

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора

к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. 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. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружицка, 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, профессор, президент Международной противозипелитической лиги, 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. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

2016, том 8, № 4

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

Неврология, психиатрия, психосоматика.
2016;8(4):1–106.

Отпечатано в типографии «Логан».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Л Е К Ц И Я

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.

Мировая клиническая практика и персонифицированный выбор пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий	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

Шендяпина М.В., Казымаев С.А., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В.

Применение метода биологической обратной связи по инфранизким частотам электроэнцефалограммы в комплексной реабилитации пациентов со сниженным уровнем сознания	10
---	----

Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Хасанова Д.Р., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н.

Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование)	14
--	----

Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н.

Аффективные нарушения при миастении	21
---	----

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е., Романчук Н.П.

Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	25
---	----

Вахнина Н.В., Милованова О.В.

Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция	32
---	----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Семенов В.А., Рудаков К.В.

МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты	38
--	----

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

Нодель М.Р.

Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона	45
--	----

О Б З О Р Ы

Микадзе Ю.В., Богданова М.Д., Лысенко Е.С., Абузайд С.М., Шахнович А.Р.

Изучение функциональной специализации полушарий мозга с помощью метода транскраниальной ультразвуковой доплерографии (обзор зарубежной литературы)	51
--	----

Гринюк В.В., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Артериальная гипертензия и порог восприятия боли	57
--	----

Симхес Ю.В., Карпов С.М., Батулин В.А., Вышлова И.А.

Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов	62
--	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В.

Нейротрофические эффекты этифоксина	65
---	----

Толмачева В.А.

Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению	71
---	----

Шмидт Т.Е.

Глатирамера ацетат — препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза	77
--	----

Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В.

Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна	81
---	----

Зайцев О.С., Царенко С.В., Челябинина М.В., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Потапов А.А.

Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний	87
--	----

Науменко А.А., Громова Д.О., Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

Диагностика и лечение болезни Альцгеймера	91
---	----

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Мкртчян В.Р., Брылев Л.В., Шпак И.А., Сергеев А.М.

Клинико-экономический анализ применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза	98
--	----

И Н Ф О Р М А Ц И Я

Фролова В.И., Фофанова Ю.С.

II Ежегодная межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016»	104
--	-----

LECTURE

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Global clinical practice and personalized choices for oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Shendyapina M.V., Kazymaev S.A., Shapovalenko T.V., Lyadov K.V.

Use of an infra-low frequency EEG biological feedback technique in the comprehensive rehabilitation of patients with a decreased level of consciousness	10
---	----

Zhitkova Yu.V., Gasparian A.A., Khasanova D.R., Khasanov N.R., Oslopov V.N.

Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study	14
--	----

Konkova D.Yu., Karnaukh V.N.

Affective disorders in myasthenia	21
---	----

Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Poverennova I.E., Romanchuk N.P.

Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke	25
---	----

Vakhnina N.V., Milovanova O.V.

Neurological disorders in patients with hypertension and their correction	32
---	----

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Semenov V.A., Rudakov K.V.

MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects	38
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Nodel M.R.

Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease	45
---	----

REVIEWS

Mikadze Yu.V., Bogdanova M.D., Lysenko E.S., Abuzaid S.M., Shakhnovich A.R.

Transcranial Doppler ultrasound study of brain hemispheric functional specialization: A review of foreign literature	51
--	----

Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Hypertension and pain threshold	57
---------------------------------------	----

Simkhes Yu.V., Karpov S.M., Baturin V.A., Vyshlova I.A.

Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes	62
--	----

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Semenov V.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V.

Neurotrophic effects of etifoxine	65
---	----

Tolmacheva V.A.

Poststroke spasticity: An individualized approach to treatment	71
--	----

Shmidt T.E.

Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	77
---	----

Shnayder N.A., Petrova M.M., Demko I.V., Alekseeva O.V.

Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome	81
--	----

Zaitsev O.S., Tsarenko S.V., Chelyapina M.V.,

Sharova E.V., Alexandrova E.V., Potapov A.A.

Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states	87
---	----

Naumenko A.A., Gromova D.O., Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment	91
--	----

PHARMACOECONOMICS

Mkrtchyan V.R., Brylev L.V., Shpak I.A., Sergeev A.M.

Use of dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Clinical and economic analysis	98
---	----

INFORMATION

Frolova V.I., Fofanova Yu.S.

Second Annual Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects-2016	104
--	-----

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Мировая клиническая практика и персонифицированный выбор пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий

Возможности антитромботической терапии для профилактики тромбэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции (ФП) существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбэмболических осложнений при ФП. Первым ПОАК, прошедшим клиническую регистрацию 6 лет назад, является дабигатран этексилат. После окончания исследования RE-LY на протяжении 6 лет клинического применения положительный профиль безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Показано, что только в группе дабигатрана 150 мг одновременно статистически значимо снижается как риск ишемического инсульта, так и внутричерепного и внутримозгового кровоизлияний, а также смерти по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, и инфаркта миокарда была сопоставима. Большие желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) чаще регистрировались при приеме дабигатрана, но изученная в исследовании RE-LY сниженная доза дабигатрана, которая представлена в Европе и России, позволяет использовать ее в группе с повышенным риском кровотечения.

Результаты исследования в системе Medicare показали, что лечение дабигатраном 150 мг снижает риск внутричерепных кровотечений на 40%, больших кровотечений на 33%, больших ЖКК на 39% по сравнению с ривароксабаном. Таким образом, дабигатран в реальной мировой практике демонстрирует благоприятное соотношение «польза/риск» и не требует дополнительных изменений в действующей инструкции и рекомендациях по его использованию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; оральные антикоагулянты.

Контакты: Андрей Викторович Фонякин; fonyakin@mail.ru

Для ссылки: Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Мировая клиническая практика и персонифицированный выбор пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):4–9.

Global clinical practice and personalized choices for oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The possibilities of antithrombotic therapy to prevent thromboembolic events in non-valvular atrial fibrillation (AF) have substantially expanded after the design and clinical introduction of direct oral anticoagulants (DOACs). The start of clinical use of these agents has opened a new page in oral anticoagulant therapy for the prevention of thromboembolic events in AF. Dabigatran etexilate is the first DOAC that underwent clinical trial registration 6 years ago. After completion of the RE-LY trial, the positive safety and efficacy profile of dabigatran has been confirmed over the last 6 years of its clinical use in actual practice in more than 250 thousand patients in nearly 100 countries around the world. The risk of ischemic stroke, intracranial and intracerebral hemorrhages, and death was shown to be simultaneously statistically significantly lower only in the dabigatran 150 mg group than in the warfarin group. The rate of major bleeding and all bleedings requiring hospitalization and that of myocardial infarction were comparable. Massive gastrointestinal bleeding (GIB) was more commonly recorded in the patients taking dabigatran; the RE-LY trial investigating the reduced dabigatran dose used in Europe and Russia has shown that it may be used in a group of patients at higher bleeding risk.

The results of the investigation in the Medicare system have indicated that treatment with dabigatran 150 mg versus rivaroxaban reduces the risk of intracranial hemorrhage by 40%, major hemorrhage by 33%, and massive GIB by 39%. Thus, dabigatran demonstrates a favorable benefit-risk ratio in real world practice and requires no additional modifications in the current instruction and recommendations for its use.

Keywords: atrial fibrillation; stroke prevention; oral anticoagulants.

Contact: Andrei Viktorovich Fonyakin; fonyakin@mail.ru

For reference: Fonyakin AV, Geraskina LA. Global clinical practice and personalized choices for oral anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-4-9>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца среди прочих аритмий, а также наиболее частой причиной кардиогенной церебральной эмболии [1, 2]. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиоэмболического инсульта имеет неклапанная ФП [3]. При этом инсульт на фоне ФП протекает с более выраженными неврологическими расстройствами и более высоким риском рецидивов, чем при синусовом ритме [4–6].

Многочисленные исследования по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП доказали преимущество антагониста витамина К варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой [7]. Результаты метаанализа, включившего более 28 тыс. больных, продемонстрировали, что варфарин приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта на 64% против плацебо, в то время как лечение аспирином сопровождается снижением риска только на 22% [3].

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились с появлением новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), которые представлены прямым ингибитором тромбина и ингибиторами Ха фактора свертывания крови. Эти препараты обладают сопоставимой эффективностью или даже преимуществом в предотвращении ишемического инсульта/системных эмболий и ассоциируются с более низким риском серьезных и фатальных кровотечений, чем варфарин. Стремительно возрастающей популярности ПОАК способствует также удобство приема препаратов в фиксированных дозах. В обновленных европейских рекомендациях 2016 г. по ведению больных с ФП указывается, что при неклапанной ФП препаратами выбора при инициации терапии являются ПОАК [2].

Первым ПОАК, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП, явился селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [8]. В исследование RE-LY, результаты которого послужили основой для клинической регистрации препарата, были включены пациенты с неклапанной ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая международное нормализованное отношение в целевом диапазоне (2,0–3,0) [8]. Результаты исследования показали, что по сравнению с варфарином прием дабигатрана 110 мг 2 раза в день ассоциировался со сходной частотой инсульта и системных эмболий, но с более низкой частотой серьезных кровотечений. Применение дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось более низкой частотой инсульта/системных эмболий. Отличием от других ПОАК было статистически значимое снижение риска ишемического инсульта на 24%, при этом частота всех кровотечений была

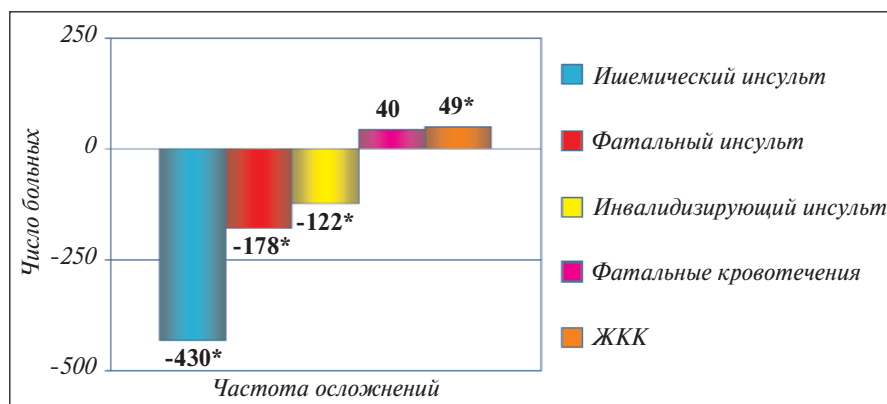


Рис. 1. Разница в частоте эмболических и геморрагических осложнений на 100 тыс. пациентов в год при назначении дабигатрана в дозе 150 мг по сравнению со 110 мг 2 раза в день (адаптировано из [8]).

* — различия достоверны

сопоставима. ОР геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозы дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Необходимо подчеркнуть принципиальную разницу в выборе дозы ПОАК в запланированных дизайнах рандомизированных сравнительных исследований с использованием дабигатрана (RE-LY), ривароксабана (ROCKET AF) и апиксабана (ARISTOTLE). В исследованиях ROCKET AF [9] и ARISTOTLE [10] сниженные дозы ривароксабана (15 мг/сут) и апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) изначально в соответствии с дизайном должны были получать пациенты с умеренным уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 30–49 мл/мин (для ривароксабана, n=1474), пациенты 80 лет и старше, пациенты с массой тела ≤60 кг и уровнем креатинина плазмы крови ≥133 ммоль/л (для апиксабана, n=428).

Напротив, в исследовании RE-LY группы пациентов, принимающих дабигатран 150 и 110 мг 2 раза в день, были сопоставимы по всем учитываемым клиническим и лабораторным характеристикам [8]. Суммарная клиническая эффективность дабигатрана в дозе 150 мг оказалась существенно выше, чем в дозе 110 мг 2 раза в день: из расчета на 100 тыс. пролеченных больных удалось дополнительно предотвратить 430 случаев ишемического инсульта, из них 178 фатальных и 122 инвалидизирующих (рис. 1). При этом на 49 случаев чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и на 40 случаев чаще — фатальные кровотечения. Однако различия в частоте фатальных кровотечений были статистически незначимы, а ЖКК не стали серьезной медицинской проблемой. Социальная и экономическая польза от назначения дабигатрана 150 мг 2 раза в день с учетом дополнительного увеличения числа больных, спасенных от ишемического инсульта, включая фатальные и инвалидизирующие случаи, при небольшом возрастании несущественных ЖКК была столь велика, что на практике сниженная доза дабигатрана не должна иметь широко применения. На основании приведенных расчетов в США была зарегистрирована для клинического применения только доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день (цит. по [11]). И только для категории пациентов с СКФ 15–30 мл/мин рекомендовано применение дозы 75 мг 2 раза в день, несмотря на то, что данный режим терапии в рандомизированном исследовании протестирован не был.

По сравнению с варфарином	Инсульт/системные эмболии	Сердечно-сосудистая смертность	Большое кровотечение	ВЧК	Большое ЖКК
Дабигатран 150 мг (все возрастные группы)	35%	15%		59%	48%
Дабигатран 110 мг (все возрастные группы)			20%	70%	
Дабигатран 150 мг (<75 лет)	37%	26%	30%	57%	

Рис. 2. Эффективность и безопасность дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином у пациентов моложе 75 лет.

*— $p < 0,05$ (адаптировано из [13])

Вместе с тем в рекомендациях была определена категория больных, которым следует назначать дабигатран 110 мг: это пациенты 80 лет и старше, а также (на усмотрение врача) 75–79 лет с высоким риском кровотечений [2, 12]. Правильность выбора сниженной дозы дабигатрана в зависимости от возраста была подтверждена дальнейшим анализом результатов исследования RE-LY [13]. Было выявлено, что у пациентов моложе 75 лет, получающих дабигатран 150 мг 2 раза в день, по сравнению с получающими варфарин отмечен более низкий риск ишемического инсульта, системных эмболий и внутричерепных кровотечений (ВЧК). Также зафиксированы более низкие сердечно-сосудистая смертность, частота больших кровотечений, сопоставимые показатели больших ЖКК, что развеивает мифы о небезопасности назначения дабигатрана в полной дозе (рис. 2).

В возрастной группе 75–79 лет также отмечен позитивный баланс эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг 2 раза в день (см. рис. 2). Единственным фактором, заставляющим проявлять осторожность при назначении максимальной дозы дабигатрана у лиц 75 лет и старше, оказался более высокий риск ЖКК. Однако это не должно быть поводом для категорического отказа от назначения полной дозы препарата. У больных 75–79 лет коррекцию дозы следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек и ЖКК в анамнезе [14]. Вместе с тем после достижения 80-летнего возраста рекомендовано назначение сниженной дозы 110 мг 2 раза в сутки.

Результаты сравнительного анализа безопасности двух доз дабигатрана в зависимости от других характеристик, влияющих на всасывание и выведения препарата из организма, продемонстрировали отсутствие нарастания риска кровотечений при назначении полной дозы у больных с умеренным снижением СКФ и принимающих амиодарон. Более того, показано, что при умеренной почечной недостаточности (СКФ 30–50 мл/мин) коррекции дозы не требуется [15]. Согласно инструкции к препарату, присутствие таких факторов, как возраст 75–79 лет, СКФ 30–50 мл/мин, указание на ЖКК в анамнезе, ассоциируется с повышением риска кровотечения, поэтому у пациентов с одним или более из перечисленных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата до 110 мг 2 раза в сутки, но это не является обязательным. При одновременном применении с ингибиторами/субстратами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, дигоксин), за исключением верапамила, коррекции дозы не требуется.

