих вопросов в многоцентровом исследовании. Оптимальным было бы проведение крупного метаанализа для определения связи между выраженностью депрессии и возрастом больных, тяжестью моторной симптоматики и другими клиническими показателями.

Особенности депрессии при БП

Депрессия при БП имеет особенности. Так, пациенты реже сообщают о чувстве вины и своей бесполезности или беспомощности, но чаще испытывают нерешительность [21]. Риск суицида у пациентов с БП ниже (0,08%), чем в общей популяции, при этом наибольшее количество суици-

дальних попыток наблюдалось у больных с БП после глубокой стимуляции мозга [22]. Кроме того, депрессия при БП часто сопровождается тревожностью, раздражительностью, когнитивными нарушениями, расстройствами сна, потерей либидо.

Следует также упомянуть специфический преморбидный эмоциональный фон, характерный для пациентов с БП. Как показал метаанализ, проведенный L. Ishihara и С. Brayne [23], существует сравнительно небольшое число исследований, посвященных данной проблеме и выполненных методологически верно. Хотя инструменты, использованные для характеристики личности, широко варьировались в разных исследованиях, представленные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с БП до начала заболевания характеризовались большей интровертированностью, замкнутостью, эмоциональной ригидностью, осторожностью и повышенной тревожностью. К сожалению, все эти исследования были ретроспективными. Для подтверждения того, что определенные личностные черты предшествуют возникновению БП и являются фактором риска данного заболевания, необходимы проспективные исследования.

Нарушения ходьбы и застывания — тяжелые инвалидирующие проявления развернутых и поздних стадий БП, терапия которых является серьезной проблемой [24]. Пятилетнее проспективное исследование подтвердило взаимосвязь депрессии у пациентов с БП с развитием застываний при ходьбе. Механизмы данной взаимосвязи до конца не изучены, однако эти данные могут быть перспективны для коррекции поструральных нарушений, в частности застываний [25].

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с БП, осложненной депрессией, характеризуются более быстрым прогрессированием заболевания, выраженной когнитивной дисфункцией и более значимым нарушением качества жизни по сравнению с пациентами без аффективных расстройств [26]. Y. Lee и соавт. [27] у пациентов с БП *de novo* продемонстрировали, что страдавшие депрессией нуждались в больших дозах леводопы для компенсации моторного дефицита по сравнению с пациентами без депрессии, и данная особенность сохранялась на протяжении длительного наблюдения.

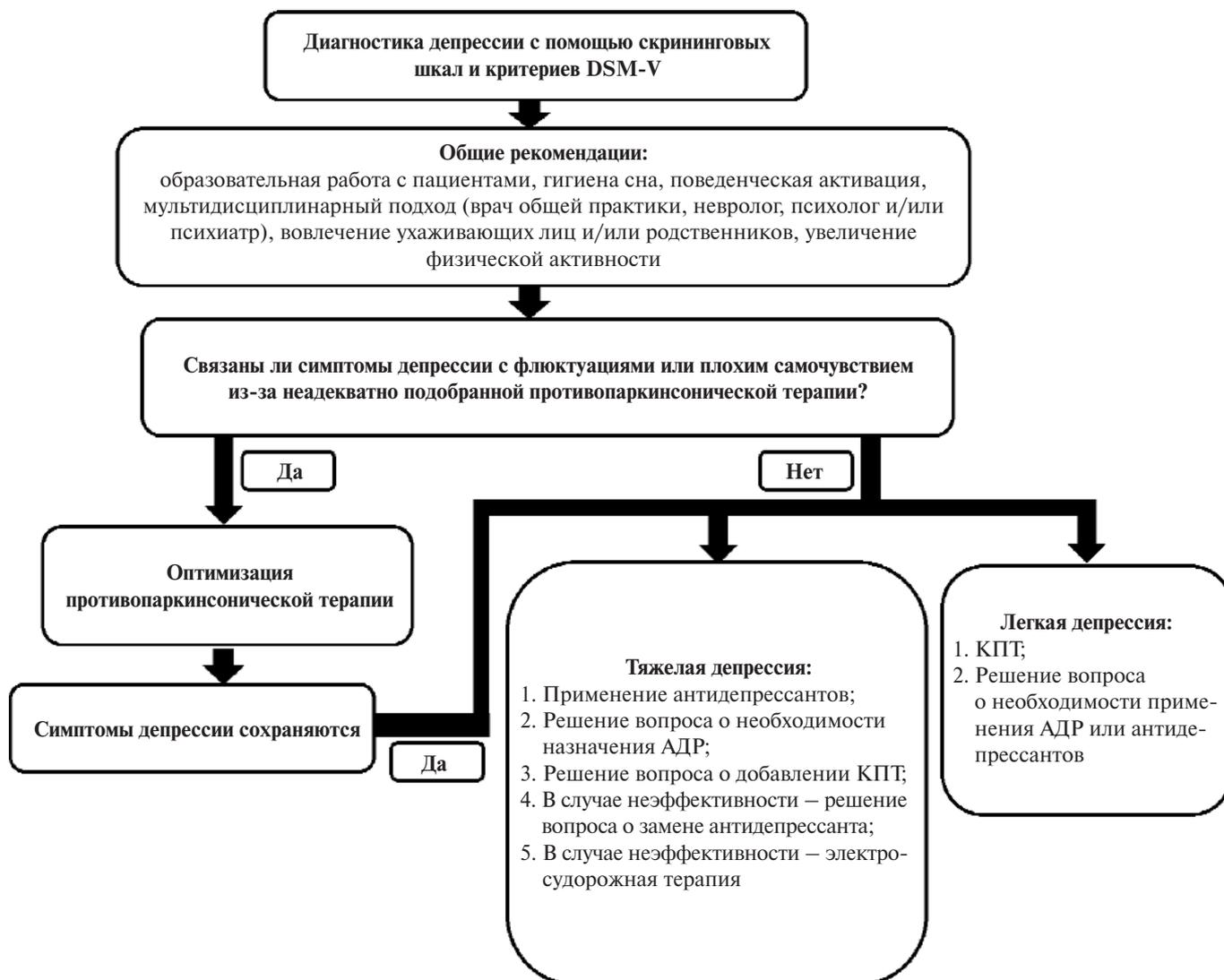
К сожалению, у пациентов с БП отмечается низкая приверженность лечению, в первую очередь это относится к жизненно необходимой им специфической противопаркинсонической терапии. В этих случаях важное значение приобретает своевременная коррекция депрессивных расстройств, поскольку депрессия является фактором риска низкой комплаентности при БП, а низкая приверженность лечению антидепрессантами, в свою очередь, связана с большей смертностью при БП [28]. Лечение депрессии у пациентов с БП могло бы ощутимо повысить приверженность терапии, что способствовало бы стабилизации неврологического дефицита, улучшению качества жизни и степени социальной адаптации пациентов.

Новые данные о патогенезе депрессии при БП

Хотя депрессия при БП может рассматриваться как реакция на факт развития болезни и инвалидность, а также другие стрессовые события [29], возникновение первых

аффективных нарушений в среднем за 10 лет до дебюта двигательной симптоматики противоречит этой точке зрения. Патоморфологические и нейровизуализационные исследования последних лет указывают именно на биологические факторы как основу развития депрессии при БП. Например, для больных с БП, осложненной депрессией, характерно уменьшение толщины коры височной и лобной областей головного мозга, передней поясной извилины, миндалины и белого вещества мозжечка [30]. В недавнем исследовании X. Hu и соавт. [31] у пациентов с БП, помимо структурных особенностей, выявлено изменение активности префронтальной, лимбической и подкорковой областей, участвующих в регуляции эмоций. Подобная активность, как предполагают авторы, способствует повышению чувствительности данной группы пациентов к негативным эмоциям. Ранее эмоциональные нарушения при БП, как правило, связывали с сочетанным повреждением трех нейромедиаторных систем: дофаминергической, серотонинергической и норадренергической [32]. Однако в настоящее время получены доказательства преимущественной роли поражения серотонинергической системы. Так, по данным S. Thobois и соавт. [33], степень депрессии и тревоги у *de novo* пациентов с БП в первую очередь связана с серотонинергическими нарушениями преимущественно из-за двусторонней дегенерации и/или поражения правой дорсальной части передней поясной коры, без видимой роли дофаминергической нейромедиаторной дисфункции. Результаты функциональной томографии указывают на вовлечение в патогенез также мезолимбических дофаминергических структур и одновременно подтверждают ключевую роль серотонинергических нарушений. В целом приведенные данные свидетельствуют о заметной роли серотонинергической дегенерации в развитии нейropsychиатрических симптомов, что необходимо учитывать при выборе терапевтических стратегий.

Известно, что нейровоспаление является одним из основных звеньев патогенеза БП [34, 35]. Ключевые события нейровоспаления — активация микроглии и продукция цитокинов, о чем свидетельствует изменение уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у пациентов с БП [36, 37]. Имеются данные, подтверждающие, что наряду с нейромедиаторными нарушениями в патогенезе депрессии, не связанной с нейродегенеративными заболеваниями, как и в патогенезе депрессии при БП, играют роль воспалительные механизмы. Еще в 1991 г. R.S. Smith [38] предложил «макрофагальную теорию депрессии», согласно которой одну из ведущих ролей в патогенезе данного состояния играют цитокины. D.V. Panagiotakos и соавт. [39] на основании исследования корреляции выраженности депрессии с уровнем СРБ и лейкоцитов в крови предположили, что депрессивное состояние поддерживает системное воспаление и приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. Авторы выдвинули гипотезу, что продукция воспалительных цитокинов и активация системы воспаления вызывают нейроэндокринные изменения, а последующая активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы — развитие депрессии. При БП связь между возникновением депрессии и иммунными механизмами была доказана в ряде исследований, в которых оценивали корреляцию выраженности аффективных расстройств с уровнем



Алгоритм коррекции депрессии при БП (адаптировано из [53])

про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе пациентов [36, 37].

Следует отметить взаимосвязь депрессивных и когнитивных расстройств: частота и выраженность депрессии при БП выше у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, при деменции легкой степени тяжести риск появления депрессии возрастает в 7 раз [40]. Депрессия рассматривается как фактор риска прогрессирования когнитивных расстройств, у пациентов с депрессией, развившейся после возникновения симптомов паркинсонизма, риск возникновения деменции был значительно повышен [41]. Подобная взаимосвязь объясняется, по-видимому, параллельными, а в некоторых случаях общими механизмами морфофункциональных изменений в структурах лимбической системы и префронтальных отделов лобной коры по мере прогрессирования БП [42].

Таким образом, пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов, низкой комплаентностью, высоким риском развития тяжелых моторных осложнений и деменции, что де-

лает крайне необходимой своевременную коррекцию депрессии.

Лечение депрессии при БП: алгоритм подбора препаратов и перспективные направления

Хотя агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) в меньшей степени препараты леводопы обладают способностью уменьшать выраженность депрессии, основой медикаментозной терапии при депрессивных расстройствах у пациентов с БП является именно подбор антидепрессанта. Исследования, посвященные применению трициклических антидепрессантов (ТЦА) при БП, не дали однозначных результатов. В ряде работ была показана сопоставимая эффективность ТЦА и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [43, 44]. Современные работы с большей по объему выборкой пациентов демонстрируют улучшение состояния больных с БП и депрессией только в случае применения СИОЗС в отличие от ТЦА [45, 46]. Кроме того, не стоит забывать о широком спектре побочных эффектов, которые могут развиваться на фоне приема ТЦА:

ортостатическая гипотензия, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, повышенная дневная сонливость, психотические нарушения, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма. Однако и применение СИОЗС при БП имеет серьезный недостаток — развитие апатии [47]. Особенность нейромедиаторного дисбаланса при БП такова, что пациенты изначально предрасположены к апатии: снижение мотивации развивается почти у половины больных с БП и тяжело поддается терапии. Апатия наравне с депрессией приводит к ухудшению качества жизни, снижению повседневной активности и повышению риска снижения когнитивных нарушений. В связи с этим крайне важен подбор антидепрессантов, не способствующих дополнительно возникновению и усилению апатии.

В 2017 г. были проведены два крупных метаанализа, посвященных эффективности терапии антидепрессантами при БП. К.А. Mills и соавт. [48] выполнили метаанализ 20 статей и пришли к выводу, что ингибиторы моноаминоксидазы типа В более эффективны при депрессивных расстройствах у пациентов с БП, чем СИОЗС и ТЦА. Однако недостатком данного исследования является малое количество статей, включенных в анализ. С. Zhuo и соавт. [49] предприняли анализ 45 статей (с 1980 по 2016 г.), касавшихся лечения депрессии при БП. Авторы заключили, что СИОЗС демонстрируют удовлетворительную эффективность при депрессии у пациентов с БП, СИОЗС также способны улучшить качество жизни и двигательные функции больных. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ТЦА, по данным этого метаанализа, показали худшие результаты, а АДР и ингибиторы моноаминоксидазы преимущественно влияли на другие проявления болезни, а не на депрессию. Учитывая неоднозначность данных многочисленных исследований, К.А. Mills и соавт. [48] отмечают, что, вероятно, наиболее перспективным является использование мультимодальных антидепрессантов.

К новому классу антидепрессантов мультимодального действия относится вортиоксетин — атипичный антидепрессант, который проявляет антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-НТ₃, 5-НТ₇ и 5-НТ_{1D}, является агонистом 5-НТ_{1A} и частичным агонистом 5-НТ_{1B}-рецепторов, он модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической [50]. Именно с данными свойствами связаны антидепрессивный и противотревожный эффекты препарата, а также улучшение когнитивных функций, памяти и обучения и более полное функциональное восстановление на фоне его приема [51]. Для коррекции депрессивных расстройств при БП важным преимуществом вортиоксетина является не только более быстрое и более выраженное повышение уровня синаптического серотонина, но и повышение уровня дофамина и норадреналина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе за счет увеличения активности восходящих катехоламинергических структур. Несмотря на то, что эффективность вортиоксетина при большом депрессивном расстройстве достаточно изучена [52], крупных исследований, посвященных его применению при БП, не проводилось.

Рассматривая алгоритм лечения депрессии при БП, следует отметить, что ранее в случае выявления у пациента депрессии первым шагом всегда считалась коррекция дофа-

минергической терапии. Однако в настоящее время этот алгоритм пересмотрен, и с коррекции дофаминергической терапии следует начинать лечение исключительно депрессии, связанной с флюктуациями или недостаточной суточной дозой леводопы (см. рисунок). К сожалению, выраженные моторные проявления на развернутых и поздних стадиях БП из-за широкого спектра внешних проявлений зачастую «перекрывают» аффективные нарушения и больше привлекают внимание врача, что ведет к неадекватному повышению дозы противопаркинсонических препаратов вместо назначения антидепрессантов и к формированию порочного круга: усугублению выраженности осложнений терапии, усилению проявлений депрессии и ухудшению качества жизни [53]. Общий подход к коррекции депрессии при БП включает в себя работу с родственниками больного, направленную на оптимизацию психологического климата в семье, улучшение гигиены сна, повышение поведенческой активности, организацию досуга, терапию занятостью, информирование пациента и его родственников о заболевании, посещение специальных школ для пациентов.