Заслуживает внимания ретроспективный анализ результатов исследования RE-LY с точки зрения соответствия назначенных доз рекомендациям, принятым позже, с учетом эффективности и безопасности лечения [11]. Установлено, что в соответствии с принятыми позже рекомендациями в исследовании RE-LY дабигатран 150 мг «правильно» получали 71,4% пациентов, а дабигатран 110 мг — только 28,6%. Вся группа «правильно» леченых составила 6004 пациентов. У пациентов, полу-

чавших «рекомендованное» лечение дабигатраном 150 мг, по сравнению с лечеными варфарином отмечены большая суммарная клиническая польза, более низкий риск инсульта и системных эмболий (на 26%), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин (на 14%), больших кровотечений (на 15%), жизнеугрожающих (на 28%) и любых кровотечений. Частота ЖКК и инфаркта миокарда была сопоставима с таковой при лечении варфарином [11]. Таким образом, была подтверждена суммарная клиническая польза применения дабигатрана в дозе 150 мг.

Несомненный интерес представляет реальная практика применения ПОАК. В крупных популяционных исследованиях, включая регистры, данные страховой медицины, наблюдательные программы, вопросам результативности лечения ПОАК уделяется пристальное внимание. По мере накопления опыта и знаний становились все более отчетливыми клиническая эффективность и безопасность применения первого ПОАК дабигатрана, имеющего наиболее длительную практическую историю. Особого внимания заслуживает информация «Системы сообщений о частоте нежелательных побочных явлений» Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), где с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. фиксировали уведомления о ЖКК и ВЧК у больных с ФП, впервые начавших принимать дабигатран ($n=12\,182$) и варфарин ($n=120\,020$). Была зарегистрирована меньшая частота сообщений о ЖКК и ВЧК при лечении дабигатраном по сравнению с терапией варфарином [16, 17]. Это позволило сделать вывод, что применение дабигатрана в соответствии с рекомендациями способно принести существенную пользу при минимизации рисков геморрагических осложнений.

Одним из наиболее крупных независимых исследований FDA в системе Medicare стало динамическое обсервационное когортное изучение результатов приема ПОАК на основе информации об обращениях за страховой выплатой и административных данных. В рамках исследования, включившего более 134 тыс. новых пациентов 65 лет и старше с неклапанной ФП, ранее не имевших опыта приема ПОАК, проводилось сравнение частоты ишемического инсульта, ВЧК, больших ЖКК, острого инфаркта миокарда и смертности при лечении дабигатраном и варфарином [18]. Проанализированы равные по численности группы пациентов, принимающих дабигатран ($n=67\,207$) и варфарин ($n=67\,207$). 56 576 (84%) больных получали дабигатран 150 мг 2 раза в день, остальные — 75 мг 2 раза в день. Исследование началось с момента регистрации дабигатрана (октябрь 2010 г.)

и продолжалось до начала января 2013 г. Продолжительность наблюдения составила 37 500 человеко-лет.

Было показано, что в группе дабигатрана риск ишемического инсульта, ВЧК и внутримозгового кровоизлияния, а также смерти по сравнению с варфарином был статистически значимо ниже. Частота больших кровотечений и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, а также инфаркта миокарда была сопоставима.

Недавно на основании постоянно обновляемой базы данных системы Medicare США были опубликованы результаты прямого пострегистрационного сравнения эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг по сравнению с ривароксабаном 20 мг и дабигатрана 75 мг по сравнению с ривароксабаном 15 мг [19]. С 2011 по 2013 г. в общей сложности проанализированы данные 17 507 пациентов. Было проведено математическое уравнивание имеющихся различий между сравниваемыми группами.

Различий в частоте инсульта, включая ВЧК, в группах дабигатрана 150 мг и ривароксабана 20 мг, а также дабигатрана 75 мг и ривароксабана 15 мг не получено. Однако прием ривароксабана 20 мг сопровождался более высоким риском больших и любых кровотечений, ЖКК и всех случаев смерти (рис. 3).

Аналогичные результаты получены в ретроспективном когортном исследовании, проведенном при участии FDA, в котором проанализирован 118 891 пожилой пациент (65 лет и старше), учтенный в системе Medicare и принимающий дабигатран 150 мг 2 раза в день или ривароксабан 20 мг 1 раз в день [20]. Показано, что лечение дабигатраном в дозе 150 мг снизило риск ВЧК на 40%, больших кровотечений на 33%, больших ЖКК на 39% по сравнению с ривароксабаном 20 мг при сопоставимом снижении риска инсульта. Отдельный анализ среди пациентов 75 лет и старше с высоким риском тромбоэмболических осложнений показал более высокий риск смертности в группе ривароксабана по сравнению с дабигатраном.

По данным исследования авторы сделали вывод, что лечение ривароксабаном 20 мг ассоциировалось со статистически значимым увеличением ВЧК, больших экстракраниальных кровотечений, включая большие гастроинтестинальные кровотечения, в сравнении с дабигатраном 150 мг.

Положительный баланс безопасности и эффективности дабигатрана подтвержден в реальной практике более чем у 250 тыс. пациентов почти в 100 странах мира. Одним из крупных динамических наблюдений за пациентами с ФП стало датское национальное когортное обсервационное исследование (Датский регистр), в котором отражены различные аспекты применения дабигатрана и варфарина в реальной практике. В первых отчетах регистра отмечена сходная частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений при лечении дабигатраном (обе дозы) по сравнению с варфарином. При этом смертность, ВЧК, легочные тромбоэмболии и инфаркт миокарда реже регистрировались в группе лечения дабигатраном [21].

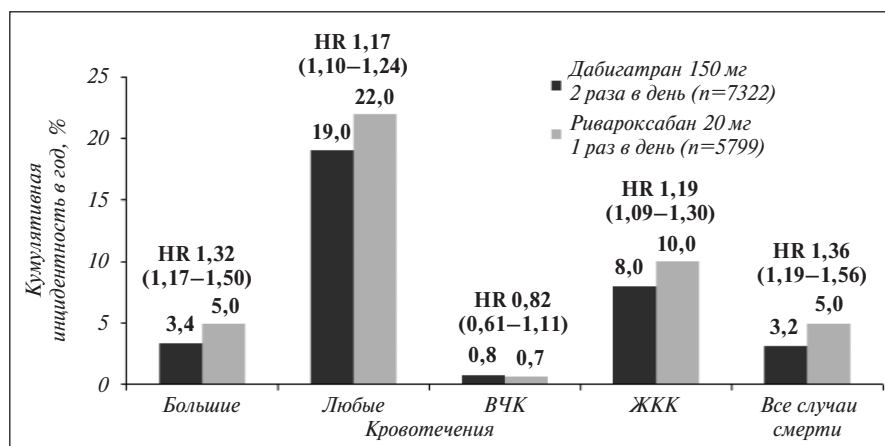


Рис. 3. Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) осложнений в год в процентах от числа больных, принимающих дабигатран 150 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг 1 раз в день по данным системы Medicare США [19]. HR (hazard ratio) — отношение рисков

В 2016 г. были опубликованы данные проспективного анализа трех датских медицинских регистров (1 февраля 2012 г. — 30 июля 2014 г.), охвативших 22 358 новых пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию [22]. Оценивались эффективность и безопасность рутинного применения ривароксабана в сравнении с варфарином и дабигатраном. Первичными конечными точками служили инсульт/системные эмболии, любые кровотечения и смерть. Конечными точками безопасности были любые кровотечения (ВЧК, ЖКК и большие кровотечения), инфаркт миокарда и венозные тромбоэмболии. Наблюдение осуществлялось до достижения первичной конечной точки, эмиграции или конца исследования. Ограничениями явились малый или умеренный объем выборки и неучтенные случаи перехода на другой препарат и отмены лечения.

Частота инсульта/системных эмболий при лечении ривароксабаном 15/20 мг, дабигатраном 110/150 мг была сопоставима при сравнении как двух ПОАК, так и с варфарином. Однако лечение дабигатраном 150 мг по сравнению с терапией ривароксабаном ассоциировалось с достоверно более низкой частотой любых кровотечений и общей смертности при сопоставлении с ривароксабаном 20 мг; прием дабигатрана 110 мг — с аналогичной частотой кровотечений и более низкой смертностью по сравнению с терапией ривароксабаном 15 мг. Частота развития инфаркта миокарда и венозных тромбоэмболий не имела статистически значимых отличий во всех группах.

Последующие материалы датских регистров по оценке эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином охватили в общей сложности 61 678 пациентов, получающих варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан [23]. Были подтверждено, что все ПОАК являются эффективной и безопасной альтернативой варфарину в рутинной практике. В изученной когорте больных не выявлено статистически значимой разницы между любыми ПОАК и варфарином в отношении частоты ишемического инсульта. В то же время риск смерти, любых и больших кровотечений был достоверно ниже на фоне терапии апиксабаном и дабигатраном по сравнению с варфарином.

Результаты последнего крупнейшего метаанализа результатов применения дабигатрана в сравнении с варфарином в реальной клинической практике суммируют и отражают клинические эффекты дабигатрана, продемонстрированные в RE-LY и последующих постмаркетинговых исследованиях [24]. В указанной работе использовался расчет *propensity score* (ожидаемый итог) с дальнейшим построением регрессионной модели с учетом полученных коэффициентов. Проанализировано 20 исследований реальной клинической практики, включивших 711 298 пациентов, 210 279 из которых получали дабигатран, 501 019 — варфарин. Независимо от дозы дабигатрана показано снижение риска ишемического инсульта, больших кровотечений и ВЧК, смертности и отсутствие разницы по риску развития инфаркта миокарда. Частота ЖKK была выше при применении дабигатрана 150 мг. Данный результат весьма значим, поскольку демонстрирует, что в большинстве исследований рутинной практики были получены сопоставимые результаты, которые подтверждают основополагающие выводы клинического исследования RE-LY.

Таким образом, профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП за последние 6 лет вышла на новый качественный уровень. На сегодняшний день ПОАК занимают ведущие позиции в качестве средств выбора при неклапанной ФП. Фиксированный режим дозирования, предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в регулярном контроле свертываемости крови и перманентном титровании дозы сделали ПОАК одним из лидеров среди антитромботических средств, используемых для профилактики ишемического инсульта. Богатый мировой опыт пострегистрационного клинического применения дабигатрана этексилата подтвердил благоприятное соотношение «польза/риск» при условии соблюдения всех рекомендаций по режиму дозирования. Дальнейшее увеличение числа пациентов, нуждающихся в адекватной терапии ПОАК и получающих такую терапию, будет способствовать накоплению глобального опыта и возможному расширению показаний к их повседневному применению.

ЛИТЕРАТУРА

- Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19; 146(12):857-67.
- Фонякин АВ, Кистенев БА, Гераскина ЛА, Петрова ЕА. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление цереброкardiaльного синдрома у больного в остром периоде инсульта. Неврологический журнал. 2003;(2):16-20. [Fonyakin AV, Kistenev BA, Geraskina LA, Petrova EA. The transient syndrome of weakness of sinus node as a manifestation of cerebrocardiovascular syndrome in a patient in the acute period of stroke. *Neurologicheskii zhurnal*. 2003;(2):16-20. (In Russ.)].
- Трунова ЕС, Самохвалова ЕВ, Гераскина ЛА, Фонякин АВ. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода. Клиническая фармакология и терапия. 2007;(16):55-9. [Trunova ES, Samokhvalova EV, Geraskina LA, Fonyakin AV. Ischemic stroke: state of the heart and for the post-stroke period. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007;(16):55-9. (In Russ.)].
- Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):1486-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865. Epub 2016 May 5.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albata B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046. Epub 2014 Oct 28.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X. Epub 2012 Mar 7.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15; 365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Lip GY, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):933-42. doi: 10.1160/TH13-09-0734. Epub 2013 Dec 11.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и АССА. Москва; 2012. [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RCS, RSAS and CVSA. Moscow; 2012. (In Russ.)].
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
- Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;52(9): 1373-8. doi: 10.1177/0091270011417716. Epub 2011 Sep 28.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
- Southworth MR, Reichman ME, Under EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1272-4. doi: 10.1056/NEJMp1302834. Epub 2013 Mar 13.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2): 157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30.
- Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US

- Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]
19. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954. [Epub ahead of print]
20. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4; 61(22):2264-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.020. Epub 2013 Apr 3.
21. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a national study. *BMJ Open*. 2013 May 3;3(5). pii: e002758. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
22. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care/pharmacoepidemiology and drug safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Nov;25(11):1236-1244. doi: 10.1002/pds.4034. Epub 2016 May 27.
23. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.
24. Carmo O, Costa FM, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4): 754-63. doi: 10.1160/TH16-03-0203. Epub 2016 Jul 28.

Поступила 28.09.2016

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.

Шендяпина М.В., Казымаев С.А., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В.
 ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия
 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

Применение метода биологической обратной связи по инфранизким частотам электроэнцефалограммы в комплексной реабилитации пациентов со сниженным уровнем сознания

В последние годы разработан протокол биологической обратной связи (БОС) по инфранизким частотам ($<0,01$ Гц) электроэнцефалограммы (ЭЭГ), соответствующим частотам сетей пассивного режима работы мозга.

Цель исследования — оценка терапевтических особенностей метода БОС по ЭЭГ в реабилитации пациентов со сниженным уровнем сознания.

Пациенты и методы. В исследование вошло 11 пациентов со сниженным уровнем сознания ($7,4 \pm 2,5$ баллов по шкале комы Глазго). Пациентов обследовали с помощью специализированных клинических шкал до и каждые 3 нед в течение БОС-терапии (5 сеансов БОС в неделю).

Результаты. По данным нейропсихологических шкал, у пациентов отмечено выраженное повышение уровня сознания и психической активности уже после 3-недельной терапии, которое наблюдалось вплоть до завершения курса нейрореабилитации.

Заключение. Показано значительное улучшение клинических показателей при использовании БОС по ЭЭГ у пациентов с минимальным уровнем сознания. Метод БОС по инфранизким частотам ЭЭГ заслуживает внимания как перспективный инструмент, позволяющий повысить уровень сознания пациентов в доступной для них форме.

Ключевые слова: биологическая обратная связь; нейрореабилитация; состояние минимального сознания.

Контакты: Мария Валентиновна Шендяпина; maria-shendyapina@yandex.ru

Для ссылки: Шендяпина МВ, Казымаев СА, Шаповаленко ТВ, Лядов КВ. Применение метода биологической обратной связи по инфранизким частотам электроэнцефалограммы в комплексной реабилитации пациентов со сниженным уровнем сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):10–13.

Use of an infra-low frequency EEG biological feedback technique in the comprehensive rehabilitation of patients with a decreased level of consciousness

Shendyapina M.V., Kazymaev S.A., Shapovalenko T.V., Lyadov K.V.
 Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 3, Ivankovskoe Shosse, Moscow, 125367

A protocol for EEG biological feedback (BFB) at infra-low frequencies (<0.01 Hz) corresponding to those of the brain default mode network has been devised in recent years.

Objective: to evaluate the therapeutic features of an EEG BFB technique in the rehabilitation of patients with a decreased level of consciousness.

Patients and methods. The study included 11 patients with a decreased consciousness level (Glasgow coma scores of 7.4 ± 2.5). The patients were examined using the specialized clinical scales before and every 3 weeks during BFB therapy (5 BFB sessions per week).

Results. According to the neuropsychological scales, the patients' level of consciousness and mental activity were noted to become obviously increased just after 3 weeks of therapy, which was observed until the neurorehabilitation course was completed.

Conclusion. The minimally conscious patients using EEG BFB showed a significant clinical improvement. The infra-low frequency EEG BFB method deserves attention as a promising tool for increasing the patients' level of consciousness in accessible form.

Keywords: biological feedback; neurorehabilitation; minimally conscious state.