Ключевым этапом лечения депрессии при БП является решение вопроса, вызвана ли депрессия неадекватно подобранными дозами или осложнениями дофаминергической терапии. Если проявления депрессии связаны с периодом «выключения» или недостаточной коррекцией двигательных проявлений, то следует начинать с коррекции схемы и дозы препаратов леводопы и других противопаркинсонических средств [53]. При этом нужно помнить, что депрессия служит противопоказанием для глубокой стимуляции мозга. При тяжелой депрессии лечение начинают с подбора антидепрессанта, а при легкой депрессии — с психотерапии. При неэффективности лечения антидепрессантами и подбора адекватной дофаминергической терапии следует рассмотреть вопрос о назначении электросудорожной терапии. В ряде крупных исследований у пациентов с БП электросудорожная терапия продемонстрировала хорошие результаты при аффективных расстройствах, а также при моторных проявлениях, в том числе за счет увеличения уровня дофамина и способности модулировать дофаминергические рецепторы [54].

Лекарственную терапию рационально дополнять немедикаментозными методами: психотерапией и физической реабилитацией. Среди психотерапевтических методик самой успешной признана когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [55]. Физическая активность способствует уменьшению выраженности депрессии, при этом аэробные тренировки дают наилучшие результаты [56].

Заключение

Представленные данные о патогенезе депрессии у пациентов с БП свидетельствуют о том, что дальнейшее развитие терапии депрессии при БП связано с сочетанным воздействием на несколько нейромедиаторов. Очевидно, необходимы крупные рандомизированные клинические испытания, которые позволят получить более полное представление об эффективности антидепрессантов, в том числе современного мультимодального антидепрессанта вортиоксетина, у пациентов с БП и депрессией. Своевременные диагностика и коррекция депрессивных нарушений при БП должны быть неотъемлемой частью общей концепции лечения таких пациентов.

1. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6. Epub 2011 May 28.
2. Раздорская ВВ, Воскресенская ОН, Юдина ГК. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(3):379-84. [Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. arkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal.* 2016; 12(3):379-84. (In Russ.)].
3. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA et al. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord.* 2011 Jul; 132(1-2):82-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.021. Epub 2011 Feb 26.
4. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: A register-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Sep;106(3):202-11.
5. Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol.* 2011 Mar;18(3):448-53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03176.x. Epub 2010 Aug 16.
6. Kua ZJ, Pachana NA, Byrne GJ, et al. How Well Do Caregivers Detect Depression and Anxiety in Patients With Parkinson Disease? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018 Sep;31(5): 227-236. doi: 10.1177/0891988718788641. Epub 2018 Aug 2.
7. Lopez FV, Split M, Filoteo JV, et al. Does the Geriatric Depression Scale measure depression in Parkinson's disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Dec;33(12):1662-1670. doi: 10.1002/gps.4970. Epub 2018 Sep 25.
8. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007 Jun 15;22(8):1077-92.
9. Burn DJ, Tiangyou W, Allcock LM, et al. Allelic variation of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease. 2006. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Apr;12(3):139-41. Epub 2006 Feb 3.
10. Hua P, Liu W, Kuo SH, et al. Association of Tef polymorphism with depression in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2012 Nov;27(13):1694-7. doi: 10.1002/mds.25195. Epub 2012 Nov 8.
11. Сенкевич КА, Милухина ИВ, Белецкая МВ и др. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10):81-6. [Senkevich KA, Milyukhina IV, Beletskaya MV, et al. Clinical features of Parkinson's disease in patients with mutations and polymorphic variants of the GBA gene. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(10): 81-6. (In Russ.)].
12. Gaig C, Vilas D, Infante J, et al. Nonmotor symptoms in LRRK2 G20195 associated Parkinson's disease. *PLoS One.* 2014 Oct 17; 9(10):e108982. doi: 10.1371/journal.pone.0108982. eCollection 2014.
13. Dan X, Wang C, Zhang J, et al. Association between common genetic risk variants and depression in Parkinson's disease: A DPD study in Chinese. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Dec;33:122-126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.029. Epub 2016 Sep 29.
14. Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, et al. Early onset Parkinson's disease due to DJ1 mutations: An Indian study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Nov;32:20-24. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.024. Epub 2016 Apr 24.
15. Hanagasi HA, Giri A, Kartal E, et al. A novel homozygous DJ1 mutation causes parkinsonism and ALS in a Turkish family. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Aug;29:117-20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.001. Epub 2016 Mar 3.
16. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, et al. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec;136(6):570-584. doi: 10.1111/ane.12796. Epub 2017 Jul 2.
17. Palhagen SE, Carlsson M, Curman E, et al. Depressive illness in Parkinson's disease indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand.* 2008 May;117(5):295-304. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00986.x. Epub 2008 Feb 13.
18. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, et al. Detecting depression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):426-37. doi: 10.1212/WNL.0000000000002898. Epub 2016 Jun 29.
19. Dogan B, Akyol A, Memis CO, et al. The relationship between temperament and depression in Parkinson's disease patients under dopaminergic treatment. *Psychogeriatrics.* 2019 Jan;19(1):73-79. doi: 10.1111/psyg.12366. Epub 2018 Aug 23.
20. Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 Winter;13(1):35-41.
21. Ehrt U, Wьnnick K, Leentjens AF, et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Mar;21(3):252-8.
22. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Fall;14(3):120-4.
23. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord.* 2006 Aug;21(8): 1066-72.
24. Милухина ИВ, Грачева ЕВ. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):96-101. [Milyukhina IV, Gracheva EV. Modern ideas about walking disorders in Parkinson's disease and methods of their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(6):96-101. (In Russ.)].
25. Herman T, Shema-Shiratzky S, Arie L, et al. Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: Findings from a 5-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Sep 11. pii: S1353-8020 (18)30398-5. [Epub ahead of print]
26. Ng A, Chander RJ, Tan LC, Kandiah N. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Sep; 21(9):1056-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015. 06.014. Epub 2015 Jun 18.
27. Lee Y, Oh JS, Chung SJ, et al. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203303. doi: 10.1371/journal.pone.0203303. eCollection 2018.
28. Shoval G, Stubbs B, Balicer RD, et al. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Oct;43: 92-96. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.032. Epub 2017 Aug 1.
29. Rod NH, Bordonel Y, Thompson A, et al. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2013 Apr;20(4):663-70. doi: 10.1111/ene.12019. Epub 2012 Oct 30.
30. Chagas MHN, Tumas V, Pena-Pereira MA, et al. Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings. *J Psychiatr Res.* 2017 Jul;90:40-45. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.010. Epub 2017 Feb 13.
31. Hu X, Song X, Li E, et al. Altered resting-state brain activity and connectivity in depressed Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10(7):e0131133. doi: 10.1371/journal.pone.0131133. eCollection 2015.
32. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни. Медицинский Совет. 2013;(4):36-41. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease as a leading factor in the deterioration of quality of life. *Meditsinskii Sovet.* 2013;(4):36-41. (In Russ.)].
33. Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, et al. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Aug 18;17(10):76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0.
34. Милухина ИВ, Карпенко МН, Тимофеева АА и др. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2013;(3):51-5. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Timofeeva AA, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of

- Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;(3):51-5. (In Russ.).
35. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener*. 2015 Oct 12; 4:19. doi: 10.1186/s40035-015-0042-0. eCollection 2015.
36. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease—associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct;33:183-9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.07.007. Epub 2013 Jul 31.
37. Милыхина ИВ, Карпенко МН, Клименко ВМ. Сопоставление клинических показателей и уровня некоторых цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с болезнью Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2015;(1):51-6. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Klimenko VM. Comparison of clinical parameters and levels of some cytokines in blood and cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;(1):51-6. (In Russ.)].
38. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35(4): 298-306.
39. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):492-9.
40. Shao HC, Chen CT, Lin WC, et al. Clinical Factors Associated with the Risks of Depression in Patients with Parkinson's Disease. *Neuropsychiatry (London)*. 2017;7(4):416-23.
41. Wu YH, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Depression in Parkinson's disease: A case-control study. *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2): e0192050. doi: 10.1371/journal.pone.0192050. eCollection 2018.
42. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):11-7. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-110
43. Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7. doi: 10.1002/mds.21966.
44. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3. Epub 2008 Dec 17.
45. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8): 833-42; discussion 833. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.018. Epub 2015 May 16.
46. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May;16(5):49. doi: 10.1007/s11910-016-0647-4.
47. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):326-30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210.
48. Mills KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):642-651. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.
49. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6698. doi: 10.1097/MD.0000000000006698.
50. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015 Apr;20(2):93-7. doi: 10.1017/S1092852915000139.
51. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:787-794. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.081. Epub 2017 Nov 16.
52. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, et al. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 5;7:CD011520. doi: 10.1002/14651858.CD011520.pub2.
53. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, Esselink RAJ. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359-368. doi: 10.1136/practneurol-2017-001650. Epub 2017 Jul 24.
54. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, et al. When All Else Fails. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):355-371. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.002. Epub 2018 Jun 15.
55. Koychev I, Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):15-20. doi: 10.1136/eb-2016-102574. Epub 2017 Jan 10.
56. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Jul 27;12(7):e0181515. doi: 10.1371/journal.pone.0181515. eCollection 2017.

Поступила 7.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Ахмеджанова Л.Т.¹, Баринов А.Н.¹, Солоха О.А.¹, Строков И.А.¹, Доронина О.Б.²,
Доронина К.С.², Рождественский А.С.³

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ³644099, Омск, ул. Ленина, 12

Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов

Диабетическая полиневропатия (ДПН) является самым распространенным хроническим осложнением сахарного диабета (СД) и может развиваться уже на стадии предиабета. По мере прогрессирования и в отсутствие адекватного лечения ДПН приводит к ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни пациентов. Обсуждаются современные клинические рекомендации по обследованию и ведению пациентов с ДПН, методы диагностики и патогенетическое лечение заболевания.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; кардиальная автономная невропатия; невропатическая боль; тиоктовая кислота; бенфотиамин; габапентиноиды.

Контакты: Алексей Николаевич Баринов; mmom-mc@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Солоха ОА и др.

Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):100–105.

Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management

Akhmedzhanova L.T.¹, Barinov A.N.¹, Solokha O.A.¹, Strokov I.A.¹, Doronina O.B.², Doronina K.S.², Rozhdvestvensky A.S.³

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ³12, Lenin St., Omsk 644099

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common chronic complication of diabetes mellitus and can develop just at the prediabetes stage. As DPN progresses and, in the absence of its adequate treatment, leads to worse quality of life and its shorter expectancy in patients. The paper discusses current clinical guidelines for the examination and management of patients with DPN, diagnostic methods, and pathogenetic treatment of this disease.

Keywords: diabetic polyneuropathy; cardiac autonomic neuropathy; neuropathic pain; thioctic acid; benfotiamine; gabapentinoids.

Contact: Aleksey Nikolaevich Barinov; mmom-mc@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Solokha OA, et al. Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):100–105.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105

Эпидемиология

Число пациентов с сахарным диабетом (СД) увеличивается с каждым годом. Согласно российскому эпидемиологическому исследованию NATION, 19,3% населения России имеют предиабет, а 54% пациентов с СД 2-го типа даже не знали о своем заболевании [1]. Анализ структуры прямых медицинских затрат в исследовании «ФОРСАЙТ-СД2» показал, что наиболее высоки они при лечении осложнений СД 2-го типа и сопутствующих ему заболеваний (57%). С наибольшими затратами сопряжено лечение диабетической полиневропатии (ДПН) – 15,3% всех расходов на лечение осложнений СД 2-го типа; на лечение артериальной гипертензии приходится 14,2%, диабетической ретинопатии – 8,4% [2].

ДПН – самое частое осложнение СД, в зависимости от выраженности симптомов оно может приводить к существенному снижению качества жизни пациентов, а при поражении автономных волокон – к сокращению продолжительности жизни, являясь независимым фактором риска инфаркта миокарда и внезапной смерти [3].

Частота ДПН варьируется в широких пределах, что связано с применением методов диагностики, обладающих

различной чувствительностью, а также генетической гетерогенностью исследуемых популяций. В среднем ДПН развивается через 5 лет после начала СД 1-го типа и может присутствовать у 10–15% пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа; при СД 1-го типа она возникает не менее чем у 20% пациентов через 20 лет после установления диагноза, а при СД 2-го типа – у половины пациентов через 10 лет после установления диагноза [4]. По данным российского эпидемиологического исследования, ДПН была диагностирована у 63,3% пациентов с СД 2-го типа [2].

ДПН может развиваться уже на стадии предиабета или метаболического синдрома. Поражение периферических нервов было выявлено у 15% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [5]. Результаты исследования PROMISE свидетельствуют о наличии ДПН у 49% пациентов с предиабетом и у 50% пациентов с вновь выявленным СД 2-го типа. Такой высокий процент ДПН среди пациентов с предиабетом связан с тем, что у них имелись другие факторы риска, кроме гипергликемии: избыточная масса тела, семейный анамнез по СД. Но наиболее значимыми факторами повреждения периферических

нервов оставались длительность и тяжесть гипергликемии даже в отсутствие подтвержденного СД [6]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение ДПН имеют важное медицинское, социальное и экономическое значение.

Определение

ДПН характеризуется наличием симптомов и признаков нарушения функции сенсорных, моторных и вегетативных периферических нервов у пациентов, страдающих СД, при исключении других причин полиневропатии. ДПН включает в себя достаточно гетерогенные варианты полиневропатий, различные по клиническим проявлениям, течению, патогенезу и прогнозу. Так, по распространенности поражения периферической нервной системы ДПН подразделяют на генерализованную полиневропатию, мононевропатию и радикулоплексопатию. К генерализованной ДПН относят дистальную симметричную сенсорно-моторную полиневропатию и автономную (вегетативную) невропатию (ДАН) [7]. Также различают острые и хронические формы ДПН. К острой ДПН относится острая болевая ДПН, которая развивается на фоне интенсивного лечения СД и нормализации уровня глюкозы в крови. При этом остро возникает выраженная невропатическая боль в конечностях, как правило, жгучая, сопровождающаяся гипералгезией, аллодинией, гиперпатией, у таких пациентов наблюдается потеря массы тела при отсутствии двигательных нарушений и изменения рефлексов. Восстановление происходит в течение 10 мес и может быть неполным [8].

Клинические варианты

Наиболее частым вариантом хронической генерализованной ДПН (около 75% всех случаев) является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. В зависимости от типа вовлекаемых нервных волокон принято различать ДПН с поражением толстых нервных волокон и ДПН с поражением тонких нервных волокон. Наиболее распространены смешанные варианты ДПН.

У больных ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон наблюдаются сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, нарушения поверхностной чувствительности в дистальных отделах конечностей. По мере прогрессирования заболевания может развиваться слабость в мышцах-разгибателях стоп. При неврологическом осмотре выявляется снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Прогрессирующие расстройства глубокой чувствительности и дистальная мышечная слабость могут приводить к нарушению равновесия и увеличению риска падений [9]. Неустойчивость при ходьбе ассоциирована в основном с развитием депрессии у пациентов с СД 2-го типа; в таких случаях рекомендуется включать в осмотр клинические тесты для оценки походки и равновесия для прогнозирования риска падений у пациентов с ДПН [7].

Основным симптомом ДПН с поражением тонких нервных волокон является невропатическая боль, которая носит жгучий, режущий, простреливающий характер, усиливается в ночное время и сопровождается гипералгезией, аллодинией. Более половины пациентов оценивает боль как сильную; ночная боль приводит к нарушениям сна. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 20% пациентов с ДПН.

Риск развития болевой ДПН в два раза выше при СД 2-го типа по сравнению с СД 1-го типа; у женщин невропатическая боль наблюдается чаще, чем у мужчин; интенсивность болевого синдрома не зависит от тяжести и наличия других осложнений ДПН [10].

Имеется связь между развитием болевой ДПН и мутацией в гене, кодирующем вольтаж-зависимые натриевые каналы NaV 1.7; у пациентов с данной мутацией в целом продолжительность СД до развития ДПН была меньше, отмечались более выраженная невропатическая боль и большая чувствительность к боли при надавливании [11].

Поражение вегетативной нервной системы выявляется у 20% больных СД, этот показатель возрастает до 60% при давности СД более 15 лет. Данное осложнение СД многократно повышает риск сердечно-сосудистой смерти [4, 12]. ДАН может длительно протекать бессимптомно или с минимальными проявлениями. Поэтому важно подробно расспросить пациентов о наличии жалоб (быстрая утомляемость при физических нагрузках, потемнение в глазах при перемене положения тела, тошнота, тяжесть в желудке после приема пищи, запор, понос, нарушения мочеиспускания, эрекции у мужчин). Развитию ДАН способствует плохой контроль уровня глюкозы в крови и длительное существование СД. В зависимости от пораженной системы ДАН может иметь следующие формы: 1) сердечно-сосудистая; 2) гастроинтестинальная; 3) мочеполая; 3) нарушение потоотделения. Одним из симптомов ДАН является нераспознаваемая пациентом гипогликемия, возникающая вследствие поражения симпатических волокон и исчезновения симпатико-адреналовой реакции.

Самое частое и серьезное проявление ДАН – кардиальная автономная невропатия (КАН). Признаки КАН: тахикардия покоя, фиксированный пульс, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмия, внезапная остановка сердца во время хирургического вмешательства, синдром апноэ во сне. КАН считается предиктором прогрессирования диабетической нефропатии и хронической болезни почек при СД. КАН – раннее осложнение СД, о чем свидетельствует выявление ее симптомов у пациентов с предиабетом. Для диагностики КАН рекомендуется использовать тесты Эвинга, пробу Вальсальвы, ортостатическую пробу, тест 30:15. Простым и удобным для скрининговой диагностики КАН является применение пульсоксиметра, который значительно упрощает проведение указанных проб [3].

Алгоритм ведения пациентов

В соответствии с международными клиническими рекомендациями [2, 3] можно выделить следующие этапы ведения пациентов с ДПН: 1) подтверждение диагноза ДПН; 2) изменение образа жизни, коррекция сердечно-сосудистых и других факторов риска, оценка коморбидных заболеваний; 3) лечение, направленное на улучшение неврологических симптомов и функционального состояния периферических нервов.

Для диагностики ДПН у пациента с СД необходимы: наличие субъективных проявлений (жалобы) и/или клинических нарушений (симптомы), данных инструментальных методов диагностики, подтверждающих поражение периферических нервов по данным электронейромиографии

Сравнительная характеристика клинических и параклинических методов диагностики ДПН

Исследование	Методы исследования/аппаратура	Преимущества	Недостатки
Клинические симптомы и признаки	Опросники DN-4, LANSS, NPQ, MNSI, DNS, NDS	Простота использования, низкая стоимость, зависимость от пациента	Высокая вариабельность, ограниченная чувствительность
ЭНМГ	Определение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам нервов, амплитуды М- и S-ответов	Объективность, широкая распространенность	Исследование только толстых нервных волокон, умеренная воспроизводимость, необходимость в специальном оборудовании
КСТ	Термосенсотестер (Россия), TSA (Termo-Sensory Analyser II, Израиль), CASE IV (США)	Быстрота и простота проведения, неинвазивность, воспроизводимость, исследование тонких и толстых нервных волокон	Субъективность, вариабельность, необходимость в специальном оборудовании
Судомоторная функция	ВКСП, Neuropad (Skyrocket Phyto pharma), Sudoscan (Impeto Medical), QSART (количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса)	Быстрота и простота выполнения, воспроизводимость, объективность	Умеренная чувствительность, сложность интерпретации результатов
Биопсия кожи	Определение плотности внутриэпидермальных нервных волокон	Объективность	Инвазивность, высокая стоимость, значительное время выполнения, потребность в оборудовании и персонале для подсчета нервных волокон
Конфокальная микроскопия роговицы	Гейдельбергский ретинальный томограф (HRT III) со специальным роговичным модулем	Объективность, воспроизводимость, быстрота выполнения, исследование тонких нервных волокон	Высокая стоимость, необходимость в специальном оборудовании

Примечание. DN-4 (Douleur Nueropathique en 4) – опросник диабетической невропатии 4; LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) – Лидская шкала оценки невропатической боли; NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) – Опросник невропатической боли; MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) – Мичиганский опросник для скрининга невропатии; DNS (Diabetic Neuropathy Score) – шкала симптомов диабетической невропатии; NDS (Neuropathy Disabling Score) – шкала инвалидирующих симптомов при невропатиях; СРВ – скорость распространения возбуждения; ВКСП – вызванный кожный симпатический потенциал.

(ЭНМГ) или количественного сенсорного тестирования (КСТ), а также исключение других причин полиневропатии.

Клиническое обследование пациента с СД должно включать в себя: тщательный сбор анамнеза, использование опросников и шкал, исследование болевой, температурной и вибрационной чувствительности, суставно-мышечного чувства, а также тактильной чувствительности с помощью 10-граммового монофиламента Semmes–Weinstein [7]. Сравнительный анализ различных методов клинической и инструментальной диагностики ДПН представлен в таблице.

Большое значение имеет ранняя диагностика ДПН, так как своевременное проведение патогенетической терапии приводит к замедлению прогрессирования заболевания и предупреждению развития автономных нарушений и трофических язв. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабетологов, все пациенты с СД 1-го типа должны быть обследованы для выявления ДПН через 5 лет после начала заболевания, а с СД 2-го типа – сразу после выявления заболевания (уровень доказательности В) [7]. Также необходимо обследовать пациентов на стадии предиабета для диагностики ДПН.

Важную роль играет контроль факторов риска ДПН, который позволяет предотвратить развитие и замедлить прогрессирование ДПН при СД, особенно при СД 1-го типа, а также при предиабете и метаболическом синдроме [7].

Факторы риска развития ДПН можно разделить на регулируемые и нерегулируемые. К *регулируемым* факторам риска относятся: выраженность и вариабельность гипергликемии; предиабет, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, курение, избыточное употребление алкоголя, дефицит витамина D, низкая физическая активность, окислительный стресс. *Нерегулируемыми* факторами риска считаются: длительность СД, возраст, рост, инсулинорезистентность, генетические факторы.

Изменение образа жизни, в частности соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки (как минимум 150 мин умеренной физической активности в неделю), приводящее к снижению массы тела, предотвращает развитие СД у пациентов с предиабетом на 58% [13]. Изменение образа жизни также улучшает функциональное состояние периферических нервов. Так, A.G. Smith и соавт. [14] исследовали влияние диеты и физических нагрузок у пациентов с предиабетом и болевой ДПН в течение 1 года. При этом оценивали плотность интраэпидермальных нервных волокон при биопсии кожи. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении кожной реинервации, структуры и функции тонких нервных волокон. Отмечена прямая зависимость между положительной динамикой состояния внутриэпидермальных нервных волокон и уменьшением невропатической боли, а также увеличением амплитуды S-ответа при ЭНМГ.

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями при ДПН являются: депрессия, сердечно-сосудистая патология, заболевания периферических артерий, кардиальная автономная невропатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, когнитивные нарушения, синдром обструктивного апноэ во сне, кальцифицирующий склероз Менкеберга. Ведение пациента с ДПН требует тщательного мониторинга данных состояний, так как они сопряжены с повышенной смертностью [15].

СД – распространенное заболевание, и такие пациенты могут иметь иные причины полиневропатии, не связанные с СД [16]. Для исключения других причин полиневропатии проводят лабораторные исследования: биохимический анализ крови, определение в крови уровня витамина В₁₂, гормонов щитовидной железы, электрофорез белков сыворотки крови.

Лечение

Лечение ДПН включает в себя: 1) контроль уровня глюкозы крови; 2) патогенетическую терапию, направленную на основные факторы, повреждающие периферические нервы, а также на восстановление поврежденных нервов; 3) симптоматическую терапию, в том числе невропатической боли и вегетативных нарушений.

По данным проспективных клинических исследований, компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет основное значение. Так, оптимальный контроль уровня глюкозы в крови в максимально ранние сроки позволяет предотвратить или задержать развитие ДПН и КАН у пациентов с СД 1-го типа (уровень доказательности А). При СД 2-го типа убедительных аргументов в пользу профилактического действия нормогликемии на развитие ДПН не получено [7]. Поэтому в лечении ДПН наиболее важное место занимает патогенетическая терапия, которая способствует блокированию основных путей повреждения периферических нервов и стимуляции регенеративных процессов в нервной ткани. К повреждению периферических нервов приводят развитие окислительного стресса и нарушение кровообращения в периферических нервах вследствие поражения эндоневральных сосудов. Гипергликемия вызывает усиленное образование конечных продуктов гликирования, активацию перекисного окисления липидов и избыточное образование свободных радикалов. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и др.) у пациентов с ДПН снижена. Таким образом, для восстановления антиоксидантной защиты необходимо назначение экзогенных антиоксидантов.

Мощным липофильным антиоксидантом является тиоктовая кислота, эффективность которой при внутривенном введении была доказана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II), объединенных в одном метаанализе [17–19]. У больных с ДПН при назначении тиоктовой кислоты отмечалось улучшение как позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии), согласно шкале TSS (Total Symptoms Score), так и негативной симптоматики (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп), а также данных ЭНМГ. На основании полученных результатов экспертами было сделано заключение, что

внутривенное введение тиоктовой кислоты является патогенетическим методом лечения с доказанной эффективностью (уровень доказательности А) [20], этот метод рекомендован к применению в ряде европейских стран. Положительное влияние на невропатическую боль внутривенного введения тиоктовой кислоты сохраняется не менее полугодом.

При легкой степени выраженности проявлений ДПН и болевого синдрома возможно лечение только таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. При средневыраженных и тяжелых формах ДПН в начале лечения оптимально внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 10–15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в день (утром) за 30–40 мин до еды в течение 2–3 мес. Одним из препаратов тиоктовой кислоты является Тиогама[®], которая выпускается в форме флаконов по 50 мл, содержащих необходимую дозу препарата (600 мг) в разведенном виде, что значительно упрощает процедуру его введения. К флаконам прилагаются светозащитные футляры из черного полиэтилена, предохраняющие препарат от воздействия света. По окончании курса внутривенных инфузий Тиогама[®] назначают внутрь по 600 мг/сут, 1 таблетка. Эту дозу назначают 1 раз в день натощак, обычно за 30–45 мин до завтрака. При положительном эффекте проводят повторные курсы лечения по 3 мес.

Еще одним направлением патогенетической терапии ДПН является стимуляция пентозофосфатного шунта, который запускается путем активации транскетолазы с помощью производного тиамин – тиаминпирофосфата. Ранее было показано, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типа уровень тиамин в плазме на 75% ниже, чем в группе контроля. Помимо этого, тиамин уменьшает индуцированную конечными продуктами гликирования белков сосудистую эндотелиальную дисфункцию, что также снижает токсические эффекты гипергликемии. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Недостатком тиамин является то, что он представляет собой водорастворимое соединение с низкой биодоступностью. Бенфотиамин – жирорастворимый предшественник тиамин с более высокой биодоступностью, который почти полностью всасывается в кишечнике и полностью переходит в активную форму. Эффективность бенфотиамин при ДПН была доказана в нескольких клинических исследованиях. На фоне приема бенфотиамин наблюдались уменьшение невропатической боли и улучшение проводимости нервных волокон по данным ЭНМГ. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENDIP отмечена зависимость эффективности бенфотиамин как от принимаемой дозы (не менее 300 мг/сут), так и от продолжительности приема (не менее 6 нед) у пациентов с болевой ДПН [21].

При выраженном болевом невропатическом синдроме у пациентов с ДПН, согласно клиническим рекомендациям, препаратами первой линии являются габапентиноиды (габапентин, прегабалин) или дулоксетин (уровень доказательности А). При невропатической боли дулоксетин эффективен в дозе как 60, так и 120 мг/сут. Высокий риск побочных эффектов у пожилых людей требует начала терапии с меньших доз и более медленной титрации дозы. На фоне длительного приема препарата отмечено незначительное повышение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с группой плацебо [7]. Дулоксетин обладает кумуля-

тивным эффектом — обезболивающее действие развивается через 2–4 нед применения, необходим длительный прием препарата с постепенной отменой. Эксперты рекомендуют учитывать коморбидность, социально-экономический статус пациента и возможные лекарственные взаимодействия.