Contact: Maria Valentinovna Shendyapina; maria-shendyapina@yandex.ru

For reference: Shendyapina MV, Kazymaev SA, Shapovalenko TV, Lyadov KV. Use of an infra-low frequency EEG biological feedback technique in the comprehensive rehabilitation of patients with a decreased level of consciousness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):10–13.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-10-13>

Проблема восстановления уровня сознания при неврологических заболеваниях (черепно-мозговая травма, инсульт, энцефалопатии и т. д.) стоит достаточно остро. Сни-

женное состояние сознания накладывает существенные ограничения на возможности контакта с пациентом и реабилитационные мероприятия [1–10].

Состояние минимального сознания отличается от вегетативного наличием одного или нескольких признаков ориентации в собственной личности и/или окружающей среде: выполнение простых команд, различные вербальные или жестовые ответы «да — нет» (правильные или неправильные) или движения, выходящие за рамки простых рефлексов. Обычно состояние минимального сознания возникает на выходе из вегетативного состояния, однако оно может наблюдаться и в ситуации прогрессирующего дефицита, вызванного рядом нейродегенеративных заболеваний.

В исследованиях, посвященных реабилитации пациентов после пролонгированной комы, хорошие результаты были получены при использовании метода биологической обратной связи (БОС) [11, 12], когда у пациентов восстанавливали нарушенные ритмы мозга по основным частотным полосам электроэнцефалограммы — ЭЭГ (альфа- и бета-тренинги), одновременно редуцируя ряд серьезных когнитивных симптомов. Однако традиционная парадигма тренинга с БОС по ЭЭГ обычно предполагает сознательное повышение амплитуды ЭЭГ в заданных частотах, что невозможно без высокого уровня сотрудничества со стороны больного. Вследствие этого значимые нарушения сознания до недавнего времени являлись противопоказанием к использованию данной методики.

В последние годы [13] была разработана методика тренинга по инфранизким ($<0,01$ Гц) частотам ЭЭГ, соответствующим частотам сети пассивного режима работы мозга (default mode networks, DMN). Считается, что DMN охватывает функционально связанные между собой зоны передней и задней поясной извилины, венстромедиальной и дорсомедиальной префронтальной коры, а также височно-теменную зону. Поскольку DMN активируется в перерывах между сознательной целенаправленной деятельностью, то способствующая регуляции ее деятельности тренинг не требует сохранности психической активности пациента. Также в пользу выбора парадигмы БОС по инфранизким частотам свидетельствуют последние данные о решающей роли DMN в реализации функции сознания. Так, в ряде нейровизуализационных исследований показано, что уровень согласованности работы DMN имеет положительную корреляцию с уровнем сознания «неречевых» пациентов с поражением мозга. Например, у пациентов в сознании с синдромом locked-in уровень когерентности DMN мало отличается от такового у здоровых испытуемых [14], в то время как у пациентов с вегетативным статусом и при минимальном уровне сознания все проводящие пути, соединяющие рабочие области DMN, были нарушены [15]. Подобные результаты позволяют предположить, что эффективность функциональной согласованности работы DMN опосредствует качество представленности самосознания у пациентов [16].

Таким образом, операциональная синхронизация сети DMN на ЭЭГ позволяет получить достаточно объективную и точную оценку наличия сознания при отсутствии контакта с пациентом, а также полезную информацию при планировании и проведении реабилитационных мероприятий.

Цель исследования — оценка терапевтических возможностей применения БОС-тренинга по инфранизким частотам ЭЭГ в реабилитации больных со значимыми нарушениями психической активности и сниженным уровнем сознания.

Пациенты и методы. В исследование включено 11 пациентов (10 мужчин и 1 женщина) с минимальным уровнем сознания ($7,4 \pm 2,5$ балла по шкале комы Глазго — ШКГ). Из них 6 пациентов перенесли инсульт, 2 имели энцефалопатию токсического генеза, еще 2 получили тяжелую черепно-мозговую травму и у 1 пациента была опухоль мозга. Таким образом, гетерогенность этиологии не являлась критерием включения, поскольку в данном исследовании все пациенты имели сниженный уровень сознания после пролонгированной комы.

Средний возраст пациентов составлял $50,9 \pm 16,0$ лет. Всем пациентам проводили краткое нейропсихологическое обследование до начала БОС-терапии, а затем каждые 3 нед ($23,3 \pm 6,4$ дня между измерениями) во время терапии.

Для измерения уровня сознания и психической активности пациентов использовали наиболее распространенные в литературе специализированные клинические шкалы: 1) шкалу уровня когнитивного функционирования (Level of Cognitive Functioning Scale, LCFS), разработанную С. Hagen и соавт. [17] с целью описания диапазона уровней когнитивных нарушений, характеризующих разные стадии восстановления пациентов с травматическим поражением мозга. Психометрические данные нескольких исследований [18–20] показали адекватный уровень внутренней и внешней валидности шкалы; 2) шкалу Neuromentalindex (NMI), расширяющую показатели индекса Бартел. [21]. NMI разработана немецкими авторами в 2000 г. для получения информации о состоянии базовых психологических и когнитивных функций, включая оценку сознания, ориентации, памяти, поведения, эмоций, общения, решения проблем, восприятия и цикла «сон — бодрствование». Имеет высокий уровень внутренней согласованности (коэффициент альфа Кронбаха — 0,92) и внешней валидности; 3) ШКГ — наиболее известный и широко используемый с 1974 г. инструмент оценки пациентов со сниженным уровнем сознания. Данные критического обзора [22] показывают высокую чувствительность, прогностическую валидность и надежность (межклассовые коэффициенты корреляции — от 0,8 до 1) ШКГ.

В качестве основы исследования был выбран экспериментальный план с одной группой. После прохождения первичного обследования все пациенты получали 5 сеансов БОС по ЭЭГ в неделю на протяжении $45 \pm 14,1$ дня. БОС осуществлялась на аппарате Neuroamp II, интегрированном с программным комплексом Cygnet, на отведениях T3–T4 и Fp1–Fp2. Оптимальная частота тренировки начиналась с 0,5 мГц и затем могла быть изменена в зависимости от индивидуальной реакции пациента.

В качестве основы БОС выступала программа Inner Tube (Beemedic, EEG.info), проигрывающая непрерывный видео- и аудиосюжет с летящей по лабиринту ракетой. В зависимости от степени согласованности ритмов обоих полушарий изменялись громкость музыки, шум мотора ракеты и скорость ее перемещения по экрану компьютера. Пациентам в состоянии комы (без спонтанного открывания глаз) обратная связь предоставлялась только в звуковом формате через наушники. В этом случае сигналом повышения когерентности работы DMN служило повышение громкости музыки и звона колокольчиков. У пациентов, способных спонтанно открывать глаза и фиксировать взгляд (в вегетативном статусе и выше), в дополнение к обратной аудиосвязи прово-

Динамика состояния пациентов в ходе БОС-терапии

Шкала	начало терапии	Средний балл промежуточный этап	конец терапии	Критерий Фридмана для К-зависимых выборок χ^2	р
ШКГ	7,4±2,5	8,6±1,7	9,6±1,1	7,6	0,022
LCFS	1,8±0,8	2,6±1,8	4,1±2,3	11	0,004
NMI	8,3±10,6	21,9±19,3	2,2±23,0	12,6	0,002

дили визуальную обратную связь через экран ноутбука, позволяющую нервной системе воспринять и автоматически соотнести скорость движения летящей ракеты со степенью активации мозга в инфранизкой частотной полосе.

Для статистического анализа полученных данных использовали программный пакет SPSS.23. Для статистического анализа применяли критерии Фридмана для К-зависимых выборок для показателей нейропсихологических шкал в начале, середине и конце БОС-терапии.

Результаты. Статистический анализ показателей нейропсихологических шкал выявил видимое повышение уровня сознания и психической активности у пациентов уже после 3 нед терапии (отметка промежуточного этапа), продолжавшееся вплоть до завершения курса нейрореабилитации (см. таблицу).

Видимые изменения в состоянии пациентов начинали происходить уже во время сеансов БОС-терапии. Так, 2 пациента во время БОС-процедуры впервые начали говорить, у 9 наблюдалось заметное повышение движений в конечностях и мимической активности.

Обсуждение. В ходе БОС-тренинга по ЭЭГ, направленного на повышение функциональной согласованности DMN, работающей на инфранизких частотах (0,001–0,01 Гц), установлена значительная положительная динамика состояния пациентов по результатам как клинического обследования, так и нейропсихологических шкал. БОС-тренинг по инфранизким частотам ЭЭГ способствует восстановлению уровня сознания и расширению спектра эмоциональных и поведенческих реакций пациентов.

На сегодняшний день существует сравнительно небольшое количество аналогичных исследований, подтверждающих эффективность БОС-терапии у больных со сниженным уровнем сознания. Еще в 1980 г. L.M. Frazier [23]

представил единичное наблюдение 16-летней пациентки после тяжелой черепно-мозговой травмы, у которой успешно проведена функциональная реабилитация. В 1999 г. М.Е. Ayers [24] описал многочисленные выходы пациентов из комы при использовании метода БОС.

Тем не менее вопрос о вкладе БОС-технологий в общий ход восстановления пациента остается открытым. Во-первых, для получения убедительных результатов необходимо проведение двойного слепого исследования с контрольной группой в целях минимизации эффекта экспериментатора и максимальной унификации контакта специалиста с пациентами. Во-вторых, сложно отделить вклад собственно обратной связи от влияния аудиовизуальной стимуляции (музыка и видеоряд). Было показано [25], что метод сенсорной стимуляции сам по себе является действенной интервенцией, влияющей на динамику состояния пациентов со сниженным уровнем сознания. В-третьих, значительным недостатком представленной работы является кросс-модальность интервенции (нейрофизиологические процессы) и методов оценки (нейропсихологические шкалы). Здесь стоит подчеркнуть необходимость междисциплинарного контроля с использованием инструментальных методов (ЭЭГ, вызванные потенциалы, магнитно-резонансная томография).

Заключение. Метод БОС-терапии по инфранизким частотам заслуживает внимания как перспективный психофизиологический механизм, позволяющий в комфортных и доступных для пациента условиях работать над повышением уровня сознания. Однако, поскольку представленное исследование включало относительно малое количество клинических случаев и ограниченный диапазон инструментов оценки, необходимо дальнейшее изучение метода и его возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Starr A, Achor LJ. Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch Neurol.* 1975 Nov;32(11):761-8.
2. Uziel A, Benezech J. Auditory brain-stem responses in comatose patients: relationship with brain-stem reflexes and levels of coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978 Oct;45(4):515-24.
3. Giacino JT, Smart CM. Recent advances in behavioral assessment of individuals with disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* 2007 Dec;20(6):614-9.
4. Overgaard M. How can we know if patients in coma, vegetative state or minimally conscious state are conscious? *Prog Brain Res.* 2009;177:11-9. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17702-6.
5. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol.* 2008 Nov;7(11):1013-20. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70219-9. Epub 2008 Oct 3.
6. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999 Apr;9(4):377-82.
7. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000 May 20;355(9217):1790-1.
8. Laureys S, Boly M. What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Curr Opin Neurol.* 2007 Dec;20(6):609-13.
9. Okumura Y, Asano Y, Takenaka S, et al. Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(7):944-50. doi: 10.3109/02699052.2014.888477. Epub 2014 Mar 21.
10. Sun J, Chen W. Music therapy for coma patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Apr;19(7):1209-18.
11. Bearden TS, Cassisi JE, Pineda M. Neurofeedback training for a patient with

thalamic and cortical infarctions.

Appl Psychophysiol Biofeedback. 2003 Sep;28(3):241-53.

12. Pachalska M, Lukowicz M, Kropotov JD, et al. Evaluation of differentiated neurotherapy programs for a patient after severe TBI and long term coma using event-related potentials.

Med Sci Monit. 2011 Oct;17(10):CS120-8.

13. Othmer SF. The Protocol Guide. 2nd ed. Los Angeles: EEG Info; 2008.

14. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):161-71. doi: 10.1093/brain/awp313. Epub 2009 Dec 23.

15. Fernandez-Espejo D, Soddu A, Cruse D, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):335-43. doi: 10.1002/ana.23635.

16. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, et al. DMN operational synchrony relates to self-consciousness: evidence from patients in

vegetative and minimally conscious states. *Open Neuroimag J*. 2012;6:55-68. doi: 10.2174/1874440001206010055. Epub 2012 Jul 27.

17. Hagen C, Malkmus D, Durham P. Rancho Los Amigos levels of cognitive functioning scale. Downey, Calif: Communication Disorders Service, Rancho Los Amigos Hospital. 1972.

18. Dowling GA. Levels of cognitive functioning: Evaluation of interrater reliability. *J Neurosurg Nurs*. 1985 Apr;17(2):129-34.

19. Gouvier W, Blanton P, LaPorte K, Nepomuceno C. Reliability and validity of the Disability Rating Scale and the Levels of Cognitive Functioning Scale in monitoring recovery from severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987 Feb;68(2):94-7.

20. van Baalen B, Odding E, van Woensel MP, Roebroek ME. Reliability and sensitivity to change of measurement instruments used in a traumatic brain injury population. *Clin Rehabil*. 2006 Aug;20(8):686-700.

21. Müller C, Atria M, Voller B, Auff E.

Der Neuromentalindex Ein Additivinstrument zum Barthel-Index zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen der psychisch-mentalenen Grunddimensionen in der Neurorehabilitation. *Nervenarzt*. 2000 Dec;71(12):963-9.

22. Prasad K. The Glasgow Coma Scale: a critical appraisal of its clinimetric properties. *J Clin Epidemiol*. 1996 Jul;49(7):755-63.

23. Frazier LM. Biofeedback in coma rehabilitation: Case study. *American Journal of Clinical Biofeedback*. 1980;3(2):148-54.

24. Ayers ME. Assessing and treating open head trauma, coma, and stroke using real-time digital EEG neurofeedback. In: Evans JR, Abarbanel A, editors. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback. New York: Academic Press; 1999. P. 203-22

25. Doman G. The effect of intense multi-sensory stimulation on coma arousal and recovery. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1993;3(2): 203-12.

Поступила 06.10.2016

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.

Житкова Ю.В.¹, Гаспарян А.А.¹, Хасанова Д.Р.^{1,3}, Хасанов Н.Р.², Ослопов В.Н.²

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия;

²кафедра пропедевтики внутренних болезней и ³кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

¹420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а; ^{2,3}420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование)

Цель исследования — динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от состояния церебрального перфузионного резерва и скорости пассивного трансмембранного ионного транспорта.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 пациентов (средний возраст в начале исследования — 54 года) с АГ: 44 женщины (средний возраст — 58±16,2 года) и 35 мужчин (средний возраст — 60±9,8 года). На этапе скрининга длительность АГ у 60% пациентов составила более 5 лет, у 40% — менее 5 лет. 55% обследованных получали адекватную антигипертензивную терапию и имели нормальное артериальное давление — АД (<140/90 мм рт. ст.), у 45% адекватной антигипертензивной терапии не проводилось и не был достигнут нормальный уровень АД.

Оценивали различные факторы: пол, возраст, уровень АД, продолжительность АГ, показатели цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и уровень пассивного трансмембранного ионотранспорта на примере модели $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита.

Результаты. Установлено влияние некоторых факторов риска на когнитивные функции при АГ, но в большей степени на показатели ЦВР в различных сосудистых бассейнах. Выявлена взаимосвязь показателя ЦВР с генетически детерминированным уровнем скорости НЛП.

Заключение. Показатели ЦВР и НЛП могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; когнитивные нарушения; цереброваскулярная реактивность; $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -противотранспорт; предикторы когнитивных нарушений.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова ЮВ, Гаспарян АА, Хасанова ДР и др. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):14–20.

Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study

Zhitkova Yu.V.¹, Gasparyan A.A.¹, Khasanova D.R.^{1,3}, Khasanov N.R.², Oslopov V.N.²

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ²Department of Internal Propedeutics and ³Department of Neurology and Neurosurgery, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

¹12a, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan 420101; ^{2,3}49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012

Objective: to provide a dynamic assessment of cognitive functions in hypertensive patients in relation to the cerebral perfusion reserve and passive transmembrane ion transport velocity.

Patients and methods. The investigation enrolled 79 hypertensive patients (the mean age at the start of examination was 54 years), including 44 women (mean age, 58±16.2 years) and 35 men (mean age, 60±9.8 years). During a screening, the mean duration of hypertension was more than 5 years in 60% of the patients and less than 5 years in 40%. 55% of the patients had adequate antihypertensive therapy and normal blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg), 45% were not on this therapy and they failed to achieve normal BP. The investigators evaluated a variety of factors, such as gender, age, BP, duration of hypertension, indicators of cerebrovascular reactivity (CVR), and levels of passive transmembrane ion transport, by using a model of $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport (NLCT) in the erythrocyte membrane as an example.

Results. Some risk factors were ascertained to influence cognitive functions in hypertension, but to a greater extent on CVR values in different vascular beds. A correlation was found between CVR and genetically determined NLCT velocity.

Conclusion. The indicators CVR and NLCT may be used as predictors for the development and progression of vascular cognitive impairment.

Keywords: hypertension; blood pressure; cognitive impairment; cerebrovascular reactivity; $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport; predictors for vascular cognitive impairment.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Khasanova DR, et al. Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):14–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-14-20>

Одним из основных факторов риска развития когнитивных нарушений является артериальная гипертензия (АГ). Широкая распространенность и возможность модификации делают АГ объектом внимания многих исследователей, занимающихся когнитивными проблемами. Высокое артериальное давление (АД) приводит к развитию ишемических изменений в мозге, появлению микро- и макроангиопатий, в свою очередь вызывающих развитие сосудистых когнитивных нарушений (СКН), имеющих своеобразную клиническую картину: трудность планирования и контроля произвольной деятельности, снижение беглости речи и способности к обучению, брадифрения [1–4]. Кроме того, АГ рассматривается как фактор, снижающий клинический порог продромальной стадии болезни Альцгеймера, с которой СКН бывает трудно дифференцировать, особенно в ранних стадиях болезни [1–7]. Ассоциированные с АГ патологические изменения в головном мозге и его сосудистой системе, такие как ремоделирование сосудов, нарушение церебральной ауторегуляции, гипоперфузия, ишемия и гипоксия, могут инициировать альцгеймеровский патологический процесс и развитие деменции [1,5–7]. Микрососудистые изменения приводят к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышению проницаемости сосудов и экстравазации белка в паренхиму головного мозга с отложением бета-амилоида [7]. Кроме того, бета-амилоид способствует чрезмерной выработке свободных радикалов в эндотелиоцитах, ответственных за нейрональную гибель клеток [7]. Таким образом, в окислительный стресс могут быть вовлечены сосудистый и дегенеративный процессы. И, наконец, эпизоды артериальной гипотонии, гипоперфузии и гипоксии головного мозга, которые наблюдаются у пациентов с АГ, могут способствовать когнитивной недостаточности вследствие сокращения мозгового кровотока и ишемии нейронов стратегических в когнитивном плане участков мозга. В ряде исследований показана достоверная связь между АГ, ишемическим повреждением белого вещества и когнитивными нарушениями [8], а также повышением риска развития болезни Альцгеймера в зависимости от объема перивентрикулярного ишемического поражения [9]. Поэтому своевременная и адекватная коррекция АД является эффективной стратегией профилактики цереброваскулярного заболевания, и в части исследований, посвященных влиянию антигипертензивного лечения на изменения в веществе головного мозга и когнитивный статус, получены обнадеживающие результаты [10–16].

Основными факторами риска прогрессирования СКН при АГ считаются ишемическое поражение стратегических зон, объем лейкоареоза, отсутствие стойкой нормализации АД и сочетание с нейродегенеративным процессом [1, 3, 4, 17–22]. Однако остается актуальным вопрос, какое именно патогенетическое звено является главным в реализации клинической картины ишемии головного мозга, в частности когнитивных нарушений. Проведенное нами ранее исследование показало ключевую роль состояния цереброваскулярного перфузионного резерва, а также генетически заданной скорости трансмембранного ионотранспорта в развитии СКН [23]. Для подтверждения надежности полученных данных было предпринято 5-летнее проспективное исследование пациентов с АГ.

В настоящее время в патогенезе АГ доказана роль нарушения способности мембранного аппарата клеток под-

держивать в цитоплазме константные ионные концентрации. Многочисленные исследования показали, что обнаруженные при этом изменения преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции АТФ могут являться возможной универсальной причиной повышения АД, ускорения апоптоза и как следствие — ремоделирования сердечно-сосудистой системы с поражением органов-мишеней [16, 24–26]. Критерием функциональной активности клеточных мембран служит скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита. Высокая скорость НЛП (>390 мкмоль Li^+ /клеток в час), по данным литературы, являются маркером так называемых мембранных нарушений, лежащих в основе АГ. При этом в клетках происходит избыточное накопление свободного кальция, что приводит к повышению тонуса микрососудов и чувствительности к сосудосуживающим стимулам [16, 24, 27, 28].

Цель исследования — динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с АГ в зависимости от состояния церебрального перфузионного резерва и скорости пассивного трансмембранного ионного транспорта.

Пациенты и методы. На первом этапе в исследование было включено 85 пациентов с АГ 1–2 степени (согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, 2008): 48 женщин (средний возраст — $53 \pm 16,5$ года) и 37 мужчин (средний возраст — $55,2 \pm 9,8$ года). Повторное обследование проведено через 5 лет. На втором этапе исследованию было доступно 79 пациентов: 44 женщины (средний возраст — $58 \pm 16,2$ года) и 35 мужчин (средний возраст — $60 \pm 9,8$ года).

На этапе скрининга длительность АГ у 60% пациентов составила более 5 лет, у 40% — менее 5 лет. 55% обследованных получали адекватную антигипертензивную терапию и имели нормальное АД ($<140/90$ мм рт. ст.), у 45% адекватной антигипертензивной терапии не проводилось и не был достигнут нормальный уровень АД.

Для оценки структурных изменений вещества мозга на первом этапе исследования всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга на аппаратах с напряженностью 1 и 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с применением МР-ангиографии. Для исключения стенозирующего процесса на первом и втором этапах исследования использовали метод экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования. Функциональным показателем, отражающим состояние церебрального перфузионного резерва, является цереброваскулярная реактивность (ЦВР). При транскраниальном исследовании оценивали состояние ЦВР в вертебробазилярном бассейне (ВББ) с помощью функциональной нагрузочной пробы (фотостимуляция стробоскопической лампой) с вычислением индекса фотореактивности по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии, а в системе сонных артерий (СА) с помощью гиперкапнической пробы с задержкой дыхания до 30 с.

Для определения состояния когнитивных функций использовали набор нейропсихологических шкал: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), шкалу на выявление лобной дисфункции, тест «рисования часов», пробу Шульце, тест категориальных ассоциаций, тест «Тройки» на заучивание двух конкурентных групп слов. При динамической оценке когнитивных функций применяли также тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective

Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), наилучшим образом отражающий состояние памяти и способность к обучению. У всех пациентов для исключения депрессии на первом и втором этапах исследования использовали госпитальную шкалу депрессии Гамильтона (ШДГ). Пациентов с выраженной депрессией, стенозирующим процессом, сахарным диабетом, клиническими проявлениями ишемической болезни сердца и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические заболевания) не включали в исследование. Допускалось включение в исследование пациентов с начальными явлениями атеросклероза брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования (утолщение комплекса «интима-медиа») или единичными неэмбологенными (по шкале Gray-Weale) [29] атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда до 20–30% по NASCET [30].

Скорость НЛП в мембране эритроцита на этапе включения в исследование определяли по методу М. Canessa [27]. Метод заключается в измерении обмена внутриклеточного лития, в загруженных этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами выполняли с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вычисляли среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. На начальном этапе исследования у 51% пациентов диагностированы умеренные когнитивные нарушения (УКН), у 24% – деменция легкой степени тяжести (ЛД), у 10% – деменция умеренной степени тяжести (УД), у 10% – тяжелая деменция (ТД), у 5% обследованных когнитивные функции соответствовали возрастной норме. Превалировал дисрегуляторный профиль когнитивных нарушений (у 58% обследованных), характерный для СКН в целом: более всего страдали планирование и контроль произвольной деятельности, внимание и скорость реакции. Детальный анализ клинических особенностей когнитивных нарушений показал, что у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями (УД и ТД) чаще выявлялось первичное страдание памяти по сравнению с пациентами с более легкими когнитивными нарушениями (УКН и ЛД). Средний балл за непосредственное и отсроченное воспроизведение (подпункты 3 и 5 КШОПС) у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями составил $3,1 \pm 1,0$, с легкими когнитивными нарушениями – $4,9 \pm 0,8$ ($p = 0,04$). Это свидетельствует о высокой вероятности сочетания СКН с нейродегенеративным процессом у пациентов с исходно тяжелыми когнитивными нарушениями. Клинически значимой депрессии на этапе включения в исследования не выявлено (средний балл по ШДГ – $7,2 \pm 1,1$).

Таблица 1. Показатели когнитивных функций в начале исследования в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах с учетом возраста пациентов

Показатель	Нормальная ЦВР		Сниженная ЦВР в ВББ		Сниженная ЦВР в СА		Сниженная ЦВР в ВББ + СА	
	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет
КШОПС, баллы	$27,0 \pm 1,2$	$26,9 \pm 2,2$	$26,3 \pm 0,4^*$	$26,2 \pm 1,1$	$25,8 \pm 1,2^*$	$24,0 \pm 0,4^*$	$23,7 \pm 0,1^*$	$21,2 \pm 0,5^{**}$
БЛД, баллы	$17,0 \pm 1,1$	$17,9 \pm 0,1$	$14,8 \pm 1,2^*$	$14,9 \pm 2,2^*$	$10,0 \pm 1,0^*$	$11,1 \pm 0,3^*$	$6,7 \pm 0,13^*$	$6,2 \pm 1,1^*$
Тест рисования часов, баллы	$9,6 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5^*$	$7,4 \pm 0,9^*$	$6,6 \pm 0,4^*$	$5,9 \pm 1,1^*$	$5,7 \pm 1,3^*$
Проба Шульце, с	20 ± 15	26 ± 12	$55 \pm 13^*$	$75 \pm 15^*$	$130 \pm 20^*$	$217 \pm 14^*$	$250 \pm 17^*$	$243 \pm 13^*$
Тест литературных ассоциаций, количество названных слов	$18,7 \pm 2,0$	$19,6 \pm 0,4$	$16,7 \pm 2,1^*$	$15,4 \pm 0,6^*$	$9,2 \pm 1,6^*$	$8,9 \pm 2,2^*$	$6,3 \pm 1,7^*$	$6,6 \pm 1,2^*$
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	$19,2 \pm 2,5$	$18,0 \pm 1,4$	$18,4 \pm 1,7$	$17,8 \pm 0,2^{**}$	$12,0 \pm 0,2^*$	$13,2 \pm 1,0^*$	$11,2 \pm 0,7^*$	$9,4 \pm 0,7^*$
Тест «Тройки», количество забытых слов:								
непосредственное воспроизведение	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$
отсроченное воспроизведение	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,6^*$	$2,3 \pm 0,7^*$	$4,2 \pm 1,3^*$	$5,0 \pm 0,5^*$	$5,0 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 0,6^*$

Примечание. * – $p \leq 0,05$ при сравнении показателей бассейнов в пределах одного возрастного диапазона; ** – $p \leq 0,05$ при сравнении показателей между возрастными группами в пределах одного сосудистого бассейна (здесь и в табл. 2); БЛД – «Батарейка лобной дисфункции» (здесь и в табл. 2, 3).

Таблица 2. Показатели когнитивных функций в конце исследования (через 5 лет) в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах с учетом возраста пациентов

Показатель	Сниженная ЦВР в ВББ		Сниженная ЦВР в СА		Сниженная ЦВР в ВББ + СА	
	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет	возраст <65 лет	возраст >65 лет
КШОПС, баллы	25,3±0,4	24,5±1,1	23,2±2,3 ^а	22,6±1,8 ^а	21,6±2,4 ^а	17,5±2,8 ^а
БЛД, баллы	12,6±2,5	13,0±2,2 ^а	9,2±0,7 ^а	8,6±1,4 ^а	5,5±2,0 ^а	5,8±1,2 ^а
Тест рисования часов, баллы	8,0±0,1	5,6±1,1 ^а	6,2±1,5 ^а	6,0±1,8	5,1±0,6 ^а	4,7±1,5 ^а
Проба Шульте, с	112±23	120±18 ^а	141±14 ^а	228±17 ^а	261±20 ^а	255±14 ^а
Тест лтеральных ассоциаций, количество названных слов	15,2±1,8	10,9±2,3 ^а	7,8±2,2 ^а	7,6±2,7 ^а	4,5±1,2 ^а	4,2±1,5 ^а
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	17,3±1,2	16,1±2,2	10,2±2,2 ^а	11,1±1,3 ^а	8,8±1,3 ^а	6,1±1,2 ^а
Тест «Тройки», количество забытых слов: непосредственное воспроизведение отсроченное воспроизведение	2,0±0,3 2,3±0,2	2,2±0,8 3,4±0,6 ^а	3,3±0,8 5,4±0,5 ^а	3,6±0,4 ^а 5,1±0,6 ^а	3,3±0,2 5,3±0,3	3,9±0,2 ^а 5,6±0,2 ^а
FCSRT-IR, количество названных слов: непосредственное воспроизведение суммарное воспроизведение	38,2±2,5 42,2±1,1	35,4±1,6 ^а 37,7±1,6	30,4±1,1 ^а 40,6±2,2 ^а	24,7±1,8 ^а 35,1±1,4 ^а	22,3±1,5 ^а 40,1±1,1 ^а	20,4±2,0 ^а 28,2±1,7 ^а

Через 5 лет наблюдения у всех пациентов определялись когнитивные нарушения различной степени тяжести, разнообразная неврологическая симптоматика. По степени тяжести когнитивные нарушения распределились следующим образом: 35% – УКН, 30% – ЛД, 21% – УД и 14% – ТД. У 28% больных, главным образом с УКН и ЛД, выявлялся синдром депрессии (средний балл по ШДГ – 12,4±5,5).

На этапе включения в исследование и через 5 лет достоверной зависимости состояния когнитивных функций от гендерного фактора не установлено ($p>0,05$). Имелись умеренно выраженные возрастные различия в когнитивной сфере у лиц моложе и старше 65 лет, которые наиболее ярко проявлялись через 5 лет наблюдения и касались в основном регуляторных и нейродинамических функций (табл. 1 и 2). Выявлена зависимость состояния когнитивных функций от продолжительности АГ и уровня среднего систолического АД (САД), также наиболее четко определяемая при динамическом наблюдении (табл. 3).

Через 5 лет в группе пациентов, которые находились на адекватной антигипертензивной терапии и имели нормальное АД, тяжелые когнитивные нарушения встречались достоверно реже, чем у пациентов без коррекции АД (табл. 4).