К габапентиноидам (габапентин) относится Габагамма®, обладающая преимуществом перед другими препаратами этой группы благодаря гибкой линейке доз. Лечение пациентов с болевой формой ДПН начинают с медленной титрации дозы препарата. Начальная доза габапентина составляет 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) во 2-й день и 900 мг (в 3 приема) в 3-й день. Дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляют последовательно, по 300 мг в день, до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. При недостаточной эффективности и хорошей переносимости терапии возможно дальнейшее повышение дозы до 2400–3600 мг/сут. Однако у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лечение этим препаратом лучше начинать с 400 мг, увеличивая дозу по 400 мг в день до достижения клинического эффекта. Наличие у Габагаммы® дозы не только 300 мг, но и 400 мг позволяет подобрать дозу препарата индивидуализировано, в зависимости от клинических особенностей пациента и болевого синдрома. Персонализированная терапия Габагаммой® способствует быстрому эффективному обезболиванию, предотвращению выраженных побочных эффектов и хорошему комплаенсу. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что комбинация габапентина с витаминами группы В дает возможность уменьшить дозу габапентина [22].

Назначение трициклических антидепрессантов также оказалось эффективным, однако их применение сопряжено с высоким риском побочных эффектов, особенно у пациентов с КАН (уровень доказательности В).

Опиоиды, включая тапентадол или трамадол, не рекомендуются в качестве препаратов первой и второй линии при невропатической боли у пациентов с ДПН. Эффективным считается лечение, которое уменьшает выраженность боли более чем на 50% от исходного значения по визуальной аналоговой шкале. Снижение этого показателя менее чем на 30% свидетельствует о неэффективности противоболевой терапии [9]. При отсутствии дос-

таточного эффекта одного из препаратов первой линии возможна их комбинация [7].

Также в качестве третьей линии терапии невропатической боли при ДПН, кроме опиоидов, могут быть рекомендованы высокодозный пластырь с капсаицином, трансдермальные системы с 5% лидокаином, внутривенные инъекции ботулотоксина типа А [7].

Тиоктовую кислоту и бенфотиамин можно по праву назвать препаратами с болезнью-модифицирующими эффектами (т. е. не только уменьшающими симптомы, но и тормозящими прогрессирование заболевания). Так, применение тиоктовой кислоты и бенфотиамина приводит к снижению окислительного стресса и улучшению функции эндотелия, восстановлению анатомической и функциональной целостности нервного волокна. Также болезнью-модифицирующим эффектом при ДПН обладает изменение образа жизни: диета, повышение физической активности, лечебная ходьба. При симптом-модифицирующем эффекте препарат уменьшает лишь выраженность симптомов без воздействия на само заболевание. К препаратам с симптом-модифицирующим эффектом можно отнести прегабалин, габапентин и антидепрессанты, а также опиоиды, трансдермальные системы с лидокаином, капсаицином и ботулинотерапию. Поэтому в программу лечения ДПН целесообразно включать препараты патогенетического действия [23].

Таким образом, ДПН представляет собой сложную, но решаемую медико-социальную и экономическую проблему. Для сохранения нормального качества жизни больных СД требуются регулярное (раз в год) неврологическое обследование и исследование variability сердечного ритма (с помощью пульсоксиметра и тестов Эвинга), а при выявлении поражения нервной системы — как можно более раннее назначение патогенетической терапии. Тяжелые стадии ДПН не являются поводом для отказа от патогенетической нейротропной терапии, так как «точки невозврата» при ДПН не существует. Изменение образа жизни, а также коррекция регулируемых факторов риска (контроль артериального давления, отказ от курения, снижение избыточного веса и умеренные физические нагрузки) способствуют профилактике и замедлению прогрессирования ДПН на стадиях предиабета, метаболического синдрома и у пациентов с СД [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet*. 2016;19(2):104–12. (In Russ.)].
2. Дедов ИИ, Калашникова МФ, Белоусов ДЮ. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования Форсайт-СД2.2017. Сахарный диабет. 2017;20(6):403–19. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYU. Analysis of the cost of type 2 diabetes in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study Foresight-SD2.2017. *Sakharnyy diabet*. 2017;20(6):403–19. (In Russ.)].
3. Баринов АН. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017;(2):40–52. [Barinov AN. Vegetative neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(2):40–52. (In Russ.)].
4. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1–5. doi: 10.1159/000459641. Epub 2017 Apr 20.
5. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393–400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x. Epub 2009 Jan 16.
6. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):793–800. doi: 10.2337/dc14-2585. Epub 2015 Feb 9.
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
8. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. Vol. 2. Philadelphia:

- Elsevier Saunders; 2005. P. 1951-91.
9. Федорова ОС, Гурьева ИВ, Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ. Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (Обзор литературы). *Эндокринология*. 2013; (1):43-50. [Fedorova OS, Gur'eva IV, Strokov IA, Akhmedzhanova LT. The role of diabetic distal polyneuropathy in imbalance in patients with diabetes mellitus (literature review). *Endokrinologiya*. 2013;(1):43-50. (In Russ.)].
 10. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Oct;144:177-191. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020. Epub 2018 Sep 7.
 11. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018 Mar; 159(3):469-480. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001116.
 12. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
 13. Knowler W, Fowler S, Hamman R, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702): 1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4. Epub 2009 Oct 29.
 14. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-9.
 15. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62. doi: 10.1900/RDS.2015.12.48. Epub 2015 Aug 10.
 16. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):113-21. [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and nondiabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(4):113-21. (In Russ.)].
 17. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33.
 18. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29(11):2365-70.
 19. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2): 114-21.
 20. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10): 2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
 21. Stracke H, GausW, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13.
 22. Mimenza AA, Aguilar NS. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. doi: 10.1155/2016/4078695. Epub 2016 Jan 17.
 23. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН и др. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины. Эффективная фармако-терапия. 2019;(1):32-40. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Barinov AN, et al. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid from the point of view of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;(1):32-40. (In Russ.)].

Поступила 11.02.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» Москва, Россия;
²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов

В обзоре рассмотрены проблема когнитивных нарушений (КН) и деменции у пациентов старших возрастных групп, а также безопасность антидементных препаратов с акцентом на сердечно-сосудистые нежелательные побочные реакции. Особое внимание уделено роли сердечно-сосудистых факторов в генезе КН и всех типов деменции. Подчеркивается, что лечение пациентов с КН направлено на контроль сосудистых факторов риска, профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии и, следовательно, на улучшение когнитивных функций. Важное место отведено послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов, в частности на фоне аортокоронарного шунтирования. Подробно описаны немедикаментозные и медикаментозные меры профилактики прогрессирования КН и деменции. Отмечено существенное значение мультиморбидности и полипрагмазии у пожилых пациентов с деменцией, приведены данные о сердечно-сосудистой безопасности антидементных лекарственных средств.

Ключевые слова: деменция; послеоперационные когнитивные нарушения; аортокоронарное шунтирование; мультиморбидность; мемантин; возраст; старение; нежелательные побочные реакции; безопасность лекарственных средств.

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

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ. Сосудистые факторы в генезе деменции и оптимизация ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):106–114.

Vascular factors in the genesis of dementia and the optimization of patient management

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹16, 1st Leonov St., Moscow 129226; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The review considers the problem of cognitive impairment (CI) and dementia in patients from older age groups, as well as the safety of anti-dementia agents with a focus on adverse cardiovascular drug reactions. Special attention is paid to the role of cardiovascular risk factors in the genesis of CI and all types of dementia. It is emphasized that the treatment of patients with CI is primarily aimed at monitoring vascular risk factors, preventing stroke and progression of chronic cerebrovascular disease, and, therefore, improving cognitive functions. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients, in particular during coronary artery bypass surgery, is highlighted. Non-drug and drug measures to prevent the progression of CI and dementia are described in detail. The significant importance of multimorbidity and polypragmasia in elderly patients with dementia is noted; data on the cardiovascular safety of anti-dementia drugs are presented.

Keywords: dementia; postoperative cognitive impairment; coronary artery bypass grafting; multimorbidity; memantine; age; ageing; adverse drug reactions; drug safety.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI. Vascular factors in the genesis of dementia and the optimization of patient management. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):106–114.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-106-114

Согласно отечественной классификации когнитивных нарушений (КН), предложенной академиком Н.Н. Яхно, выделяют легкие, умеренные и выраженные (тяжелые) КН [1], при этом легкие и умеренные КН объединяют общим понятием «недементные КН», в то время как деменцию относят к тяжелым КН. Разделение когнитивной дисфункции на стадии носит формальный характер, в действительности речь идет о континууме нарушений, плавно переходящих из

одного в другое [2]. К числу тяжелых КН принадлежат деменция и выраженные монофункциональные расстройства когнитивных функций: грубая афазия, агнозия или апраксия, корсаковский синдром. При деменции имеют место приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные КН, т. е. одновременно присутствуют независимые друг от друга, значительно выраженные нарушения нескольких когнитивных

функций: расстройство каждой когнитивной функции в отдельности оказывает существенное негативное влияние на повседневную жизнь пациентов, которые частично или полностью утрачивают независимость и самостоятельность, а в ряде случаев нуждаются в постороннем уходе [3, 4]. Наличие деменции или иных тяжелых КН свидетельствует о глубоком поражении головного мозга, которое чаще всего возникает вследствие длительно текущего патологического процесса. Прогноз у большинства таких пациентов неблагоприятный, поскольку тяжелые КН, как правило, носят прогрессирующий и гораздо реже — стационарный характер [2].

Деменция — одно из наиболее социально значимых неврологических заболеваний у пациентов старших возрастных групп [5]. В 2010 г. в мире насчитывалось 35,6 млн пациентов с деменцией, по прогнозам, к 2040 г. их количество может увеличиться более чем в 2 раза и достигнуть 81 млн [5, 6]. Выделяют разные типы деменции, однако наиболее часто встречаются деменция при болезни Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция, на долю которых приходится более 80% всех случаев деменции, причем нередко наблюдаются их «перекрест» и формирование деменции смешанного типа [4].

Сосудистые факторы риска в генезе КН и деменции

Деменция, как и недементные КН, представляет собой полиэтиологический синдром, развивающийся при органическом поражении головного мозга различной этиологии. Важнейшими в развитии различных типов деменции являются сосудистые факторы риска [2, 7, 8]: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП), избыточная масса тела/ожирение. Наблюдается взаимосвязь этих факторов, их одновременное наличие значительно увеличивает риск появления и прогрессирования КН [2].

АГ считается одним из главных корригируемых факторов риска развития КН и сосудистой деменции [7]. Доказано, что АГ повышает риск возникновения расстройств памяти и других познавательных функций, приводя к формированию КН и деменции [8]. Наблюдение в течение почти 30 лет около 5000 пациентов с АГ продемонстрировало, что повышение систолического (САД) артериального давления (АД) в среднем возрасте является независимым фактором риска КН у пожилых пациентов [9, 10]. Результаты проведенного в нашей стране исследования когнитивных функций у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст $58,4 \pm 7,8$ года) с длительным анамнезом АГ показали, что при этом заболевании отмечается снижение слухоречевой памяти, пространственной ориентации, скорости выполнения нейропсихологических тестов, концентрации внимания и речевой продукции [8]. Особенно выраженным у больных с АГ было снижение когнитивных функций по шкалам, характеризующим работу лобных долей головного мозга (способность к обобщению и анализу, усвоение и закрепление программы действий, количество персевераций и хаотичных ответов, концептуализация). Были нарушены все сферы когнитивного функционирования, но в большей степени нейродинамические показатели (речевая активность, концентрация внимания, скорость психомоторных процессов) [8].

АГ рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетически детерминированной предрасположенности к БА [11]. Приблизительно в 8% случаев БА ассоцииру-

ется с АГ, начавшейся в среднем возрасте [12]. Ишемия головного мозга (как эпизодическая, так и хроническая), развивающаяся при АГ, вызывает гипоксию, к которой особенно чувствительны нейроны гиппокампа височной доли головного мозга [11]. АГ приводит к сужению церебральных артерий, патологической структурной перестройке в веществе головного мозга (лейкоареоз, «немые» лакунарные инфаркты, клинически явные инсульты), которые, в свою очередь, способствуют снижению церебральной перфузии, развитию дегенеративных процессов в головном мозге (образование бета-амилоида, тау-протеина), характерных для БА. Кроме того, повышение САД во время суточного мониторинга АД ассоциируется с атрофией головного мозга у пожилых пациентов [8].

Многочисленные данные свидетельствуют о роли ФП как независимого фактора риска развития КН и деменции [13]. В ряде работ подтверждена ассоциация ФП с более высоким риском появления КН и деменции, в том числе у пациентов без инсульта в анамнезе [14–16]. В метаанализах, включавших перекрестные проспективные исследования риска возникновения деменции у пациентов с ФП (как с наличием инсульта в анамнезе, так и без такового) [14–16], получены практически одинаковые результаты: относительный риск (ОР) возникновения КН и/или деменции составлял 2,43 [14] и 2,70 [15] у больных с ФП и инсультом в анамнезе и 1,34 [15] и 1,42 [16] у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе. ФП связана с КН и деменцией, независимо от наличия не только инсульта в анамнезе, но и других факторов риска [13]. ФП представляет собой также фактор риска возникновения БА и, как следствие, нейродегенеративной деменции [13]. Предполагается, что ФП и БА имеют общие черты в виде нарушения белкового синтеза и амилоидогенеза [13, 17]. Кроме того, связующими патогенетическими звеньями ФП и БА являются гипоперфузия, воспаление, окислительный стресс и дисфункция эндотелия [13, 17].

Известно, что обмен холестерина (ХС) в центральной нервной системе (ЦНС) происходит независимо от общего ХС плазмы крови. Образование ХС в ЦНС в постнатальном периоде протекает преимущественно в астроцитах и в меньшей степени в нейронах, причем он ограничен от ХС/липопротеинов плазмы крови гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) [18].

Проникновение стеролов в ЦНС наблюдается при нарушении структуры ГЭБ, которое, в свою очередь, является важным фактором риска развития и прогрессирования КН [18]. В экспериментальных исследованиях показано возникновение нарушения проницаемости ГЭБ и сопутствующей когнитивной дисфункции на фоне высококалорийной диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты и ХС [19, 20]. Также избыточное количество ХС в рационе лабораторных животных способствовало формированию нарушений памяти, увеличению оксидантного стресса и повышению концентрации амилоида в гиппокампе, который, в свою очередь, вовлечен в развитие БА [18]. По данным эпидемиологических исследований, риск развития КН и деменции повышается у больных с повышенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией и сниженным содержанием ХС липопротеинов высокой плотности [21, 22].

Известно о взаимосвязи КН, деменции и СД [23]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с СД 2-го типа

риск деменции выше по меньшей мере в 1,5 раза [24]. Точные механизмы, лежащие в основе ассоциации СД 2-го типа и деменции, требуют дальнейшего изучения. Однако влияние СД 2-го типа на когнитивные функции, вероятно, реализуется опосредованно, через комплекс механизмов. Основными из них являются нарушение нейрогенеза, структуры ГЭБ, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемия, инсулинорезистентность, дисфункция сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикоидов [24].

Данные ряда исследований и трех метаанализов подтверждают снижение когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с больными того же возраста без СД [25–27]. При СД 2-го типа в первую очередь страдают управляющие функции, внимание и скорость когнитивных процессов [25–27]. В метаанализе S. Sadanand и соавт. [25], включавшем 2370 пациентов 50 лет и старше с СД 2-го типа длительностью 4,6–13,8 года и 21 426 сопоставимых по возрасту и уровню образования пациентов без СД, обнаружено, что при СД 2-го типа были статистически значимо ниже параметры, характеризующие когнитивную гибкость, скорость когнитивных процессов, эпизодическую и логистическую память, а также количество литеральных ассоциаций. Нарушение управляющих функций по всем анализируемым субдоменам (оперативная память и внимание, гибкость психических процессов, торможение) у больных СД 2-го типа выявлено также в метаанализе C. Vincent и P.A. Hall [26]. Наконец, в метаанализе R.V. Mansur и соавт. [27] (4252 больных СД 2-го типа, средний возраст 68,9 года, средняя длительность заболевания 10,4±2,9 года) установлено, что более высокий уровень гликированного гемоглобина был статистически значимо взаимосвязан со снижением скорости когнитивных процессов (R_2 0,41–0,73; $p < 0,01$) и ухудшением оперативной памяти/управляющих функций ($R_2=0,62$; $p < 0,001$).

Сосудистые факторы риска КН также играют важную роль в прогрессировании деменции и когнитивной дисфункции [28]. В частности, обнаружено, что при наличии АГ в среднем возрасте наблюдаются более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций [7].

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) как фактор риска развития и прогрессирования КН

Одной из важных причин возникновения недементных КН и деменции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются кардиохирургические вмешательства, прежде всего аортокоронарное шунтирование (АКШ). Возраст – мощный фактор риска поражения коронарного русла, развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [29, 30]. Так, согласно данным Фрамингемского исследования [29], ИБС у пациентов 55–64 лет встречается в 8,4% случаев, 65–74 лет – в 19,3% случаев, 75–84 лет – в 29,9%, 85–94 лет – 31,2%, 95 лет и старше – в 31,7%. Кроме того, как показывают секционные наблюдения, у лиц 80 лет и старше повышается распространенность окклюзирующих поражений венечных артерий (60%), их кальцификации (80–90%), многососудистого повреждения (40%) и выраженной извитости [29]. Все эти изменения зачастую диктуют необходимость применения у пациентов старших возрастных групп более радикальных методов ре-

васкуляризации миокарда, прежде всего АКШ. Согласно эпидемиологическим данным, среди пациентов, перенесших АКШ, 40% были старше 65 лет и 20% – старше 75 лет [30]. Несмотря на высокий уровень развития современных кардиохирургических методик, актуальной остается проблема послеоперационных осложнений, особенно цереброваскулярных. Выделяют два основных их типа: I тип – острое нарушение мозгового кровообращения и II тип – ПОКД (англ. – postoperative cognitive dysfunction, POCD) [31, 32].

ПОКД – одно из наиболее частых осложнений хирургических вмешательств, которое наблюдается приблизительно у половины пациентов (по некоторым данным, у 86%) при выписке из стационара [30]. У 80% больных КН сохраняются на протяжении нескольких месяцев [30], а у 40% – до 5 лет [31]. ПОКД могут быть представлены легкими КН, синдромом умеренных когнитивных расстройств (11–17%), а также деменцией (до 15%) [30].

Впервые феномен ПОКД был описан в 50-х годах прошлого столетия, однако его общепринятого определения нет до настоящего времени [32]. Как правило, *под снижением когнитивного функционирования понимают падение более чем на 20% от нормального уровня показателей по меньшей мере в 20% нейропсихологических тестов, оценивающих внимание, память, способность к обучению, зрительно-пространственное восприятие, двигательные навыки и управляющие функции. Существует и другое определение снижения когнитивных функций: уменьшение показателей в одном из когнитивных доменов на 1–2 стандартных отклонения при условии, что 1 стандартное отклонение равно стандартному отклонению исходного уровня когнитивных функций в изучаемом домене на общепопуляционном уровне* [32].

Отсутствие единого определения стало главным препятствием для изучения и разработки подходов к профилактике и коррекции ПОКД. Так, E.P. Mahanna и соавт. [33], используя один и тот же набор данных (результаты когнитивных тестов пациентов на 6-й неделе после операции) и пять различных трактовок ПОКД, показали, что в зависимости от применяемого определения распространенность ПОКД может различаться и составлять от 1 до 34%.

Наблюдательное исследование M.F. Newman и соавт. [34] было одним из первых, в котором выявлено развитие ПОКД у пациентов, перенесших АКШ. С помощью комплекса нейропсихологических тестов авторы обследовали 261 пациента перед кардиохирургическим вмешательством и в различные сроки после него. Критерием когнитивного снижения считали уменьшение на 1 стандартное отклонение количества баллов по соответствующему тесту, оценивающему конкретный когнитивный домен. Было установлено, что при выписке из стационара ПОКД имела у 53% больных, через 6 нед – у 36%, через 6 мес – у 24%, через 5 лет – у 42%. Впоследствии был проведен еще ряд подобных исследований [32, 35, 36]. На основании накопленных данных можно утверждать, что в первые 4 нед после АКШ ПОКД встречается у 40–60% пациентов, через 3 мес – у 20–30% и через полгода – у 20–30% [32].

Считается, что развитие ПОКД при АКШ связано наличием пред- и периоперационных факторов риска [32]. К предоперационным факторам относятся: 1) возраст, поскольку известно, что пожилые пациенты имеют более выраженное снижение когнитивных функций, чем пациенты

среднего возраста [32, 37]; 2) СД 2-го типа, негативно влияющий на состояние микроциркуляторного русла и вызывающий развитие микроангиопатии и провоспалительных изменений в эндотелии сосудов [32]; 3) сопутствующее поражение сосудистого русла, в первую очередь атеросклеротическое, в частности стенозирующее поражение каротидного бассейна как фактор снижения церебральной перфузии [32]; 4) наличие КН до операции; 5) снижение объема серого вещества лобных долей головного мозга до операции, так как оно ассоциируется с худшими результатами когнитивных тестов.

Среди периоперационных факторов выделяют: 1) формирование провоспалительного состояния на фоне хирургического вмешательства, поскольку уровень маркеров воспаления (СРБ, интерлейкин-2 и другие цитокины) тесно коррелирует с результатами когнитивных тестов в послеоперационном периоде и при выраженной воспалительной реакции, как правило, наблюдается более выраженная ПОКД [38, 39]; 2) микроэмболии, так как, по данным ряда исследований, чем большее количество микроэмболических сигналов регистрируется в ходе операции, тем более выраженными будут в последующем КН [40, 41]. Однако это находит подтверждение не во всех работах [42, 43]; 3) характер анестезиологического пособия. При изучении профиля безопасности многих схем наркоза (влияние на ЦНС, а также на когнитивные функции) показано, что наиболее предпочтительным является использование лидокаина и севофлурана [32]; 4) кислородная поддержка во время операции. Установлено, что при поддержании должного уровня сатурации кислорода и более высоком уровне среднего АД отмечается лучшее когнитивное функционирование в послеоперационном периоде [32]; 5) особенности техники выполнения АКШ и методика наложения зажимов на магистральные сосуды, что также считается важным фактором. Более благоприятные исходы с точки зрения сохранности когнитивных функций наблюдаются при применении минимизированного кардиопульмонального экстракорпорального контура и щадящего наложения зажимов на аорту [32]; 6) температура тела в ходе выполнения АКШ. По имеющимся данным, интраоперационная гипотермия может оказывать нейропротективный эффект [44].

Таким образом, становится очевидной важность разработки методов профилактики ПОКД. Огромный интерес представляет исследование S. Ghaffary и соавт. [45], которые оценивали эффективность и безопасность мемантина в профилактике ПОКД. В этом рандомизированном клиническом исследовании участвовали 172 пациента 45–75 лет, направленных для проведения кардиохирургического вмешательства: АКШ выполнено в 84,3% случаев, АКШ в сочетании с заменой клапана – в 8,1% случаев, АКШ в сочетании с иными кардиохирургическими вмешательствами – в 3,5%, замена клапанов или иные манипуляции – в 4,1%. В группу мемантина вошли 82 пациента (средний возраст 56,39±7,15 года), в контрольную группу – 90 больных (средний возраст 56,59±6,71 года). В группе мемантина по сравнению с контрольной группой было статистически значимо больше курящих больных (31,7 против 13,5%; $p=0,004$) и пациентов с дислипидемией (68,3 против 51,1%; $p=0,016$). По остальным сопутствующим заболеваниям (АГ, СД, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе) и состояниям группы не различались. Больные конт-

рольной группы чаще принимали антитромбоцитарные препараты (79,3 против 65,4%; $p=0,034$), других статистически значимых различий в характере сопутствующей медикаментозной терапии между двумя группами не выявлено. Включение пациентов в исследование и назначение мемантина не зависели от исходного уровня когнитивных функций. Критериями исключения служили: возраст (менее 45 лет либо старше 75 лет), наличие в анамнезе cerebrovascularных заболеваний, в том числе инсульта, судорожного синдрома, психических заболеваний, заболеваний печени в активной фазе и невозможность проведения теста Векслера. Препарат назначался в дозе 5 мг по меньшей мере за 48 ч до операции и затем в дозе 10 мг в течение первых 24 ч после операции, прием мемантина продолжался 3 мес. Период наблюдения также составил 3 мес. Для оценки когнитивных функций использовалась шкала оценки памяти Векслера, тест выполнялся до кардиохирургического вмешательства, через 3–5 дней после него, а также через 3 мес (в конце наблюдения). Группы статистически значимо не различались по исходному (до лечения мемантином) состоянию когнитивных функций ($p=0,275$).

В группе мемантина по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое увеличение общего балла в тесте Векслера ($p<0,001$) через 3–5 дней после АКШ (116,42±15,36 балла) по отношению к его исходному значению до операции (113,90±14,03 балла), что свидетельствует об улучшении когнитивных функций. В контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика результатов теста Векслера: суммарный балл снизился с 111,44±15,31 балла перед операцией до 104,64±14,77 балла через 3–5 дней после нее. Различия были статистически значимыми как в модели, учитывающей влияние сопутствующих факторов (параметров, по которым группы различались и которые потенциально могли повлиять на результаты исследования, – курение, наличие дислипидемии, прием антитромбоцитарных препаратов, уровень лактатдегидрогеназы, длительность наложения зажимов на магистральные сосуды, объем трансфузии препаратов крови), так и в модели без поправки на данные факторы. Через 3 мес в группе мемантина отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по данным теста Векслера по сравнению с показателями до и через 3–5 дней после операции ($p=0,006$; модель без поправки на сопутствующие факторы). Авторы пришли к выводу, что назначение мемантина перед кардиохирургическими операциями является эффективным способом профилактики ПОКД и позволяет улучшить состояние когнитивных функций по сравнению с их исходным значением [45].

Основные принципы профилактики прогрессирования КН

Лечение пациентов с КН направлено в первую очередь на контроль сосудистых факторов риска, профилактику инсульта и прогрессирования хронической cerebrovascularной патологии и, следовательно, на улучшение когнитивных функций [2].

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ и СД [2, 46]. Нормализация АД является одним из наиболее эффективных направлений предупреждения как первого,

так и повторного инсульта. Для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или церебральный инфаркт, используется антитромботическая терапия, в большинстве случаев — статины и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) — каротидная эндартерэктомия. При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения назначают антитромботические средства (антиагреганты): ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения. При кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) или варфарин под контролем международного нормализованного отношения [2].

Существенное значение в лечении КН и деменции играют немедикаментозные мероприятия, в первую очередь психосоциальные и поведенческие стратегии, которые должны использоваться как можно раньше после установления диагноза. Характер лечения определяют исходя из реальных возможностей пациента, его семьи и близких [2]. Рекомендуются регулярная физическая активность в виде прогулок и лечебной гимнастики, интенсивность и длительность которых зависят от функционального состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний; во многих случаях может быть полезно плавание. В рацион питания рекомендуется включать большое количество фруктов и овощей, обладающих антиоксидантными свойствами [2].

Для сохранения и поддержания когнитивных функций у пациентов с деменцией большое значение имеют стимуляция умственной деятельности и когнитивный тренинг [2]. Когнитивный тренинг, проведенный подготовленными специалистами, как правило, хорошо воспринимается пациентом и членами его семьи, способствует существенному улучшению когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое воздействие без нежелательных последствий. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной функции, например памяти [47]. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций: запоминание слов с помощью зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи и др. До начала когнитивного тренинга пациенту необходимо пройти детальное обследование у нейропсихолога, который выявит наиболее и наименее пораженные, а также сохраненные когнитивные функции. На основании нейропсихологического обследования будет составлена индивидуальная программа реабилитации [2].

Целесообразно сочетание когнитивного тренинга, физической активности и эмоционального подкрепления. В некоторых клиниках памяти занятия чередуются музыкальными паузами, цветовыми эффектами, ароматерапией. Указанные методы используются в первую очередь для уменьшения сенсорной депривации пожилых пациентов, так как снижение познавательных способностей прямо связано с количеством получаемых сенсорных ощущений (которые снижаются при ухудшении зрения и слуха, а также при дефиците общения). Влияние на органы чувств, учиты-

вая разные способы восприятия информации у разных людей (преимущественно зрительный, слуховой или тактильный способ), также может улучшить запоминание информации и память [2].

Установлено, что у больных, перенесших инсульт и имеющих КН, постепенное снижение АД существенно улучшает когнитивные функции [48].

При сосудистой деменции для коррекции когнитивных функций назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акатинол мемантин [2].

Несмотря на наличие разных групп антидементных препаратов, деменция остается одной из актуальных проблем здравоохранения и является тяжелым медицинским и социально-экономическим бременем. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 7,7 млн новых случаев деменции, т. е. каждые 4 с появляется один случай заболевания, и расходы на пациентов с деменцией составляют 604 млн долларов (1,0% совокупного мирового валового внутреннего продукта); в Европе этот показатель достигает 105,2 млн евро, или приблизительно 13% всех затрат на пациентов с заболеваниями ЦНС [49]. К 2050 г. прогнозируется многократное увеличение затрат на лечение деменции, что связано с постоянным ростом числа таких пациентов (предполагаемое удвоение каждые 20 лет) [49]. Деменция является одним из факторов, ассоциированных с повышенной смертностью [49, 50]: медиана выживаемости при БА составляет 7,1 года (95% ДИ 6,7–7,5 года), а при сосудистой деменции — 3,9 года (3,5–4,2 года). Наличие деменции увеличивает риск смерти от всех причин в 2,5 раза (ОР 2,63; 95% ДИ 2,17–3,20) [51]. Представленные данные еще раз подчеркивают актуальность проблемы деменции для мирового здравоохранения и необходимость поиска наиболее эффективных, рациональных и в то же время безопасных путей борьбы с ней.