В большей степени тяжесть когнитивных нарушений коррелировала с состоянием ЦВР в различных сосудистых бассейнах. С самого начала у большинства пациентов (72%) зарегистрировано снижение ЦВР хотя бы в одном сосудистом бассейне, при повторном обследовании во всех случаях выявлялось снижение ЦВР. На этапе включения в исследование более тяжелые когнитивные нарушения наблюдались при сочетанном снижении ЦВР в СА и ВББ, менее тяжелые – при изолированном снижении ЦВР в ВББ и среднетяжелые – при изолированном снижении ЦВР в СА (см. табл. 1). Через 5 лет эта зависимость была подтверждена и достоверно усугубилась ($p<0,05$; см. табл. 2). В начале наблюдения была установлена связь состояния ЦВР в основном с показателями нейропсихологических шкал, отражающих способность к планированию и регуляции произвольной деятельности, в дальнейшем выявилась более четкая зависимость операциональных когнитивных нарушений (память, гнозис) от состояния ЦВР (см. табл. 1 и 2).

Скорость НЛП составляла 220–783 мкмоль Li/клеток в час. На начальном этапе исследования установлена обратная корреляция скорости НЛП с показателем ЦВР ($r=-0,45$; $p=0,006$), а также скорости НЛП со значениями по шкале лобной дисфункции ($r=-0,21$; $p=0,013$). Выявлена прямая зависимость скорости НЛП от времени выполнения пробы Шульте ($r=0,37$; $p=0,027$). При динамическом наблюдении отмечена обратная корреляция скорости НЛП с показателем ЦВР ($r=-0,56$; $p=0,006$), обратная корреляция скорости НЛП со значениями КШОПС ($r=-0,23$; $p=0,015$), шкалы лобной дисфункции ($r=-0,26$; $p=0,015$), FCSRT-IR ($r=-0,44$; $p=0,006$), теста лтеральных ($r=-0,21$; $p=0,014$) и категориальных ($r=-0,28$; $p=0,018$) ассоциаций. Также, выявлена прямая зависимость скорости НЛП от времени выполнения пробы Шульте ($r=0,52$; $p=0,004$). Таким образом, установлена связь более высокой скорости НЛП со снижением ЦВР и, соответственно, с более тяжелыми когнитивными нарушениями.

Обсуждение. Полученные данные указывают на влияние возраста, длительности АГ и уровня среднего САД на

Таблица 3. Показатели когнитивных функций у пациентов в зависимости от продолжительности АГ и среднего САД

Показатель	Среднее САД <140 мм рт. ст. исходно	Среднее САД >140 мм рт. ст. через 5 лет	Среднее САД >140 мм рт. ст. через 5 лет	Продолжительность АГ <5 лет	Продолжительность АГ >5 лет	Продолжительность АГ >10 лет
КШОПС, баллы	28,7±0,5	26,2±0,7	18,5±2,1 ^{**}	25,3±1,4	26,7±1,6	17,8±2,4 ^{**}
БЛД, баллы	15,3±1,2	11,3±2,3 ^{**}	8,4±2,2	13,6±0,7	11,3±0,4 [*]	9,2±1,1 ^{**}
Тест рисования часов, баллы	9,1±1,3	6,3±0,8 ^{**}	3,4±1,0 ^{**}	8,2±1,7	6,0±0,8 [*]	6,2±0,5
Проба Шульце, с	122±12	132±19 ^{**}	144±23	112±14	103±15	129±20
Тест латеральных ассоциаций, количество названных слов	9,2±1,4	7,5±3,2	6,7±0,6 [*]	7,9±2,1	7,7±1,4	7,1±0,3
Тест категориальных ассоциаций, количество названных слов	19,5±0,2	13,8±0,8 ^{**}	11,1±2,7 ^{**}	15,1±2,2	13,7±0,6	10,1±0,2
Тест «Тройки», количество забытых слов:						
непосредственное воспроизведение	1,1±0,2	2,5±0,4 ^{**}	4,2±0,3 ^{**}	2,3±0,3	2,0±0,8	3,9±0,3
отсроченное воспроизведение	4,2±0,3	5,0±0,4	5,4±0,6 ^{**}	2,9±0,5	4,1±0,3	4,0±0,2
FCSRT-IR, количество названных слов:						
непосредственное воспроизведение		28,1±1,6	22,4±0,4 [*]		32,4±2,2	28,6±2,7 [*]
суммарное воспроизведение		43,2±1,8	37,8±0,7 ^{**}		40,1±1,1	38,2±1,7 [*]

* $p \leq 0,05$ при сравнении среднего уровня САД; ** $p \leq 0,05$ при сравнении с исходным уровнем среднего САД в динамике за 5 лет; * $p \leq 0,05$ при сравнении продолжительности АГ в начале исследования; ** $p \leq 0,05$ при сравнении продолжительности АГ через 5 лет.

состояние когнитивных функций у пациентов с АГ. Это лишний раз подчеркивает, что АГ — серьезный фактор риска развития СКН, в том числе при их сочетании с нейродегенеративным процессом, а также важность своевременной адекватной коррекции АД. Высокий процент тяжелых когнитивных нарушений в начале исследования, вероятно, объясняется большим количеством сочетанных с нейродегенеративным процессом форм заболевания, а также высоким процентом пациентов с длительной АГ и отсутствием должной коррекции АД. Однако в большей степени проявления когнитивных нарушений у пациентов с АГ зависели от состояния церебрального перфузионного резерва. Роль состояния церебральной перфузии в развитии СКН показана в многочисленных исследованиях [20, 31, 32]. Подчеркивалось также значение исследования ЦВР как раннего диагностического признака развития СКН [20]. В нашем исследовании установлена взаимосвязь состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах с тяжестью СКН, раскрыто диагностическое значение исследования ЦВР для определения риска развития тяжелых СКН при АГ. При этом наиболее неблагоприятным в прогностическом плане, вероятно, является снижение перфузии в СА, обеспечивающих кровоснабжение теменных и височных долей, или сразу в двух сосудистых бассейнах, что подчеркивает буферную роль сосудов ВББ, кровоснабжающих задние отделы таламуса и подкорковые структуры, и ассоциируется с наиболее тяжелыми когнитивными нарушениями.

В свою очередь развитие церебральной перфузионной недостаточности связано с генетически детерминированным показателем скорости пассивного мембранного ионотранспорта, регулирующим перенос различных веществ через клеточные мембраны, процессы преобразования энергии в клетках, скорость апоптоза и процессы ремоделирования и жесткости сосудов. Пристальный интерес к изучению скорости НЛП как маркера активности Na^+/H^+ -обменника *in vitro* объясняется доступностью и надежностью данной методики. Скорость НЛП изучалась многими исследователями в связи с патофизиологическими механизмами различных заболеваний, при которых наблюдаются микрососудистые изменения, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность и повышенная симпатико-адреналовая активность: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиального синдрома Х, метаболического синдрома и кризового течения вегетативной дисфункции [33–40]. Было проведено исследование, посвященное прогнозированию выраженности повреждения головного мозга в зоне ишемии и функционально-неврологических исходов

ишемического инсульта в зависимости от состояния НЛП [41]. Однако состояние ЦВР в ассоциации с НЛП и состоянием когнитивных функций нами было изучено впервые. В нашем исследовании высокие значения НЛП оказались наиболее дезадаптивными, что согласуется с данными литературы. Результаты проспективного исследования подтвердили полученные данные о влиянии на формирование когнитивных нарушений при АГ не только функциональных, но и генетических факторов.

Заключение. Таким образом, наряду с основными факторами риска развития когнитивных нарушений при АГ, такими как локализация и объем ишемического поражения мозгового вещества, уровень АД и продолжительность АГ, возраст, сочетание с нейродегенеративным процессом, имеет значение показатель ЦВР, снижение которого при АГ генетически предопределено и ассоциируется со скоростью НЛП. Состояние ЦВР, отражающее

Таблица 4. Структура когнитивных нарушений (в %) у пациентов с некорригированной АГ исходно и через 5 лет наблюдения и у пациентов, получавших адекватную терапию АГ

	Исходно пациенты с некорригированной АГ	Через 5 лет пациенты с некорригированной АГ	пациенты с корригированной АГ
УКН	57	45	29*
ЛД	24	30	38*
УД	12	14	20*
ТД	7	11	13*

* $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами с некорригированной АГ через 5 лет наблюдения.

функциональные изменения микрососудов, является более ранним признаком надвигающихся СКН, чем структурные изменения вещества мозга, в том числе при сочетании с нейродегенеративным процессом. Определение показателей ЦВР и НЛП у пациентов с АГ поможет прогнозированию риска развития когнитивных нарушений и своевременному назначению дифференцированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1): 27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38-42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38-42. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2411
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):74-9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1): 74-9. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79
- Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):57-64. [Vakhnina NV, Milovanova OV, Grinyuk VV. Neurological disorders in hypertensive patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):57-64. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-57-64
- Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):743-50. doi: 10.1586/14737175.8.5.743.
- Arboix A. Arterial hypertension, cerebrovascular diseases and dementia. *World J Hypertens* 2011;1(1):7-9.
- Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Mar;101(3):181-9.
- de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke*. 2004 May; 35(5):1057-60. Epub 2004 Apr 1.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1531-4.
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-50. Epub 2005 Sep 6.
- Kurata T, Lukic V, Kozuki M, et al. Long-term Effect of Telmisartan on Alzheimer's Amyloid Genesis in SHR-SR After tMCAO. *Transl Stroke Res*. 2015 Apr;6(2):107-15. doi: 10.1007/s12975-013-0321-y. Epub 2014 Jan 17.
- Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4): 938-47. doi: 10.1097/HJH.0000000000000086.
- Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006 May;63(5):686-92.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):699-702.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52.
- Постнов ЮВ, Орлов СН, Будников ЕЮ и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. Кардиология. 2008;48(8):49-58. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov EYu, et al. Violation of energy conversion in the mitochondria of cells with reduced ATP synthesis as a cause of hospital-level rise in systemic arterial pressure. *Kardiologiya*. 2008;48(8):49-58. (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 176 p.]
- Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8-13. [Parfenov V.A. Prevention of Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-159
- Левин ОС. Современные подходы к диагностике и лечению смешанных деменций. Трудный пациент. 2014;5(5):40-6. [Levin OS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia. *Trudnyi patient*. 2014;5(5):40-6. (In Russ.)].
- Гераскина ЛА, Фоныкин АВ, Магомедова АР. Артериальная ригидность и цереброваскулярные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(2): 4-8. [Geraskina LA, Fonyakin AV,

- Magomedova AR. Arterial rigidity and cerebrovascular disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2): 4-8. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2011-140
21. Катунина ЕА. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):62-9. [Katunina EA. The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3): 62-9. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-3-62-69]
22. Пизова НВ. Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2): 93-100. [Pizova NV. Cognitive impairments in some cardiovascular and somatic diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):93-100. (In Russ.).]
23. Житкова ЮВ, Хасанов НР, Гаспарян АА и др. Влияние генетических и функциональных факторов на развитие когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью. *Неврологический вестник*. 2011;XI.III(1):9-13. [Zhitzkova YuV, Khasanov NR, Gasparyan AA, et al. The influence of genetic and functional factors on the development of cognitive impairment in hypertensive patients. *Nevrologicheskii vestnik*. 2011;XI.III(1):9-13. (In Russ.).]
24. Постнов ЮВ, Орлов СН. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. Москва: Медицина; 1987. 190 с. [Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya arterial'naya gipertoniya kak patologiya kletochnykh membrane* [Primary arterial hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow: Meditsina; 1987. 190 p.]
25. Ослопов ВН, Хасанов НР. Эффективность гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионного транспорта. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(4):455-9. [Osloпов VN, Khasanov NR. *Effektivnost' gipotenzivnoi terapii u bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu s razlichnoi skorost'yu transmembrannogo ionnogo transporta* [The effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients with different rate of transmembrane ion transport]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(4):455-9. (In Russ.).]
26. Ослопов ВН. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана. Казань: Мед Док; 2012. 466 с. [Osloпов VN. *Arterial'naya gipertenziya i kletochnaya membrane* [Hypertension and cell membrane]. Kazan': Med Dok; 2012. 466 p.]
27. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, et al. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1980 Apr 3;302(14):772-6.
28. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7): 2031-4.
29. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988 Nov-Dec;29(6):676-81.
30. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborations. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445-53.
31. Гринько ЕВ. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. [Grin'ko EV. Cerebral hemodynamics and cognitive function in patients with dyscirculatory encephalopathy. Autoref. diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008.]
32. Захарова НИ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза у мужчин среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (клинико-лабораторно-инструментальное сопоставление). Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013. [Zakharova NI. Cognitive disorders of vascular etiology in middle-aged men with chronic cerebral ischemia (clinical and laboratory-instrumental mapping). Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2013.]
33. Ослопов ВН, Ослопова ЮВ, Борисов ДВ. Кардиальный синдром X. Патфизиологические механизмы развития и возможность его скрининговой верификации путем изучения активности Na^+-Li^+ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(3):355-61. [Osloпов VN, Osloпова YuV, Borisov DV. Cardiac syndrome X. Pathophysiological mechanisms of development and the possibility of screening verification by examining the activity of Na^+-Li^+ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2013;(3):355-61. (In Russ.).]
34. Житкова ЮВ. Уровень пролактина у больных с вегетативными кризами. Дисс. канд. мед. наук. Казань; 2005. [Zhitzkova YuV. Prolactin levels in patients with vegetative crises. Diss. cand. med. sci. Kazan'; 2005.]
35. Гизязуллова РИ, Садыкова АР, Шамкина АР, Ослопов ВН. Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин климактерического периода с артериальной гипертензией в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита. *Практическая медицина*. 2011;(4):67-71. [Gizyatullova RI, Sadykova AR, Shamkina AR, Osloпов VN. Assessment of cardiovascular risk in menopause women with arterial hypertension in quartiles of speed of the sodium-lithium counter transport in erythrocyte membrane. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;(4):67-71. (In Russ.).]
36. Хазова ЕВ, Булашова ОВ, Ослопов ВН и др. Вариабельность гена ангиотензиногена у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной скоростью Na^+-Li^+ противотранспорта. *Практическая медицина*. 2013;(3):63-7. [Khasova EV, Bulashova OV, Osloпов VN, et al. Variability of angiotensinogen gene in patients with chronic heart failure with different rates of Na^+-Li^+ counter transport. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(3):63-7. (In Russ.).]
37. Хасанов НР, Хан МБ, Ослопов ВН. Дислипидемия и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионотранспорта. *Практическая медицина*. 2011;(4):46-8. [Khasanov NR, Khan MB, Osloпов VN. Dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications in hypertensive patients with different rate of transmembrane iontransport. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;(4):46-8. (In Russ.).]
38. Хасанов НР, Хасанова ДР, Мухутдинова ЭМ и др. Генотипы, ассоциированные с различной скоростью Na^+-Li^+ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(1):7-11. [Khasanov NR, Khasanova DR, Mukhutdinova EM, et al. The genotypes associated with different rates of Na^+-Li^+ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(1):7-11. (In Russ.).]
39. Ослопов ВН, Хасанов НР. Эффективность гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионного транспорта. *Казанский медицинский журнал*. 2010;(4):455-9. [Osloпов VN, Khasanov NR. The effectiveness of antihypertensive therapy in patients with essential hypertension with different rates of transmembrane ion transport. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2010;(4):455-9. (In Russ.).]
40. Хасанов НР, Хан МБ, Ослопов ВН. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных гипертонической болезнью с различной скоростью Na^+-Li^+ противотранспорта в мембране эритроцита. *Казанский медицинский журнал*. 2011;(2):158-60. [Khasanov NR, Khan MB, Osloпов VN. Features of the lipid profile of blood plasma in hypertensive patients with different rate of Na^+-Li^+ counter transport in erythrocyte membrane. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(2):158-60. (In Russ.).]
41. Мухутдинова ЭМ. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Дисс. канд. мед. наук. Казань; 2011. [Mukhutdinova EM. Features of acute ischemic stroke patients with different levels of transmembrane iontransport. Diss. cand. med. sci. Kazan'; 2011.]