Среди антидементных препаратов не ослабевает интерес именно к мемантину, хотя он давно применяется в клинической практике, имеет доказанную высокую эффективность и хорошую переносимость [3]. Одной из новейших работ, посвященных этому препарату, является Кокрейновский метаанализ, опубликованный в 2019 г. [52]. В нем изучались эффективность и безопасность акатинола мемантина при деменции, а также потенциальная польза его добавления в схему лечения у пациентов, уже принимающих ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В метаанализ вошло 44 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах, в которых участвовали в общей сложности почти 10 тыс. пациентов с деменцией. Большинство работ (29 исследований, $n=7885$) включало пациентов с БА. При БА средней и тяжелой степени (14 исследований, $n=3700$) назначение акатинола мемантина по сравнению с плацебо приводило к улучшению мышления, повседневной двигательной активности и снижению выраженности нарушений поведения и настроения. При этом мемантин продемонстрировал хорошую переносимость: не выявлено статистически значимых различий в количестве пациентов, прекративших лечение, между группами акатинола мемантина и плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,83–1,04). На фоне приема акатинола мемантина в меньшем числе случаев наблюдалось возбуждение как нежелательная побочная реакция — НПР (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99).

Эффективность акатинола мемантина при БА легкой и умеренной степени тяжести установлена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [53–55]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании E.R. Peskind и соавт. [53] при лечении мемантином по сравнению с плацебо отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций, общего состояния и уменьшение выраженности поведенческих симптомов деменции. Также зафиксирована хорошая переносимость мемантина – отсутствие статистически значимых различий в частоте прерывания лечения в связи с НПП между группами мемантина и плацебо. Частота многих побочных эффектов (падения, эпизоды психоэмоционального возбуждения, симптомы, подобные респираторной вирусной инфекции, головная боль, умышленное нанесение себе травм, спутанность сознания, головокружение, депрессия, повышение АД) также статистически значимо не различалась в группах. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [55] при БА легкой и умеренной степени тяжести в группе мемантина произошло статистически значимое улучшение анализируемых показателей по шкалам ADCS-ADL и CIBIC+ по сравнению с плацебо на 12-й и 18-й неделях. Мемантин продемонстрировал хороший профиль переносимости: количество НР статистически значимо не отличалось от такового в группе плацебо.

При сосудистой деменции легкой и средней степени тяжести в Кокрейновском метаанализе 2019 г. [52] (2 исследования, $n=750$) выявлено положительное влияние акатинола мемантина по сравнению с плацебо на когнитивные функции – различия в 2,15 балла по шкале ADAS-Cog (95% ДИ 1,05–3,25), а также на поведение и настроение – различия в 0,47 балла по нарушениям поведения по шкале NOS-GER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients – сестринская шкала наблюдения за гериатрическими пациентами; 95% ДИ 0,07–0,87). Особенно важно, что число пациентов, прервавших лечение, статистически значимо не различалось в группах акатинолола мемантина и плацебо (ОР 1,05; 95% ДИ 0,83–1,34), что указывает на высокую безопасность препарата.

В целом в этом метаанализе были получены результаты высокой силы доказательности, свидетельствующие об отсутствии различий в количестве больных, у которых имелось по крайней мере одно нежелательное явление, в группах акатинола мемантина и плацебо (ОР 1,03; 95% ДИ 1,00–1,06); ОР не изменялся в зависимости от тяжести и типа ведущей этиологии деменции.

В гериатрической медицине особое внимание уделяется безопасности фармакотерапии, поскольку у пациентов старших возрастных групп риск развития НР увеличен в несколько раз [56]. Как установлено, у пациентов старше 60 лет частота НР на фоне приема лекарственных средств возрастает в 2 раза по сравнению с лицами молодого возраста, а у 70-летних больных – в 7 раз [56]. Значительное повышение риска НПП на фоне приема лекарств у пожилых людей обусловлено в первую очередь изменениями функции органов и систем при естественном процессе старения организма, которые, в свою очередь, изменяют фармакодинамику и фармакокинетику лекарств [56]. Поэтому данные представленных выше исследований, указывающие на хороший профиль безопасности мемантина, сопоставимый с тако-

вым плацебо, приобретают особую важность и позволяют рекомендовать этот препарат как средство первого выбора при лечении гериатрических пациентов.

Особенности фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп с мультиморбидной патологией

И сосудистая деменция, и деменция при БА намного чаще встречаются в пожилом и старческом возрасте [3–6]. Согласно отчету Международной ассоциации БА (Alzheimer's Disease International) за 2015 г. [57], распространенность деменции в целом прогрессивно увеличивается с возрастом. Так, в Западной Европе в возрастной группе 60–64 лет она встречается в 1,6% случаев, 65–69 лет – в 2,6%, 70–74 лет – в 4,3%, 75–79 лет – в 7,3%, 80–84 лет – в 12,4%, 85–89 лет – в 20,5%, 90 лет и старше – уже в 39,8%. И аналогичная тенденция наблюдается во всех регионах мира [56]. Сходным образом распространенность отдельных типов деменции повышается по мере старения. Так, по данным W.M. van der Flier и P. Scheltens [58], деменция при БА в возрасте 65–69 лет встречается у 0,6% пациентов, а в возрасте 90 лет и старше – у 22,2%. Для сосудистой деменции эти показатели в тех же возрастных категориях составляют соответственно 0,3 и 5,2% [58].

Существенно увеличивается с возрастом и мультиморбидность – сосуществование у одного пациента одновременно нескольких заболеваний. Отметим, что деменция очень часто сочетается с другой патологией, прежде всего сердечно-сосудистой, причем частота таких случаев нередко повышается с возрастом. В Канаде проведено ретроспективное популяционное исследование [59], объединившее 610 тыс. пациентов 65 лет и старше. Авторы установили, что в возрастных группах 65–74, 75–84 и 85 лет и старше у больных с деменцией ФП встречается соответственно в 11,9; 19,5 и 23,4% случаев; хроническая сердечная недостаточность – в 20,5; 28,1 и 37,3%; АГ – в 62,1; 65,3 и 65,0%; инфаркт миокарда – в 7,9; 8,0 и 7,2%; инсульт или транзиторная ишемическая атака – в 30,8; 33,8 и 33,6%.

Из-за высокой распространенности у больных с деменцией коморбидной сердечно-сосудистой патологии важно учитывать потенциальные побочные эффекты антидементных препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы. Препараты, влияющие на холинергическую систему, согласно данным литературы, могут вызывать обморочные состояния, брадикардию и желудочковую тахикардию типа «пируэт» («torsades de pointes») [60]. Применение ингибиторов холинэстеразы при деменции сопровождается увеличением в 1,5–2 раза риска возникновения брадикардии, чаще всего это осложнение наблюдается при применении донепезила [60].

В базе данных фармаконадзора Франции (French Pharmacovigilance Database) за 4 года зафиксировано всего 36 сообщений о сердечно-сосудистых НР, ассоциированных с приемом мемантина [61]. Имеются результаты прямых сравнительных исследований частоты сердечно-сосудистых НПП на фоне применения мемантина и ингибиторов холинэстеразы. В частности, в 2019 г. завершено сравнительное ретроспективное когортное исследование A. San-Juan-Rodriguez и соавт. [62], в которое вошли данные пациентов ($n=73\ 475$) из системы медицинского страхования США с 2006 по 2014 г. Средняя длительность наблюде-

ния составляла от 1,11 до 1,54 года, средний возраст больных — около 82 лет. Риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда, брадикардия, потеря сознания, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия) был выше при использовании как ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12), так и комбинированной терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы с мемантином (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,12), чем при назначении только мемантина. Отмечен статистически значимо меньший риск возникновения брадикардии и синкопе в группе мемантина, чем в группах монотерапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (соответственно ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95 и ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,97) и комбинированного лечения (соответственно ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,97 и ОР 0,87; 95% ДИ 0,83–0,94).

Таким образом, лечение пациентов с КН в первую очередь должно способствовать контролю сосудистых факторов риска, профилактике инсульта и прогрессирования хро-

нической цереброваскулярной патологии и в результате — улучшению когнитивных функций. У ряда пожилых пациентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяют кардиохирургические вмешательства, в этих случаях особое внимание следует уделять профилактике и коррекции ПОКД. Важнейшую роль в предупреждении прогрессирования КН и деменции играют немедикаментозные мероприятия, фармакотерапия проводится в основном антигипертензивными, антитромботическими препаратами, статинами. Для коррекции КН при деменции используют разные классы антидементных средств. Для пациентов старших возрастных групп характерна мультиморбидность. В структуре сопутствующих заболеваний у больных с КН и деменцией главное место занимает патология сердечно-сосудистой системы, и именно с ней связаны факторы риска развития деменции (как сосудистой, так и при БА). Этим пациентам необходимо назначать антидементные препараты с оптимальным профилем сердечно-сосудистой безопасности, такие как акатинол мемантин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006;(Приложение 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(Suppl. 1 1):4-12. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
3. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB i dr. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. Guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
4. Purandare N. Prevention of dementia: Role of vascular risk factors and cerebral emboli. *Indian J Psychiatry*. 2009 Jan;51 Suppl 1:S39-43.
5. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81.
6. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171-81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
7. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry*. 2017;9(4):70-6. (In Russ.)].
8. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
9. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44(2):95-105. doi: 10.1159/000021991
10. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Mar;56(3):501-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x. Epub 2008 Jan 4.
11. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in patients with essential hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
12. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014.
13. Остроумова ОД, Черняева МС, Головина ОВ. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике. Кардиология. 2018;58(9):76–88. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Golovina OV. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;58(9):76–88. (In Russ.)].
14. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Mar 8;76(10):914-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
16. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1761-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026. Epub 2012 Aug 2.
17. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA / HRS / APHRS / SOLAECCE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-1490. Epub 2016 Jul 8.
18. Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(4):529-36. [Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Ryzanova AYU. Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm? *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2018;14(4):529-36. (In Russ.)].
19. Freeman LR, Granholm AC. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood*

- Flow Metab.* 2012 Apr;32(4):643-53. doi: 10.1038/jcbfm.2011.168. Epub 2011 Nov 23.
20. Davidson TL, Monnot A, Neal AU, et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav.* 2012 Aug 20;107(1):26-33. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015. Epub 2012 May 23.
21. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17(1):14-20. doi: 10.1159/000026149
22. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology.* 1995 Jun;45(6):1092-6.
23. Остроумова ОД, Суркова ЕВ, Ших ЕВ и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. Сахарный диабет. 2018;21(4):307-18. [Ostroumova OD, Surkova EV, Shikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Sakharnyi diabet.* 2018;21(4):307-18 (In Russ.)].
24. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging.* 2014 Jun 28;9:1011-9. doi: 10.2147/CIA.S48926. eCollection 2014.
25. Sadanand S, Balachandar R, Bharath S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Feb;32(2):132-42. doi: 10.1002/dmrr.2664. Epub 2015 Jun 22.
26. Vincent C, Hall PA. Executive Function in Adults With Type 2 Diabetes: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med.* 2015 Jul-Aug;77(6):631-42. doi: 10.1097/PSY.000000000000103.
27. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry.* 2018 Feb;30(1):38-50.
28. Старчина ЮА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. Русский медицинский журнал. 2008;16(12):1650-2. [Starchina YuA, Parfenov VA. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008;16(12):1650-2. (In Russ.)].
29. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, et al. Coronary Artery Disease in Patients \geq 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 8;71(18):2015-2040. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.068.
30. Алексеевич ГЮ, Родиков МВ, Можейко ЕЮ и др. Проблемы когнитивной дисфункции после аорто-коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(6):30-6. [Aleksееvich GYu, Rodikov MV, Mozheiko EYu, et al. Problems of cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;(6):30-6. (In Russ.)].
31. Петрова ММ, Прокопенко СВ, Еремина ОВ, Каскаева ДС. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(3):25-32. [Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, Kaskaeva DS. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015;(3):25-32. (In Russ.)].
32. Bhamidipati D, Goldhammer JE, Sperling MR, et al. Cognitive Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017 Apr;31(2):707-718. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.028. Epub 2016 Sep 28.
33. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Send to Ann Thorac Surg.* 1996 May;61(5):1342-7.
34. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):395-402. doi: 10.1056/NEJM200102083440601
35. Vedin J, Nyman H, Ericsson A, et al. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Aug;30(2):305-10. Epub 2006 Jul 7.
36. Lund C, Sundet K, Tennøe B, et al. Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2126-31. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.06.012
37. Kozora E, Kongs S, Collins JF, et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010 Oct;90(4):1134-41. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.05.076.
38. Joudi M, Fathi M, Harati H, et al. Evaluating the incidence of cognitive disorder following off-pump coronary artery bypasses surgery and its predisposing factors. *Anesth Pain Med.* 2014 Sep 15;4(4):e18545. doi: 10.5812/aapm.18545. eCollection 2014 Oct.
39. Yang J, Fan C, Pan L, et al. C-reactive protein plays a marginal role in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Feb;30(2):156-65. doi: 10.1002/gps.4236. Epub 2014 Dec 5.
40. Doganci S, Gunaydin S, Kocak OM, et al. Impact of the intensity of microemboli on neurocognitive outcome following cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2013 May;28(3):256-62. doi: 10.1177/0267659112470693. Epub 2013 Feb 4.
41. Barbut D, Lo YW, Gold JP, et al. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg.* 1997 Apr;63(4):998-1002. doi: 10.1016/S0003-4975(96)01254-4
42. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral emboli detected by transcranial Doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2229-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590513. Epub 2010 Aug 19.
43. Van Dijk D, Kalkman CJ. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1006-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b5af06.
44. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I85-91.
45. Ghaffary S, Ghaeli P, Talasaz AH, et al. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial. *Daru.* 2017 Nov 21;25(1):24. doi: 10.1186/s40199-017-0190-0.
46. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult'* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
47. Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Feb;12(1):20-7. doi: 10.1007/s11920-009-0085-y.
48. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2007;(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of re-stroke and cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2007;(1):46-51. (In Russ.)].
49. World Health Organization. Dementia: a public health priority. World Health Organization; 2013. 102 p. <http://www.who.int/iris/handle/10665/112502>
50. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15;229-230:43-9. Epub 2004 Dec 23.
51. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Aug;16(8):751-61.
52. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3:CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
53. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Aug;14(8):704-15.
54. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008 Feb;13(1):97-107.
55. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, et al.

Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1312-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.141648. Epub 2008 Jun 27.

56. Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-е издание. Санкт-Петербург: Профессия; 2018. 272 с. [Sychev DA. *Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya*

[Polypragmasy in clinical practice: problem and solution]. 2nd edition. Saint-Petersburg: Professiya; 2018. 272 p.]

57. Prince M, Wimo AG, Ali GC, et al. World Alzheimer Report 2015: the global impact of

dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015. 87 p.

58. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76

Suppl 5:v2-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867

59. Tonelli M, Wiebe N, Straus S, et al; Alberta Kidney Disease Network. Multimorbidity, dementia and health care in older people: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2017 Aug 14;5(3):E623-E631. doi: 10.9778/cmajo.20170052.

60. Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf*.

2014 Jun;37(6):391-5. doi: 10.1007/s40264-014-0161-z.

61. Gallini A, Sommet A, Montastruc JL; French Pharmacovigilance Network. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Sep;17(9):877-81. doi: 10.1002/pds.1620.

62. San-Juan-Rodriguez A, Zhang Y, He M, Hernandez I. Association of Antidementia Therapies With Time to Skilled Nursing Facility Admission and Cardiovascular Events Among Elderly Adults With Alzheimer Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190213. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0213.

Поступила 30.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Сперанская О.И., Трущелёв С.А., Сторожева З.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия
119034, Москва, Кропоткинский переулок, 23

Зависимость от табакокурения у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты

В обзоре рассмотрены клинико-патогенетические аспекты ассоциации зависимости от табакокурения и расстройств депрессивного спектра. Установлено, что коморбидность этих болезней в значительной степени обусловлена общностью их генетических оснований. Такая ассоциация существенно влияет на эффективность лечения. Фармакорезистентность к препаратам антитабачного действия и антидепрессантам связывают именно с коморбидностью этих болезней. Для повышения эффективности лечения перспективно включение в терапевтический комплекс немедикаментозных методов. Это позволяет добиться плавной редукции синдрома отмены табакокурения и избежать обострения коморбидной депрессии.

Ключевые слова: депрессия; табакокурение; патогенез; генетика; коморбидность; лечение.

Контакты: Ольга Ивановна Сперанская; speranskaya08@mail.ru

Для ссылки: Сперанская ОИ, Трущелёв СА, Сторожева ЗИ. Зависимость от табакокурения у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):115–120.

Tobacco smoking dependence in patients with depressive spectrum mental disorders: clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects
Speranskaya O.I., Trushchelev S.A., Storozheva Z.I.

V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health, Moscow, Russia
23, Kropotkinsy Lane, Moscow 119034

This review considers the clinical and pathogenetic aspects of an association between tobacco smoking dependence and depressive spectrum disorders. The comorbidity of these disorders has been established to be to a large extent determined by their common genetic bases. This association substantially affects the efficiency of treatment. Resistance to anti-nicotine and antidepressant medications is associated precisely with the comorbidity of these diseases. To enhance the efficiency of treatment, it is promising to include non-drug methods into the therapeutic complex. This makes it possible to achieve a gradual reduction in tobacco withdrawal syndrome and to prevent an exacerbation of comorbid depression.

Keywords: depression; tobacco smoking; pathogenesis; genetics; comorbidity; treatment.

Contact: Olga Ivanovna Speranskaya; speranskaya08@mail.ru

For references: Speranskaya OI, Trushchelev SA, Storozheva ZI. Tobacco smoking dependence in patients with depressive spectrum mental disorders: clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):115–120.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-115-120

Политика в области укрепления общественного здоровья, основанная на международном опыте, изложена в стратегии ВОЗ «Здоровье-2020» и направлена на решение задач по созданию оптимальных условий для формирования и сохранения здоровья населения, на профилактику заболеваний [1]. Табакокурение – один из модифицируемых факторов риска многих болезней. Табакокурение сокращает среднюю ожидаемую продолжительность жизни на 8–10 лет; в среднем продолжительность жизни курящих людей в России меньше на 19 лет [2].

Психические расстройства депрессивного спектра относятся к наиболее актуальным проблемам российского здравоохранения [3]. С одной стороны, табакокурение и

расстройства депрессивного спектра имеют высокую коморбидность и общность патогенетических механизмов, а наличие депрессивных расстройств ухудшает эффективность терапии табачной зависимости. С другой стороны, табакокурение изменяет клиническую картину, замедляет процесс формирования ремиссии депрессивных расстройств, заставляет пересматривать тактику лечения [4, 5].

В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, посвященных табачной зависимости у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра, клинико-патогенетическим механизмам этих состояний и их влиянию на лечение. Библиографический поиск проводили в информационных базах данных PubMed и Научной

электронной библиотеки. В результате обнаружено 653 тематически связанных публикации. В анализ включено 233 публикации в полнотекстовом формате, из них 63% за период 2013–2019 гг., процитировано 50 публикаций.

Клинико-патогенетические основания и взаимосвязи

Зависимость от табакокурения патогенетически связана с конституционально-обусловленными реакциями организма человека на вдыхание табачного дыма и токсическое действие никотина [4, 5]. Психотропные эффекты никотина (стимулирующий, анксиолитический, седативный) проявляются при систематическом курении табака у лиц со склонностью к дистимическим формам эмоционального реагирования, имевших при инициации курения расщепленную и ареактивную формы первичной реакции на острую никотиновую интоксикацию. При этом у потребителей табака при закуривании возникают кратковременные ощущения удовольствия и радостного возбуждения, улучшение настроения, снижение тревожности, повышение внимания и работоспособности [6–8]. При многократном и регулярном потреблении табачных изделий такие психоэмоциональные реакции трансформируются в синдром патологического влечения к табакокурению. Наиболее часто и быстро этот синдром формируется у пациентов с психическими расстройствами депрессивного спектра. Это объясняется солидарностью клинико-патогенетических процессов: никотин-индуцированной стимуляции и высвобождения нейротрансмиттеров (серотонина, норэпинефрина и дофамина), а также супрессии моноаминоксидазы [9, 10].

При табачной зависимости психические расстройства депрессивного спектра встречаются в 60% случаев. Основные синдромы: неврастенический, астено-депрессивный, тревожно-депрессивный, обсессивный, истеродепрессивный. Проявления синдрома патологического влечения к табакокурению могут маскировать симптомы депрессии у пациентов с аффективной патологией. В то же время аффективные расстройства разной степени выраженности являются облигатным компонентом синдрома отмены курения [11, 12].

Имеются сведения о том, что отмена табакокурения может привести к срыву ремиссии и обострению эндогенной депрессии [13]. В ряде исследований установлено, что если проводить отмену курения на фоне активной антидепрессивной терапии, то это может смягчить симптоматику депрессии [13, 14].

J.Y. Tsoh и соавт. [15] изучали динамику депрессивных расстройств на этапах отмены табакокурения. Из 126 пациентов, у которых до начала лечения от табачной зависимости не было признаков депрессии, у 68 (53%) через 3 мес после прекращения курения были обнаружены расстройства депрессивного спектра. При этом риск развития повторного эпизода депрессивного расстройства был существенно ниже у лиц, сумевших отказаться от курения, по сравнению с теми, кто не смог преодолеть эту привычку.

В ряде исследований отмечено влияние возрастного фактора на особенности зависимого поведения и структуру расстройств депрессивного спектра. Так, K. Cassidy и соавт. [16] у женщин старше 70 лет выявили связь табакокурения с эндогенной депрессией и склонностью к самоизоляции и аутистическому поведению.

У подростков с клиническими проявлениями депрессии табакокурение, наоборот, чаще всего опосредуется воздействием внешних факторов, главным из которых является контакт со сверстниками [17].

Влияние фактора полового диморфизма

Аффективные расстройства выявляют у женщин в два раза чаще, чем у мужчин [18]. Показано, что именно у женщин получила четкое подтверждение обратная зависимость между выраженностью и длительностью депрессии и успешностью отмены табакокурения, в то время как у мужчин такой зависимости не установлено [19]. Наличие депрессии у курящих женщин выступает предиктором неэффективности терапии табачной зависимости [20]. Более того, в таких случаях попытка отказа от курения может спровоцировать обострение болезни [21].

В нашем более раннем исследовании [22] отмечено, что у пациенток, обратившихся за помощью в прекращении табакокурения, наиболее часто выявляется тревожно-депрессивная симптоматика, в формировании которой ведущее значение имеет декомпенсация процессов мышления: психическая тревога с «прокручиванием» в голове мыслей неприятного содержания с проекцией в прошлое или будущее, тревожно-ипохондрические расстройства с мыслями о наличии множества тяжелых заболеваний, связанных с курением, ощущение собственной измененности в результате курения, т. е. депрессивно-деперсонализационные расстройства, тревожно-депрессивные состояния с идеями виновности, когда зависимость от табакокурения воспринимается как дефект личности и недостаток силы воли.

Анализ клинико-биологических исследований роли полового диморфизма в формировании психопатологических проявлений табачной зависимости, динамики отмены курения, ремиссий и рецидивов, подтверждает участие нейроэндокринной дисрегуляции в патогенезе заболевания и обуславливает целесообразность поиска новых методов патогенетической терапии, базирующихся на вовлечении биологически активных систем организма [23].

Генетические маркеры

В последние годы все большую популярность приобретают исследования генетических маркеров табачной зависимости и депрессии. Показано существование определенной общности генетических факторов, лежащих в основе неблагоприятного течения никотиновой зависимости с формированием фармакорезистентности, и выраженности депрессивных расстройств, в частности общности генов, кодирующих различные субъединицы никотиновых рецепторов [24].

Установлено участие холинорецепторов, содержащих α_3 -субъединицу, в формировании моторного и психологического компонентов зависимости [24]. Есть основание полагать, что существенная роль в этом принадлежит полиморфизмам, регулирующим функциональную активность генов, в частности гена *rs578776*. Определена ассоциация этого гена с интенсивностью курения и фармакорезистентностью к антитабачной терапии [25, 26].

Обнаружено, что носители гомозиготы по цитозину *rs578776* также имеют сниженную чувствительность к внутривенному подкреплению — характерный признак, в определенной степени предрасполагающий к развитию депрессии [27].

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является ключевым для метаболизма D₁-рецепторов дофамина в передних отделах коры головного мозга, в том числе вовлеченных в механизмы подкрепления и регуляции аффекта. Этот фермент метаболизирует также норадреналин, регулируя его уровень в префронтальной коре головного мозга [26]. Установлено, что полиморфизм гена COMT *rs4680* (замена валина на метионин в положении 158, приводящая к снижению активности фермента и повышению уровня дофамина и норадреналина) оказывает влияние на ментальные процессы с тенденцией к формированию как аффективных расстройств, так и ряда аддикций (курение табака, потребление кокаина).

Имеются сведения об ассоциации *rs4680* дофаминовых рецепторов с эффективностью антитабачной терапии у лиц с табачной зависимостью. В частности, показано, что полиморфизм гена COMT (с гомозиготностью по аллелю Val) с высокой достоверностью выявляется при отсутствии эффекта антитабачной терапии с формированием фармакорезистентности [26, 28–30]. Однако установленная нелинейная (инвертированная U-образная) зависимость между уровнем дофамина в лобных отделах коры головного мозга и функциональной активностью этих мозговых структур не позволяет однозначно высказаться о соответствии между носительством различных вариантов *rs4680*, предрасположенностью к депрессивным расстройствам и развитию табачной зависимости, хотя сам факт такой ассоциации не подлежит сомнению. Так, установлено, что метиониновый аллель чаще встречается у женщин с депрессией в период менопаузы, а у подростков предрасположенность к депрессивным реакциям более характерна при носительстве валиновой гомозиготы [31, 32]. Полиморфные варианты гена рецептора кортикотропин-релизинг-гормона первого типа демонстрируют ассоциацию с предрасположенностью к развитию депрессии. При этом полиморфизмы *rs171440* и *rs1396862* расцениваются как потенциально ассоциированные с возникновением табачной зависимости [33, 34].

Интересна также роль сигнальной системы недавно открытого пептида орексина, вовлеченного в механизмы регуляции сна-бодрствования, потребления пищи, метаболизма и эмоциональных состояний. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена второго типа рецептора орексина *rs2653349* с развитием табачной зависимости [35]. С нарушением сигнальной трансдукции, опосредованной рецепторами орексина, связывают развитие депрессивных расстройств [36].

Представленные результаты пока относительно небольшого числа исследований подтверждают множественность генетических механизмов, опосредующих связь между депрессивными расстройствами и табачной зависимостью, и свидетельствуют о перспективности использования генетических биомаркеров для персонализированной диагностики и терапии обоих заболеваний.

Терапия антидепрессантами

Разработка клиничко-патогенетических аспектов формирования табачной зависимости способствовала целенаправленному поиску и применению лекарственных средств, оказывающих наряду с влиянием на холинергические рецепторы сочетанное дофаминергическое, норадренергическое, серотонинергическое действие. Было доказано, что антидепрессивный эффект никотина связан с его способностью по-

давливать активность моноаминоксидазы А и В — важнейших ферментов катаболизма серотонина и катехоламинов [37]. У лиц с большим стажем табакокурения супрессия моноаминоксидазы под влиянием никотина составляет до 40% [38].

Как указывают М. Kotlyag и соавт. [39], дофаминергическая и серотониновая гипотезы табачной зависимости явились основанием для применения ряда антидепрессивных препаратов. Бромкриптин, нортриптилин, моклобемид оказывают избирательное влияние на норадренергическую систему [40], буспирон, ондансетрон — преимущественно на серотониновую систему [41].

В качестве препарата выбора для лечения табачной зависимости рекомендован венлафаксин — антидепрессант 3-го поколения, обладающий свойствами селективного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина [42]. Действие препарата, проявляющееся уже в первые часы после приема, связано с быстрой десенситизацией β-адренергических рецепторов [43]: в малых дозах его эффект сопоставим с таковым селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а в больших дозах — трициклических антидепрессантов. Недостатками препарата у больных с табачной зависимостью являются плохая переносимость в амбулаторных условиях вследствие необходимости применения больших и средних терапевтических доз, отсроченное наступление клинического эффекта (через 7–14 дней).

При лечении табачной зависимости отмечена эффективность бупропиона (группа атипичных антидепрессантов), нортриптилина (группа трициклических антидепрессантов), клонидина (антигипертензивный препарат) [44].

Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что психофармакотерапия табачной зависимости зачастую сопровождается только ослаблением синдрома патологического влечения. Доказано, например, что применение для лечения зависимости от табака флуоксетина, который относится к ингибиторам обратного захвата серотонина, способствует уменьшению количества выкуриваемых сигарет, отчасти уменьшает проявления психической напряженности, однако не приводит к полному отказу от курения. Такая положительная динамика наблюдается только у пациентов без признаков алекситимии, в то время как у пациентов с высокими баллами по Торонтской алекситимической шкале количество выкуриваемых в сутки сигарет практически не уменьшается [28].

Резистентность к антитабачной терапии, как правило, развивается у пациентов, имеющих признаки атипичии и полиморфизма никотиновых и дофаминовых рецепторов [45].

Никотин-заместительная терапия

В арсенале современной медицины имеются средства никотин-заместительной терапии (на основе никотина в качестве действующего вещества). Поиск, разработка и исследования эффективности этой группы препаратов имеют глубокие корни. Известно, что широко используемый в медицинской практике препарат цитизин был создан еще в 1862 г. Первоначально его применяли как стимулятор дыхания и кровообращения. Со временем у цитизина обнаружили важное свойство — облегчение отказа от табакокурения. Цитизин является агонистом никотиновых рецепторов. Позже на его основе был создан варениклин.

В отчете об исследовании безопасности препаратов для никотин-заместительной терапии EAGLES (варениклин, бупропион, никотиновый пластырь) отмечено, что частота психоневрологических событий в группе участников без психиатрической патологии не превышала 2,4%, в психиатрической когорте — 6,7%. При лечении варениклином или бупропионом не выявлено значительного увеличения психоневрологических побочных эффектов по сравнению с использованием никотинового пластыря или плацебо. Эффективность и безопасность варениклина доказана у больных с сердечно-сосудистой патологией [46, 47].

Лечение никотиновой зависимости, особенно в сочетании с поведенческой поддержкой, увеличивает эффективность отказа от курения [48].

Немедикаментозные методы

Поиск эффективных немедикаментозных методов терапии табачной зависимости связан с преодолением проблемы фармакорезистентности и необходимостью улучшения качества лечения. Исходя из нашей клинической практики, к таким методам лечения можно отнести биологически обратную связь, нормобарическую гипокситерапию, транскраниальную электростимуляцию головного мозга. Методики клинически опробованы и рекомендованы для лечения табачной зависимости в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации [45]. Эти методы позволяют достигать плавной редукции синдрома отмены курения и избегать обострений симптоматики патологического влечения; способствуют сокращению сроков формирования ремиссии табачной зависимости и прекращению курения в течение 2–6 нед после начала активной терапии.

В обзоре D. Ziedonis и соавт. [49] отмечено, что у пациентов с табачной зависимостью необходимо использовать технологии индивидуального психологического вмешательства. Это могут быть не только курсы когнитивно-поведенческой терапии, но и такие краткие вмешательства, как психологические консультации и мотивационные интервью.

Авторы ссылаются на других исследователей, получивших положительные результаты применения социально-ориентированных форм поддержки групп населения, объединенных стремлением преодолеть никотиновую зависимость

(клубные взаимодействия, онлайн-коммуникации и др.). Существенным вкладом в решение проблемы прекращения табакокурения являются информационно-разъяснительная работа с населением и формирование здорового образа жизни.

В систематическом обзоре E. Denison и соавт. [50], включавшем 21 рандомизированное контролируемое исследование, оценено влияние когнитивной терапии на прекращение курения. Получен средний уровень значимости доказательств того, что когнитивная терапия в сочетании с медикаментозным лечением, вероятно, несколько улучшает показатели воздержания от курения по сравнению с использованием только медикаментов. Сочетание когнитивной и никотин-заместительной терапии также может несколько улучшить результаты воздержания от курения, однако полученные данные оценены как доказательства низкого качества и малой значимости.

Заключение

Таким образом, результаты исследований, касающихся клинико-патогенетических аспектов коморбидности табачной зависимости и психических расстройств депрессивного спектра, указывают на общность их генетических маркеров и патогенетических механизмов. Отмечается высокая частота ассоциации никотиновой зависимости и депрессии, что существенно ухудшает прогноз лечения обоих заболеваний.

Для преодоления фармакорезистентности и повышения эффективности лечения табачной зависимости у пациентов с депрессивными расстройствами перспективным является дополнительное использование немедикаментозных методов. Это позволяет достичь плавной редукции синдрома отмены табакокурения и избежать обострений симптоматики патологического влечения и коморбидной депрессии, а также ускорить формирование ремиссии табачной зависимости и прекращение курения.

Никотиновая заместительная терапия, медикаментозное лечение и технологии психологического вмешательства являются распространенными методами, помогающими бросить курить. Однако следует с осторожностью начинать лечение с применения психотропных средств, особенно у таких категорий пациентов, как дети и подростки, беременные, кормящие женщины, больные с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качаева МА, Шпорт СВ, Трущелев СА. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения. Российский психиатрический журнал. 2017;(6):10-23. [Kachaeva MA, Shport SV, Trushchelev SA. WHO strategic directions for the protection of mental health. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2017;(6):10-23. (In Russ.)].
2. Масленникова ГЯ, Оганов РГ. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. Профилактическая медицина. 2011;14(3):19-27. [Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;14(3):19-27. (In Russ.)].
3. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва; 2011. 432 с. [Krasnov VN. *Rasstroistva affektivnogo spektra* [Affective spectrum disorders]. Moscow; 2011. 432 p.]
4. Смирнов ВК. Клиника и терапия табачной зависимости. Москва; 2000. 95 с. [Smirnov VK. *Klinika i terapiya tabachnoi zavisiimosti* [Clinic and treatment of tobacco addiction]. Moscow; 2000. 95 p.]
5. Сперанская ОИ. Табачная зависимость: перспективы исследования, диагностики, терапии: руководство для врачей. Москва; 2011. 166 с. [Speranskaya OI. *Tabachnaya zavisiimost': perspektivy issledovaniya, diagnostiki, terapii: rukovodstvo dlya vrachei* [Tobacco addiction: prospects for research, diagnosis, therapy: a guide for doctors]. Moscow; 2011. 166 p.]
6. Warburton DM, Mansuco G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Feb;135(3):305-10.
7. Semba J, Mataka Ch, Yamada S, Mamkai M. Antidepressant-like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry*. 1998 Mar 1;43(5):389-91.
8. Reznavi AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001 Feb 1;49(3):258-67.
9. Suemaru K, Araki H, Gomita Y. Involvement of neuronal nicotinic receptors in psychiatric

- disorders. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2002 May; 119(5):295-300.
10. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry*. 1990 Jul-Aug; 31(4):350-4.
11. Гарницкая АС. Аффективные расстройства в формировании и клинике табачной зависимости. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1993. 21 с. [Garnitskaya AS. Affective disorders in the formation and clinical course of tobacco addiction. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1993. 21 p.]
12. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry*. 1999 Feb;174:173-8.
13. Glassman AH, Heltzer JA, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA*. 1990 Sep 26;264(12):1546-9.
14. Dalack GW, Glassman AH, Rivelli S. Mood, major depression and fluoxetine response in cigarette smokers. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):398-403.
15. Tsoh JY, Hamfleet GI, Munoz RF, et al. Development of major depressive episode after antismoking therapy. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):368-74.
16. Cassidy K, Kotynia R. The relationship between smoking and mental health in older women living in the community. *Austral and NZJ Psych*. 2004;38(11-12):940.
17. Ritt-Olson A, Unger J, Valente T, et al. The teenager's investigation as mediator of connection between depression and smoking. *Substance Use and Misuse*. 2005;40(1):79-90.
18. Blazer D, Kessler R, McGonagle K, Swartz S. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):979-86.
19. Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Becker J. Effect of history of alcoholism or major depression on smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 1993 Oct;150(10):1546-7.
20. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Dec;54(6):670-9.
21. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, et al. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*. 2003 Apr;28(3):461-70.
22. Сперанская ОИ, Смирнов ВК. Особенности терапии табачной зависимости у женщин. Российский психиатрический журнал. 2010;(4):90-4. [Speranskaya OI, Smirnov VK. Features of the treatment of tobacco dependence in women. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2010;(4):90-4. (In Russ.)].
23. Сперанская ОИ. Половой диморфизм и курение (аналитический обзор). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010;(3):62-5. [Speranskaya OI. Sexual dimorphism and Smoking (analytical review). *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2010;(3):62-65. (In Russ.)].
24. Wen L, Jiang K, Yuan W, et al. Contribution of Variants in CHRNA5/A3/B4 Gene Cluster on Chromosome 15 to Tobacco Smoking: From Genetic Association to Mechanism. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan;53(1): 472-84.
25. Wang Q, Li S, Pan L, et al. Association between variants in nicotinic acetylcholine receptor genes and smoking cessation in a Chinese rural population. *Am J Addict*. 2016 Jun;25(4):297-300. doi: 10.1111/ajad.12383.
26. Robinson JD, Versace F, Lam CY, et al. Cinciripini The CHRNA3 rs578776 Variant is Associated with an Intrinsic Reward Sensitivity Deficit in Smokers. *Front Psychiatry*. 2013 Sep 23;4:114. doi: 10.3389/fpsy.2013.00114. eCollection 2013.
27. Adrian M, Kiff C, Glazner C, et al. Examining gene-environment interactions in comorbid depressive and disruptive behavior disorders using a Bayesian approach. *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:125-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.004.
28. Сперанская ОИ, Сторожева ЗИ, Бочкарев ВК, Ковалева МЕ. Клинико-генетическая предикация фармакорезистентности у лиц с табачной зависимостью. Вопросы наркологии. 2017;(11):21-32. [Speranskaya OI, Storozheva ZI, Bochkarev VK, Kovaleva ME. Clinical genetic prediction of pharmacoresistance in people with tobacco dependence. *Voprosy narkologii*. 2017;(11): 21-32. (In Russ.)].
29. Gong L, He C, Yin Y, et al. Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep;45:6-13. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.024.
30. Slopian R, Rozycka A, Slopian A, et al. The genetic background of climacteric symptoms in women during menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(4):495-9.
31. Cao Y, Lin X, Chen L, et al. The Catechol-O-Methyltransferase and Dopamine Transporter Genes Moderated the Impact of Peer Relationships on Adolescent Depressive Symptoms: A Gene-Gene-Environment Study. *J Youth Adolesc*. 2018 Nov;47(11):2468-2480. doi: 10.1007/s10964-018-0925-3. Epub 2018 Sep 21.
32. Da Silva BS, Rovaris DL, Schuch JB, et al. Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15;205:282-288. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.008.
33. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol Brain*. 2015 Aug 20;8:50. doi: 10.1186/s13041-015-0142.
34. Wang C, Wang Q, Ji B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jun 28;11:220. doi: 10.3389/fnmol.2018.00220. eCollection 2018.
35. MacGregor F, Alexoff D, Shea C, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1996 Feb 22; 379(6567):733-6.
36. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*. 2007;28(1):182-95.
37. Kirch D, Gerhardt GA, Shelton RS. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clin Neuropharmacol*. 1987 Aug;10(4):376-83.
38. Hall SM, Reus VI, Munos RF, Sees KL. Nortriptyline and cognitive-behavioural therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Aug;55(8):683-90.
39. Kotlyar M, Golging M, Hatsukami DK, Jamerson BD. Effect of nonnicotine pharmacotherapy on smoking behavior. *Pharmacotherapy*. 2001;21(12):1530-1548.
40. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Абрамова ЛИ, Олейчик ИВ. Велаксин (венлафаксин) в лечении эндогенных депрессий: клиническое действие и переносимость. Фарматека. 2007;(Прил. Психиатрия):8-14. [Panteleeva GP, Artyukh VV, Abramova LI, Oleichik IV. Velaxin (venlafaxine) in the treatment of endogenous depressions: clinical action and tolerability. *Farmateka*. 2007;(Suppl. Psychiatry): 8-14. (In Russ.)].
41. Hughes JP. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1): CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031
42. Литвинов ЕВ. Исследование мотивации к курению и ее коррекции у студентов с ХОБЛ с помощью терапии прозаком. Вестник Воронежского государственного технического университета. 2005;1(10):186-8. [Litvinov EV. The study of the motivation to smoke and its correction in students with COPD using Prozac therapy. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2005;1(10):186-8. (In Russ.)].
43. Литвинов ЕВ. Сравнительная оценка функционального состояния ВНС у курящих и некурящих студентов с ХОБЛ, разделенных по показаниям алекситимичности, на основе исследования ВСП с применением дыхательной пробы. Вестник новых медицинских технол. 2006;13(1):45-7. [Litvinov EV. Comparative assessment of the functional status of ANS in smoking and non-smoking students with COPD, divided according to indications alexithymic, based on a study of HRV using a respiratory test. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2006;13(1):45-7. (In Russ.)].
44. Elbe D, Bezchlibnyk-Butler K, Virani A,

Procyshyn RM, editors. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. 3rd edition. Hogrefe Publishing; 2014. 368 p.

45. Сперанская ОИ. Немедикаментозные методы в лечении табачной зависимости. В кн.: Иванец НН, Анохина ИП, Винникова МА, редакторы. Наркология: национальное руководство. 2-е изд. Москва; 2016. С. 281-7. [Speranskaya OI. Non-drug methods in the treatment of tobacco addiction. In: Ivanets NN, Anokhina IP, Vinnikova MA, editors. *Narkologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Narcology: national guidelines]. 2nd ed. Moscow; 2016. P. 281-7.]
46. Суховская ОА, Куликов НВ. Лечение никотиновой зависимости при сердечно-сосудистых заболеваниях, с позиции доказа-

тельной медицины. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):86-91.

- [Sukhovskaya OA, Kulikov N.V. Smoke cessation in cardiovascular pathology from the perspective of evidence-based medicine. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2019;(2):86-91. (In Russ.).]
47. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
48. Суховская ОА, Смирнова МА. Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом теле-

фонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. Медицинский совет. 2015;(11):109-12.

- [Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Combined use of varenicline and cognitive behavioral therapy by telephone counseling to assist in tobacco cessation. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(11):109-12. (In Russ.).]
49. Ziedonis D, Das S, Larkin C. Tobacco use disorder and treatment: new challenges and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Sep;19(3):271-280.
50. Denison E, Underland V, Mosdøl A, Vist GE. Cognitive therapies for smoking cessation: a systematic review. Report 2017. Oslo: The Norwegian Institute of Public Health; 2017.

Поступила 19.12.2018

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.