Поступила 25.08.2016

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.

Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н.

Кафедра нервных болезней, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Благовещенск, Россия
675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Горького 95

Аффективные нарушения при миастении

Целью исследования являлось изучение эмоциональных особенностей больных миастенией.

Пациенты и методы. Обследовано 52 больных миастенией (11 мужчин и 41 женщина, средний возраст — $50,5 \pm 13,8$ года). Определяли уровень ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности с помощью опросника Спилбергера—Ханина и депрессии по шкале Цунга. Уточняли связь этих показателей с полом, возрастом, длительностью, степенью тяжести миастении по шкале MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), наличием кризов.

Результаты и обсуждение. Для пациентов с миастенией более характерно повышение уровня тревоги, особенно СТ, в сравнении с депрессией. Отмечено повышение показателей в зависимости от возраста, длительности заболевания, его тяжести по шкале MGFA, наличия группы инвалидности. У ряда больных с кризовым течением и высокой степенью тяжести по MGFA выявлены низкие показатели ЛТ, что, возможно, способствует снижению уровня защитных психологических механизмов.

Заключение. Большинство пациентов с миастенией имеют повышенную тревожность. Отсутствие у больных миастенией депрессии либо ее легкая степень выраженности, преобладание тревожности определяют выбор терапии, при этом предпочтение отдается психотерапии.

Ключевые слова: миастения; аффективные нарушения; тревожность; депрессия.

Контакты: Дарья Юрьевна Конькова; fortunka2009@mail.ru

Для ссылки: Конькова ДЮ, Карнаух ВН. Аффективные нарушения при миастении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):21–24.

Affective disorders in myasthenia

Konkova D. Yu., Karnaukh V. N.

*Department of Nervous System Disorders, Psychiatry, and Narcology, Amur State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Russia
95, Gorky St., Blagoveshchensk, Amur Region 675000*

Objective: to study of the emotional features in patients with myasthenia.

Patients and methods. 52 myasthenic patients (11 men and 41 women; mean age, 50.5 ± 13.8 years) were examined. The investigators determined the level of situational and personal anxiety (SA and PA) by the Spielberger-Hanin questionnaire and that of depression by the Zung scale. They clarified the association of these indicators with gender, age, myasthenia duration and severity by the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) scale, and with the presence of crises.

Results and discussion. The patients with myasthenia showed a higher level of SA than those with depression. There was an increase in the indicators depending on age and disease duration and severity according to the MGFA scale, and on the group of disability. A number of patients who were critically ill and had high MGFA scores were noted to have low PA levels, which may contribute to the decreased level of protective psychological mechanisms.

Conclusion. Most myasthenic patients have high levels of anxiety. In these patients, the absence of depression or the presence of its mild form and the prevalence of anxiety determine the choice of therapy with a preference being given to psychotherapy.

Keywords: myasthenia; affective disorders; anxiety; depression.

Contact: Daria Yuryevna Konkova; fortunka2009@mail.ru

For reference: Konkova DYU, Karnaukh VN. Affective disorders in myasthenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):21–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-21-24>

Данные литературы о связи между тяжестью миастении и психологическими особенностями пациента весьма противоречивы. В большинстве исследований указано, что частота депрессии у пациентов с миастенией выше, чем в популяции в целом, а высокая личностная тревожность (ЛТ), возможно, предрасполагает и к самому развитию болезни [1–8]. По другим данным, связь между особенностями течения миастении и уровнем тревожности и депрессии отсутствует [9].

Целью исследования являлось изучение эмоциональных особенностей у больных миастенией.

Пациенты и методы. Обследовано 52 пациента с миастенией: 11 мужчин и 41 женщина (основная группа). На начало 2014 г. длительность заболевания в среднем составляла $22 \pm 2,69$ года (от 1 до 32 лет), а средний возраст больных — $50,5 \pm 13,8$ года. В возрасте до 25 лет было 3 пациента, от 26 до 40 лет — 14, от 41 года до 55 лет — 10, от 56 до 73 лет — 21, старше 74 лет — 1.

Определяли уровень ситуативной тревожности (СТ) и ЛТ с помощью опросника Спилбергера—Ханина и депрессии по шкале Цунга [10, 11]. При интерпретации результатов опросника Спилбергера—Ханина использовали следующую гра-

дацию: до 30 баллов — низкая тревожность, 31–45 баллов — умеренная, ≥ 46 баллов — высокая. При оценке по шкале Цунга результат < 50 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессии, 50–59 баллов — о легкой депрессии, 60–69 баллов — об умеренной, ≥ 70 баллов — о выраженной. У каждого больного устанавливали форму, степень тяжести миастении по шкале MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), учитывали пол, возраст, преобладание слабости в определенной мускулатуре, наличие кризов, длительность заболевания, трудоспособность.

Контрольную группу составили 52 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту (средний возраст — $50,87 \pm 14,7$ года) и полу с больными миастенией.

Статистический анализ результатов проводился в программах Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel.

Результаты. У больных миастенией выявлены изменения в эмоциональной сфере: уровень тревоги и депрессии у них был достоверно выше, чем у здоровых (табл. 1).

Наиболее часто (у 67,3% пациентов) наблюдалось повышение уровня ЛТ, что может указывать на некоторые личностные особенности при миастении. Высокий уровень СТ отмечен у 55,8% пациентов. Умеренный уровень ЛТ и СТ выявлен у 28,8 и 36,5% больных соответственно, а низкий — только у 3,8 и 7,7%. У женщин в отличие от мужчин отмечена тенденция к повышению уровня тревожности ($p > 0,05$).

Уровень депрессии у больных миастенией в сравнении с контрольной группой был выше, тем не менее, ни у одного больного не выявлено высоких показателей по шкале Цунга — средние показатели не достигали нижней границы наличия депрессии (50 баллов). При этом признаки депрессии отсутствовали у всех мужчин и у 73,2% женщин. Соответственно, средний уровень депрессии у мужчин составил $32,9 \pm 1,18$ балла и оказался достоверно ниже, чем у женщин, — $42,4 \pm 2,01$ ($p < 0,01$).

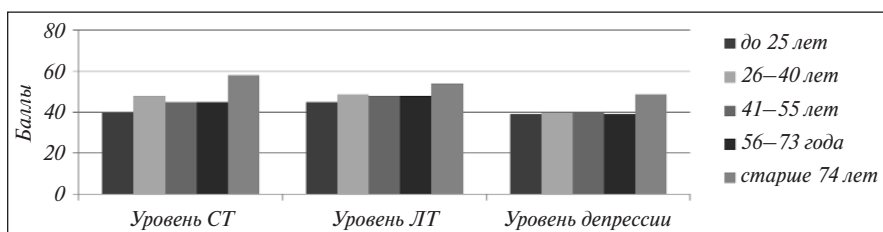
Более высокие показатели тревожности, особенно СТ, и депрессии отмечены у больных старшей возрастной группы (см. рисунок).

Прослеживалась закономерность изменения показателей: их повышение, особенно тревожности, в зависимости от длительности заболевания (табл. 2).

При сравнении показателей тревожности и депрессии у пациентов, продолжающих трудиться, и у утративших трудоспособность выяснено, что при наличии инвалидности регистрировались более высокие значения тревожности и депрессии ($p < 0,05$).

Таблица 1. Показатели тревожности и депрессии у пациентов с миастенией и в контрольной группе

Показатель, баллы	Основная группа	Контрольная группа	p
Уровень СТ	$46,5 \pm 1,4$	$39,8 \pm 1,64$	$< 0,01$
Уровень ЛТ	$48,9 \pm 1,2$	$41,4 \pm 1,63$	$< 0,01$
Уровень депрессии	$40,1 \pm 1,3$	$35,4 \pm 1,55$	$< 0,05$



Показатели тревожности и депрессии у пациентов с миастенией в зависимости от возраста

Таблица 2. Показатели тревожности и депрессии в зависимости от длительности миастении

Показатель, баллы	Длительность заболевания, годы				
	< 5 (n=29)	6–10 (n=7)	11–15 (n=4)	16–20 (n=4)	> 20 (n=8)
Уровень СТ	$45,3 \pm 1,7$	$48,3 \pm 3,15$	$43,8 \pm 1,5$	$50 \pm 4,38$	$51,3 \pm 2,83$
Уровень ЛТ	$46,9 \pm 1,41$	$50 \pm 2,8$	$53,5 \pm 1,5$	$54 \pm 5,61$	$51 \pm 3,4$
Уровень депрессии	$38,3 \pm 1,6$	$41,4 \pm 2,9$	$38 \pm 3,54$	$48,3 \pm 5,14$	$45,2 \pm 4,22$

Таблица 3. Показатели тревожности и депрессии в зависимости от степени тяжести миастении по MGFA

Показатель, баллы	Степень тяжести миастении			
	0–I (n=7)	IIA–IIIB (n=27)	IIIA–IIIV (n=13)	IVA–IVB (n=5)
Уровень СТ	$48,9 \pm 2,0$	$46,5 \pm 1,78$	$47,6 \pm 3,39$	$43 \pm 3,91$
Уровень ЛТ	$47,9 \pm 2,01$	$48,9 \pm 1,87$	$49,9 \pm 2,43$	$43,8 \pm 2,13$
Уровень депрессии	$36,7 \pm 2,7$	$42,3 \pm 1,87$	$38,9 \pm 2,71$	$35,4 \pm 3,37$

Не выявлено достоверных различий показателей тревожности и депрессии у больных с генерализованной и локальной формами миастении. Также не обнаружено достоверной разницы исследуемых показателей у больных с преобладанием слабости в скелетной мускулатуре или краниобулбарного паттерна.

Более четкие различия наблюдались в зависимости от тяжести заболевания (табл. 3). Показатели ЛТ и депрессии были выше по мере утяжеления состояния (с I до IIIB стадии). Уровень СТ оказался более высоким у пациентов с легкой степенью миастении, что можно связать со стрессовой ситуацией в момент начала заболевания и лечения.

Самые низкие показатели отмечены у больных с IV степенью тяжести миастении по MGFA ($p = 0,01$) в сравнении с другими группами.

Достоверных различий по уровню тревожности и депрессии у пациентов без кризов в анамнезе и с кризовым те-

чением заболевания не выявлено, у последних уровень депрессии и ЛТ был даже несколько ниже.

Мы наблюдали пациента 43 лет с генерализованной формой миастении, низким уровнем ЛТ и СТ и неполной компенсацией при терапии глюкокортикоидами, цитостатиками и антихолинэстеразными препаратами. Несмотря на тяжелое кризовое течение заболевания, в двух из восьми случаев криза в качестве провоцирующего фактора выступала самостоятельная отмена препаратов.

Обсуждение. Таким образом, для больных миастенией более характерно повышение уровня тревоги, особенно СТ, чем депрессии [12–15]. Отмечено повышение показателей в зависимости от длительности заболевания, наличия группы инвалидности, степени тяжести миастении по MGFA, возраста и пола пациентов.

Средний уровень депрессии у женщин оказался выше, чем у мужчин. Наши данные согласуются с результатами эпидемиологических исследований депрессии в общей популяции, указывающими на большую ее распространенность среди женщин. Это объясняется не только особенностями биологии (прежде всего, гормональными), но и социально-психологическими ролями, определяющими стрессовую уязвимость женщин, а также менее активным обращением мужчин с депрессивными симптомами за медицинской помощью [12, 16–19].

Более высокие показатели тревожности и депрессии у лиц старшего возраста, вероятно, связаны с изменениями личности и эмоционального фона, переосмыслением ценностей и социальных ролей в пожилом и старческом возрасте, зависимостью от окружающих, наличием сопутствующих заболеваний [20, 21].

Мы обнаружили закономерное повышение показателей по мере увеличения длительности болезни. Это связано в первую очередь с симптомами и обострениями болезни, порой непредсказуемыми, ее прогрессированием, а также необходимостью придерживаться строгого распорядка приема лекарств, ограничением трудоспособности и социальных контактов, неуверенностью в будущем.

Низкие показатели тревожности и депрессии выявлены у больных с IV степенью тяжести миастении по MGFA ($p=0,01$) в сравнении с другими группами, что может быть связано с малым числом таких пациентов. Нельзя исключить и личностные особенности. Тестирование проводилось в стационаре, где пациенты находились в связи с ухудшением состояния или по поводу криза, но уже при стабилизации состояния. Возможно, на момент исследования в психическом статусе присутствовали элементы эйфории как «побочный эффект» борьбы со стрессом во время критического состояния.

Уровень депрессии и ЛТ был даже несколько ниже у пациентов с кризовым течением миастении. Эти данные согласуются с данными о наличии более низких показателей депрессии и ЛТ при тяжелой степени тяжести заболевания с развитием кризов. Возможно, тяжелое, кризовое течение миастении может способствовать срыву адаптивных психических механизмов защиты и снижению приверженности пациентов выполнению рекомендаций врача и соблюдению охранительного режима.

Мы попытались сформулировать основные направления изучения генеза тревожно-депрессивных расстройств при миастении, ее связи с психическим статусом.

Во-первых, отмечается роль стрессового фактора в качестве провоцирующего развитие и обострение заболевания [1–3]. В нашем исследовании именно этот провоцирующий фактор наиболее часто указывали пациенты — в 42,3% случаев. Известно, что стрессовые факторы влияют на все звенья иммунитета. Кроме того, эмоциональному стрессу сопутствуют изменения в регуляции позной тонической активности мышц [22]. Согласно теории Г. Селье, возникающее регулярное мышечное перенапряжение как стрессогенная реакция приводит к истощению, «разрядке», «утрате сил» [23], что при миастении может проявляться ухудшением нервно-мышечной передачи и возникновением патологической мышечной утомляемости, слабости.

Во-вторых, само по себе наличие обострений и кризов, прогрессирование заболевания, снижение трудоспособности и социальной активности являются стрессогенной, психотравмирующей ситуацией, способствующей развитию тревожно-депрессивных расстройств. Важно учитывать также этические и эстетические аспекты. Ведь, помимо слабости в скелетной мускулатуре, ограничивающей физическую активность, у пациентов наблюдаются затруднения при глотании пищи, нарушения мимики, изменение голоса, глазная симптоматика (опущение век, косоглазие). В ряде случаев проявления депрессии в виде астенического синдрома могут расцениваться пациентами как обострение.

В-третьих, существует общность патогенетических механизмов на молекулярном и биохимическом уровнях при миастении и аффективных нарушениях. По данным Н.Н. Петровой и соавт. [3], из трех основных типов депрессии (астеническая, соматизированная и тревожная) у больных миастенией обычно выявлялась последняя. Пограничная психопатологическая симптоматика, в том числе как проявление тревожно-депрессивных расстройств, связана преимущественно с нарушением функционального состояния лимбико-гипоталамо-ретикулярной системы. Известно, что М- и Н-холинорецепторы находятся в разных отделах ЦНС, в том числе в составе лимбической системы. Поэтому генетическое сходство центральных холинорецепторов и холинорецепторов постсинаптической мембраны может объяснять ассоциацию миастении с психопатологическими расстройствами [3].

Также можно предположить, что наличие изначально более высокого уровня ЛТ как отражения относительно стабильной личностной черты, проявляющейся в постоянной склонности к переживаниям тревоги в самых разных ситуациях, может способствовать развитию или более раннему дебюту миастении, о чем свидетельствуют данные и других авторов [4–6].

Отмечено, что у ряда больных с кризовым течением и IV степенью тяжести миастении по MGFA наблюдалась невысокая ЛТ, что, вероятно, способствует снижению уровня защитных психологических механизмов. В этом случае пациенты могут быть недостаточно привержены соблюдению режима приема препаратов, избеганию провоцирующих факторов.

Заключение. Таким образом, большинство пациентов с миастенией имеют повышенную тревожность, что свидетельствует о склонности к восприятию различных ситуаций как угрожающих с соответствующей реакцией тревоги на них. С учетом особенностей психического статуса пациентов

с миастенией важна разработка лечебных мероприятий, способных улучшить их состояние и качество жизни. Отсутствие у больных миастенией депрессии либо ее легкая степень выраженности, преобладание тревожности определяют выбор терапии. При этом фармакотерапия должна быть ориен-

тирована на транквилизирующий эффект. Предпочтение должно отдаваться психотерапии, учитывая в том числе и ограничения в использовании фармакологических препаратов при данном заболевании в связи с их отрицательным влиянием на состояние нервно-мышечной передачи.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антипова ЛН, Миненко ВВ, Шутова ИВ и др. Иммунный статус и психологические особенности больных миастенией. Нейроиммунология. 2004;2(2):7. [Antipova LN, Minenko VV, Shutova IV, et al. Immune status and psychological characteristics of patients with myasthenia gravis. *Neuroimmunologiya*. 2004;2(2):7. (In Russ.)].
2. Григорьева ВН, Руин ВА. Влияние психического напряжения на клинические проявления в течение генерализованной формы миастении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(6):17-26. [Grigor'eva VN, Ruin VA. The effect of mental stress on clinical manifestations for generalized forms of myasthenia gravis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(6):17-26. (In Russ.)].
3. Петрова НН, Чухловина МЛ, Чухловин АА. Аффективные расстройства и качество жизни у больных миастенией. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2005(4):34-7. [Petrova NN, Chukhlovina ML, Chukhlovina AA. Affective disorders and quality of life in patients with myasthenia. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2005(4):34-7. (In Russ.)].
4. Doering S, Henze T, Schussler G. Coping with myasthenia gravis and implications for psychotherapy. *Arch Neurol*. 1993 Jun;50(6):617-20.
5. Mang S, Weiss H, Schalke B. Psychosomatic aspects of myasthenia gravis. A critical review of the literature. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother*. 1993;41(1):69-86.
6. Tennant C, Wilby J, Nicholson GA. Psychological correlates of myasthenia gravis: a brief report. *J Psychosom Res*. 1986;30(5):575-80.
7. Kulaksizoglu IB. Mood and Anxiety Disorders in Patients with Myasthenia Gravis. *CNS Drugs*. 2007;21(6):473-81.
8. Rüegg SJ, Dirnhöfer S, Buitrago-Tellez CH. Life-threatening myasthenia gravis masked by a psychiatric disorder. *Schweizer Archiv Für Neurologie und psychiatrie*. 2007;(4):150-4.
9. Knieling J, Wess H, Faller H, et al. Follow-up of myasthenia gravis. Results of longitudinal study of the significance of psychosocial predictors. *Nervenarzt*. 1998 Feb;69(2):137-44.
10. Дерманова ИБ. Исследование тревожности. В кн.: Спилбергер ЧД. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб; 2002. С. 124-6. [Dermanova IB. Study of anxiety. In: Spilberger ChD. *Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya* [Diagnostics of emotional and moral development]. SPb; 2002. P. 124-6.]
11. Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 Dec;13(6):508-15.
12. Parada P, Oliva M, Lazaro E, et al. Anxiety, Depression and Self-Efficacy in Patients with Myasthenia Gravis. *International Journal of Psychology & Psychological therapy*. 2014;14(1):105-13.
13. Sitek EJ, Bilinska MM, Wiczorek D, Nyka WM. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2009 Feb;30(1):9-14. doi: 10.1007/s10072-008-0001-y. Epub 2009 Jan 16.
14. Ybarra MI, Kummer A, Frota ER, et al. Psychiatric Disorders in myasthenia gravis. *Arg Neuropsiquiatr*. 2011 Apr;69(2A):176-9.
15. Смолин АИ. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов. Дисс. канд. мед. наук. Иркутск; 2015. [Smolin AI. Myasthenia gravis: the variants of clinical course, differential treatment and quality of life of patients. Diss. cand. med. sci. Irkutsk; 2015.]
16. Антохин ЕЮ. Гендерные аспекты психогенных депрессий: особенности клиники, подходы к терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;(2):52-61. [Antokhin EYu. Gender aspects of psychogenic depression: features of clinic, approaches to therapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;(2):52-61. (In Russ.)].
17. Бочкарёва АВ, Холмогорова АБ. Гендерные факторы депрессивных расстройств. Материалы XIV съезда психиатров России. Москва; 2005. 389 с. [Bochkareva AV, Kholmogorova AB. Gender factors of depressive disorders. Materials of XIV Congress of psychiatrists of Russia. Moscow; 2005. 389 p.]
18. Колесников ИА. Невротические депрессивные расстройства и семейное функционирование у беременных женщин (в связи с задачами психотерапии). Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб; 2010. [Kolesnikov IA. Neurotic depressive disorders and family functioning among pregnant women (in connection with tasks of psychotherapy). Autoref. diss. cand. med. sci. SPb; 2010.]
19. Bebbington P, Dunn G, Jenkins R, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry*. 2003 Feb-May;15(1-2):74-83.
20. Краснова ОВ, Лидерс АГ. Психология старости и старения. Хрестоматия. Москва: АКАДЕМА; 2003. 416 с. [Krasnova OV, Liders AG. *Psikhologiya starosti i stareniya. Khrestomatiya* [The psychology of aging. Reader]. Moscow: ACADEMA; 2003. 416 p.]
21. Кондратьева МВ. Подражание в системе поведенческих паттернов взрослого человека. Материалы IV международной научной конференции студентов, аспирантов, молодых ученых «Научный потенциал студенчества в XXI веке». Т.2. Общественные науки. Ставрополь: Сев. Кав. ГТУ; 2010. С. 211-4. [Kondrat'eva MV. Imitation in a system of behavioral patterns of an adult. Proceedings of the IV international scientific conference of students, postgraduates and young scientists «the Scientific potential of students in the XXI century». Vol.2. Social Sciences. Stavropol': Sev. Kav. GTU; 2010. P. 211-4.]
22. Чухловина МЛ, Шабалов НП, Цинзерлинг НВ. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. Педиатрия. 2006;(3):90-4. [Chukhlovina ML, Shabalov NP, Tsinzerling NV. Pathogenesis, clinics and diagnosis of myasthenia gravis in children. *Pediatrics*. 2006;(3):90-4. (In Russ.)].
23. Курпатов АВ, Аверьянов ГГ. Руководство по системной поведенческой психотерапии. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 576 с. [Kurpatov AV, Aver'yanov GG. *Rukovodstvo po sistemnoi povedencheskoi psikhoterapii* [Guide to systemic behavioral psychotherapy]. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. 576 p.]

Поступила 21.08.2016

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.

Золотовская И.А.¹, Давыдкин И.Л.¹, Повереннова И.Е.², Романчук Н.П.³

¹Кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ²кафедра неврологии и нейрохирургии, ³кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

^{1,2,3}443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Цель исследования — изучение влияния антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ).

Пациенты и методы. В исследование включено 93 больных с ФП, перенесших КЭИ. Пациенты разделены на две группы: основную группу, в которой все больные ($n=48$) получали антикоагулянты, и группу сравнения ($n=45$), в которой антикоагулянты были назначены, но пациенты их не принимали. Длительность наблюдения составила $180,5 \pm 5,5$ дня. За это время пациенты дважды посетили врача: первый визит — исходно, второй визит — через 24 нед.

Всем пациентам выполняли объемную сфигмографию. Определяли уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов. Оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, ингибитора тканевого активатора плазминогена I.

Результаты. Все пациенты основной группы и группы сравнения имели высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии. У пациентов обеих групп выявлено изменение всех морфометрических и функциональных параметров сердца. Отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, принимающих антикоагулянты, показатели, отражающие артериальную жесткость, имели статистически значимую положительную динамику. У больных основной группы отмечена значимая корреляция уровня артериального давления с индексом аугментации. Через 6 мес наблюдения у больных основной группы установлена сильная корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и всеми показателями ЭД. Через 24 нед в обеих группах зарегистрировано 12 (12,9%) летальных исходов: 3 (6,25%) в основной группе и 8 (17,8%) в группе сравнения.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; антикоагулянтная терапия; артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция; фибрилляция предсердий; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Контакты: Ирина Александровна Золотовская; zolotovskaya@list.ru

Для ссылки: Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Повереннова ИЕ, Романчук НП. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):25–31.

Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke

Zolotovskaya I.A.¹, Davydkin I.L.¹, Poverennova I.E.², Romanchuk N.P.³

¹Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusiology, ²Department of Neurology and Neurosurgery,

³Department of Normal Physiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

^{1,2,3}89, Chapaevskaya St., Samara 443099

Objective: to investigate the impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction (ED) in patients with atrial fibrillation (AF) after cardioembolic stroke (CES).

Patients and methods. The investigation enrolled 93 patients with AF after CES. The patients were divided into two groups: a study group in which all patients ($n=48$) received anticoagulants and a comparison group ($n=45$) in which the patients did not take anticoagulants, although the latter had been prescribed. The follow-up duration was 180.5 ± 5.5 days. During this time the patients visited their doctors twice: the first visit was at baseline, the second one was after 24 weeks.

All the patients underwent three-dimensional sphygmography. The levels of glucose, creatinine, total cholesterol, high-density lipoproteins, and triglycerides were determined. The markers of endothelial function, such as von Willebrand factor, plasminogen, antithrombin III, and tissue plasminogen activator inhibitor-1, were estimated.

Results. All the patients in the study and comparison groups had a higher comorbidity index of obvious somatic pathology. The patients from both groups showed changes in all cardiac morphometric and functional parameters. It was noted that after 6 months of a follow-up, there was

a statistically significant positive trend in the indicators of arterial stiffness in the patients taking anticoagulants. The study group showed a significant correlation of blood pressure with the argumentation index. The 6-month follow-up revealed a strong correlation between the cardio-ankle vascular index and all the indicators of ED in the study group. After 24 weeks, in both groups there were 12 (12.9%) deaths: 3 (6.25%) and 8 (17.8%) in the study and comparison groups, respectively.

Conclusion. The findings suggest that in patients with AF after CES, the indicators of arterial stiffness and endothelial function tend to improve during anticoagulant therapy.

Keywords: cardioembolic stroke; anticoagulant therapy; arterial stiffness, endothelial dysfunction; atrial fibrillation; cardio-ankle vascular index.

Contact: Irina Aleksandrovna Zolotovskaya; zolotovskay@list.ru

For reference: Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Poverennova IE, Romanchuk NP. Impact of anticoagulant therapy on the indicators of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):25–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-25-31>

Фибрилляция предсердий (ФП) находится в фокусе внимания многих специалистов — кардиологов, кардиохирургов, терапевтов, неврологов, реаниматологов. ФП — наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, которая имеет самую сильную ассоциацию с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и смертностью во все более стареющей популяции. Опубликованные в 1998 г. результаты исследования популяционных прогнозов в отношении риска ФП актуальны и сегодня [1]. В российских национальных рекомендациях (2012) по ведению пациентов с ФП¹ отражены лечебные мероприятия, которые необходимо проводить для снижения риска возникновения тромбоэмболических осложнений, приводящих к ОНМК. В этих рекомендациях четко указано, что антикоагулянтная терапия позволяет уменьшить число случаев инсульта. Эти данные основаны на результатах многочисленных рандомизированных исследований [2–4]. Крайне высокая смертность у пациентов с ФП, перенесших инсульт, делает необходимым предупреждение развития повторных тромбоэмболических осложнений. При этом важное значение приобретает изучение влияния антикоагулянтов на патофизиологические нарушения, сопровождающие ремоделирование сердечно-сосудистой системы и изменения сосудистой стенки, в условиях прогрессирующей эндотелиальной дисфункции (ЭД). В ряде исследований показано, что структурные и функциональные изменения в артериях могут играть важную роль в патогенезе ФП, поддерживать ее патологический паттерн и способствовать развитию тромбоэмболических осложнений [5–7]. Сосудистая стенка является предметом изучения физиологов, патофизиологов, клиницистов, так как морфологические изменения в эндотелии — ключевой и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), а также сахарный диабет (СД) и атеросклероз [8]. Однако в литературе мы не обнаружили данных о связи между параметрами артериальной жесткости и ЭД у пациентов с ФП, перенесших инсульт. Известно, что прогноз у пациентов с ФП зависит и от медикаментозной терапии, включающей антикоагулянты.

Цель исследования — изучение влияния антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и ЭД у больных с ФП, перенесших инсульт, в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы. В когортное проспективное исследование методом случайной выборки последовательно включали пациентов с ФП, перенесших КЭИ и выписанных под амбулаторное наблюдение из сосудистых центров Самары (по данным медицинских карт стационарного больного, форма №033/у) в период с 01.01 по 31.06 2015 г. Всего проанализированы данные 576 больных, 93 из которых в соответствии с дизайном исследования отвечали *критериям включения*: наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП неклапанного генеза; верифицированный диагноз КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 12 нед; оценка неврологического статуса на момент выписки из стационара ≤10 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); возраст 55 лет и старше; наличие в выписках из медицинской карты стационарного больного рекомендаций по приему антикоагулянтов; добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критериями исключения были: заболевания щитовидной железы, наличие онкологического заболевания в анамнезе, постоянная форма ФП, а также прием антикоагулянтов в анамнезе (до наступления тромбоэмболического события).

Больные были разделены на две группы. Пациенты основной группы (n=48) получали новые пероральные антикоагулянты (ПОАК): дабигатран — 15 (31,25%) больных, апиксабан — 22 (45,8%), ривароксабан — 11 (22,9%). Больные группы сравнения (n=45) не принимали ПОАК с момента выписки из стационара после инсульта. Все пациенты получали гипотензивную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, диуретики, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (БРА), бета-блокаторы, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. В соответствии с протоколом исследователи не изменяли схемы медикаментозной терапии, которую пациенты получали амбулаторно по назначению лечащего врача (участковый терапевт, и/или кардиолог, и/или невролог). Все пациенты были извещены, что в любой момент могут выйти из исследования.

Длительность наблюдения составила 180,5±5,5 дня, за это время пациенты наносили два визита врачу — первый исходно и второй через 24 нед. Инструментальные исследования проводили в Гериатрическом центре Самарской клинической гериатрической больницы в период, когда у больных регистрировался синусовый ритм. При первом и на втором визитах пациентам выполняли объемную

¹Доступно по ссылке: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=45)	p
Возраст, годы	72 [66,0; 76,0]	69 [63,0; 74,50]	0,895
Мужской пол, n (%)	14 (31,25)	13 (28,9)	0,953
Индекс массы тела, кг/м ²	26,36±0,2	25,84±0,4	0,649
Общий ХС, ммоль/л	5,9±0,8	6,1±1,5	0,964
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,2±0,3	0,834
ТГ, ммоль/л	2,2±0,3	2,3±0,5	0,955
Глюкоза, ммоль/л	7,2±1,9	6,9±1,5	0,636
СКФ, мл/мин/1,73м ²	61,2±5,9	63,8±6,1	0,712
ФП, n (%): пароксизмальная персистирующая	10 (20,8) 38 (79,2)	9 (20,0) 36 (80,0)	0,774 0,638
Длительность ФП, n (%): <1 года 1–5 лет >5 лет	20 (41,6) 15 (31,3) 13 (27,1)	19 (42,2) 15 (33,3) 11 (24,5)	0,795 0,999 0,836
АГ, n (%)	48 (100)	45 (100)	0,999
Шкала HAS-BLED, баллы	2,9	3,0	0,852
Шкала NIHSS, баллы (M±SD)	8,2±0,5	7,9±0,9	0,744
СД, n (%)	17 (35,4)	15 (33,3)	0,633
ХБП, n (%)	12 (26,6)	10 (22,2)	0,715
Стенокардия напряжения, n (%): I ФК II ФК III ФК	7 (14,6) 18 (37,5) 5 (10,4)	8 (17,8) 15 (33,3) 4 (8,9)	0,832 0,627 0,729
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	7 (14,6)	6 (13,3)	0,842

Примечание. p<0,05 при сравнении групп (здесь и в табл. 2). HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс.

сфигмографию на аппарате VaSera-1000. Анализировали следующие параметры: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) на правой (RB) и левой (LB) руке, правой (RA) и левой (LA) ноге; скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между предплечьем и правой лодыжкой (R-PWV) и предплечьем и левой лодыжкой (L-PWV); индекс аугментации (AI), AI-R – показатель, получаемый при регистрации пульсовой волны на плечевой артерии (справа); лодыжечно-плечевой индекс справа/слева (R/L-ABI); R-ABI – отношение САД на правой голени к среднему АД на плечах; L-ABI – отношение САД на левой голени к среднему АД на плечах; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI). Все показатели рассчитывались автоматически. Методика измерения показателей соответствовала рекомендациям, приведенным в инструкции к аппарату VaSera-1000.

Для оценки морфометрических характеристик сердца в начале исследования использовали эхокардиографический сканер Vivid 7 (General Electric, США). Определяли следующие параметры эхокардиографии (ЭхоКГ): фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), объем левого предсердия (V ЛП), переднезадний размер левого предсердия (ПЗР ЛП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ).

Проводили тканевую доплерографию (ТД) в импульсно-волновом режиме по стандартной методике из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца, определяли следующие показатели: время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (DT); отношение скоростей трансмитральных диастолических потоков (Е/А) как отношение максимальной скорости раннедиастолического потока (Е) к потоку, обусловленному систолой предсердий (А); систолическую скорость движения стенки левого желудочка (SvЛЖ), раннедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛЖ (EvЛЖ); позднедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛЖ (AvЛЖ); раннедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛП (EvЛП); позднедиастолическая скорость движения боковой стенки ЛП (AvЛП).

Исходно биохимическое исследование крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Япония), определяли следующие параметры: уровень глюкозы, креатинина,

общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); триглицеридов (ТГ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CRD-EPI). При первом и повторном визитах у всех пациентов оценивали маркеры, отражающие функцию эндотелия: уровень фактора Виллебранда оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания), показателе ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (PAI1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США), содержание антитромбина III (АТIII) и плазминогена – с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза AC-4 (Helena, Великобритания). Венозную кровь для исследования брали по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале меж-

ду 7.30 и 9.30 ч с помощью силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

Результаты обработаны с использованием стандартных пакетов прикладных программ Correspondence Analysis Statistica 6.0 for Windows для статистического анализа. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки с оценкой различий по t-критерию Стьюдента. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерий Стьюдента). Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили — Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Осуществляли однофакторный корреляционный (в том числе непараметрический) и регрессионный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты. При сравнении основных демографических показателей в двух группах больных достоверной разницы не установлено (табл. 1). АГ имела у 100% пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. У большинства пациентов в обеих группах длительность ФП составляла от 1 года до 5 лет, имела персистирующая форма ФП. У всех пациентов основной группы и группы сравнения выявлен высокий индекс коморбидности выраженной соматической патологии, особенно СД, являющегося независимым фактором риска развития ЭД и изменений жесткости сосудистой стенки, что становится наиболее значимым на фоне АГ. Зарегистрирован также высокий удельный вес ХБП в структуре сопутствующей патологии. Именно коморбидность определяла тяжесть состояния пациентов и прогностически неблагоприятное течение заболевания в обеих группах.

Результаты ЭхоКГ (табл. 2) демонстрируют, что на момент начала исследования у пациентов двух групп были изменены все морфометрические и функциональные параметры сердца. Особого внимания заслуживает увеличение размеров ЛП и ЛЖ, а также показателя DT с уменьшением значения E/A , что свидетельствует о выраженных процессах ремоделирования как желудочков, так и предсердий. Исходно у пациентов обеих групп оценены показатели, отражающие параметры артериальной жесткости (табл. 3). При анализе полученных данных отмечено, что через 6 мес наблюдения у пациентов, получающих антикоагулянтную те-

Таблица 2.

Показатели ЭхоКГ у пациентов основной группы и группы сравнения на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=45)	p
ФВ ЛЖ, %	49 [46; 61]	50 [47; 62]	0,854
V ЛП, см ³	53,9 [46; 59]	51,4 [43; 55]	0,689
ИММ ЛЖ, г/м ²	131 [107; 135]	130 [109; 134]	0,711
ТЗС ЛЖ, мм	10 [10; 12]	10 [9; 11]	0,999
ТМЖП, мм	10 [10; 12]	10 [10; 11]	0,999
ПЗР ЛП, мм	43 [39; 45]	43 [40; 44]	0,999
E/A , отн. ед	1,31 [0,95; 1,35]	1,29 [0,97; 1,28]	0,823
DT ЛЖ, мс	234 [214; 255]	232 [211; 250]	0,956
Sv ЛЖ, см/с	5,28 [5,24; 6,56]	5,28 [5,24; 6,56]	0,999
Ev ЛЖ, см/с	6,72 [6,32; 7,48]	5,91 [5,33; 6,15]	0,675
Av ЛЖ, см/с	7,03 [5,64; 7,85]	6,81 [6,97; 7,02]	0,834
Ev ЛП, см/с	5,88 [5,09; 6,67]	6,24 [5,33; 7,16]	0,817
Av ЛП, см/с	5,01 [4,12; 5,36]	5,47 [5,14; 6,12]	0,725

рапию, показатели артериальной жесткости имели статистически значимую положительную динамику: R-PWV ($p_{v1-v2}=0,0012$), L-PWV ($p_{v1-v2}=0,0018$), AI-R ($p_{v1-v2}=0,0035$), CAVI ($p_{v1-v2}=0,0011$). В группе сравнения в эти сроки данные показатели не изменились, исключение составил только CAVI. Отмечено статистически значимое возрастание CAVI к моменту окончания наблюдения ($p_{v1-v2}=0,027$).

При оценке АД в сосудистых бассейнах верхних и нижних конечностей получены следующие данные: на момент первого визита все показатели АД в обеих группах статистически не различались ($p > 0,05$). В 1-й группе через 6 мес наблюдения отмечено статистически значимое снижение следующих параметров (в мм рт. ст.): САД RB ($p_{v1-v2}=0,015$), САД LB ($p_{v1-v2}=0,023$), ДАД RB ($p_{v1-v2}=0,028$), ДАД LB ($p_{v1-v2}=0,019$), САД RA ($p_{v1-v2}=0,024$), САД LA ($p_{v1-v2}=0,016$), ДАД RA ($p_{v1-v2}=0,004$), ДАД LA ($p_{v1-v2}=0,022$). Во 2-й группе статистически значимых различий в уровне АД на момент окончания исследования в сравнении с исходными значениями не выявлено. У больных основной группы ко второму визиту имела значимая корреляция уровня АД (в мм рт. ст.) с AI-R: САД RB ($r=0,44$; $p=0,011$); САД LB ($r=0,46$; $p=0,021$); ДАД RB ($r=0,41$; $p=0,018$); ДАД LB ($r=0,39$; $p=0,037$); САД RA ($r=0,37$; $p=0,035$); САД LA ($r=0,47$; $p=0,011$); ДАД RA ($r=0,39$; $p=0,025$); ДАД LA ($r=0,42$; $p=0,028$).

Исходно во всех группах оценены показатели, отражающие функцию эндотелия (табл. 4). У пациентов основной группы за время наблюдения выявлено отчетливое статистически значимое улучшение всех маркеров ЭД в отличие от больных группы сравнения, у которых эти показатели статистически значимо не изменились. Через 6 мес наблюдения в основной группе отмечена сильная корреляция между CAVI и следующими показателями ЭД: фактором Вил-

Таблица 3. Показатели объемной сфигмографии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	V1 (n=48)	V2 (n=45)	V1 (n=45)	V2 (n=37)
САД на руках, мм рт. ст.:				
RB	149,9±7,4	145,3±5,6*	150,1±6,9	149,8±4,2
LB	151,7±5,8	147,1±5,1*	152,2±8,2	151,6±5,3
ДАД на руках, мм рт. ст.:				
RB	95,7±7,1	92,1±6,9*	95,2±5,9	94,2±5,1
LB	96,8±6,5	93,4±4,6*	95,7±7,5	95,1±4,4
САД на ногах, мм рт. ст.:				
RA	163,5±8,8	158,2±6,7*	164,5±4,3	163,8±7,2
LA	160,9±9,7	155,8±7,2*	161,3±7,2	159,5±6,5
ДАД на ногах, мм рт. ст.:				
RA	90,6±8,5	87,4±4,9*	90,1±6,4	90,4±5,8
LA	89,55,1	85,7±5,8*	88,7±5,9	88,75,7
R-ABI	1,09±0,08	1,08±0,01	1,06±0,08	1,04±0,09
L-ABI	1,05±0,12	1,09±0,11	1,1±0,13	1,08±0,11
R-PWV, м/с	17,05±1,24	15,1±1,18*	16,8±1,84	17,3±2,13
L-PWV, м/с	17,3±1,65	15,03±1,27*	17,1±2,12	17,9±2,24
AI-R	1,03±0,19	0,74±0,13*	1,05±0,18	1,09±0,06
CAVI	8,6±0,3	7,5±0,45*	8,4±0,2	8,6±0,7

Примечание. Здесь и в табл. 4: V1 и V2 — первый и второй (через 24 нед) визиты больного к врачу; $p < 0,05$ при сравнении групп.

Таблица 4. Динамика лабораторных маркеров ЭД у пациентов основной группы и группы сравнения на момент первого и повторного визитов

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	V1 (n=48)	V2 (n=45)	V1 (n=45)	V2 (n=37)
Фактор Виллебранда, %	158,41±37,55	141,02±36,43* $p=0,014$	159,03±38,16	160,14±38,11
Плазминоген, %	84,95±33,46	98,71±21,18* $p=0,021$	85,21±25,34	84,11±22,33
РАИ1, нг/мл	106,48±26,15	94,36±29,37* $p=0,018$	107,61±30,14	106,25±31,84
АТП3, %	82,33±11,09	93,48±11,55* $p=0,022$	84,01±9,07	84,92±11,28*

лебранда ($r=0,51$; $p=0,0018$), уровнем плазминогена ($r=0,48$; $p=0,0031$), РАИ1 ($r=0,49$; $p=0,0025$) и АТП3 ($r=0,40$; $p=0,0034$).

К концу исследования (через 24 нед) в обеих группах зарегистрировано 12 (12,9%) летальных исходов, средний возраст умерших составил $70,9 \pm 2,59$ года. В основной группе умерли 3 (6,25%) пациента, у 2 из них причина смерти подтверждена при патологоанатомическом вскрытии и верифицирована как повторный КЭИ, у 1 смерть констатирована на дому и расценена как внезапная. В группе сравнения умерли 8 (17,8%) пациентов: в 4 случаях причина смерти верифицирована при патологоанатомическом вскрытии как КЭИ, в 2 случаях — как инфаркт миокарда, еще в 2 (на

дому) — как внезапная. Таким образом, через 24 нед после начала исследования в основной группе были живы 93,75% пациентов, тогда как в группе сравнения — 82,2%.

Обсуждение. Методика оценки артериальной жесткости с помощью аппарата VaSera-1000 проста удобна и информативна как при проведении клинических исследований, так и при использовании в условиях реальной клинической практики благодаря ее неинвазивности и автоматической регистрации всех параметров. В исследованиях часто оценивается прогностический маркер ABI. Хотя ABI значимо коррелирует с показателями АД в момент исследования и относится к суррогатным параметрам артериальной жесткости, в нашей работе он представлял несомненный интерес, поскольку что пациенты имели высокую коморбидность, включая степень выраженности атеросклероза. J. Gronewold и соавт. [9] отмечают, что ABI является объективным показателем, отражающим популяционные риски развития фатального и нефатального ишемического инсульта. Увеличение ABI указывает на прогрессирование артериальной жесткости с высоким риском развития повреждения сосудов головного мозга [10, 11]. N. Saji и соавт. [12] выявили тесную корреляцию между показателями артериальной жесткости и риском развития инсульта у пациентов с патологией почек, что связано с единым механизмом повреждения сосудов мелкого калибра. На момент окончания нашего исследования не отмечено изменения данного параметра в обеих группах, при этом у больных основной группы отсутствовала корреляция ABI с приемом антикоагулянтов, а у пациентов группы сравнения — с показателями ЭД ($p > 0,05$). По результатам 26-месячного наблюдения за пациентами с ФП

S.C. Chen и соавт. [13] установили, что СРПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в проведенном многомерном анализе для данной категории больных. Также авторы пришли к выводу, что добавление этого показателя в модель Кокс, включающую стандартные клинические, биохимические и ЭхоКГ-параметры, позволяет более точно прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако в клинических исследованиях у пациентов с коморбидностью достаточно сложно объективизировать параметры жесткости сосудистой стенки, так как принимаемые препараты, в первую очередь иАПФ, БРА, бета-блокаторы, существенным образом влияют на эти параметры. И даже период «отмывки» не

гарантирует от искажения результатов. Наиболее достоверным показателем является CAVI, отражающий сосудистую жесткость и независимый от АД [14]. Измерение CAVI позволяет достоверно оценить артериальную жесткость у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, с ФП, перенесших ОНМК. Воспроизводимость измерений очень высокая, исследование может быть легко выполнено в любых клинических условиях. Это особенно актуально для пациентов с нестабильным профилем АД и длительной АГ. Кроме того, CAVI является независимым маркером, характеризующим истинную артериальную жесткость сосудов мелкого калибра, которые максимально подвержены патофизиологическим изменениям [15]. В ряде исследований продемонстрирована связь между артериальной жесткостью и повреждением мелких сосудов головного мозга, сетчатки, почек, при этом прослеживается общий механизм повреждения перфорантных артерий. Этот механизм F. Fazekas и соавт. [16] обозначили как «эффект гидравлического удара», когда патофизиологические изменения в сосудах этих органов приводят к утолщению, гиалинозу и фиброзу стенки, при этом возникающие артериальные пульсации инициируют гемодинамический гидроудар с вторичным воздействием на окружающие ткани. Мы считаем, что в условиях нестабильной гемодинамики при ФП, особенно в период возникновения пароксизмов, наблюдаются дополнительные колебания сосудистой стенки на уровне мелких сосудов, которые не успевают адекватно «отреагировать», что вызывает вторичное повышение систолического давления в аорте и дальнейшее нарушение перераспределения крови в паренхиме органов и тканей, в первую очередь в головном мозге и почках. Увеличение артериальной жесткости сопровождается дополнительной нагрузкой на мелкие церебральные и почечные сосуды; артериальная жесткость напрямую связана с атеросклеротическими процессами [17, 18].

Данные, полученные нами в начале исследования, свидетельствовали о статистически значимом увеличении CAVI в двух группах больных по сравнению с нормой для соответствующего возраста. Однако мы не ожидали столь существенной разницы результатов у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 мес наблюдения. Наше исследование показало значимые различия между показате-

лями CAVI в двух группах больных как параметра, не зависящего от уровня АД в момент регистрации и отражающего истинную жесткость стенки сосудов. При анализе CAVI мы ориентировались на работы, в которых представлены данные обследований выборки из отечественной популяции [19]. В настоящее исследование были включены «тяжелые» пациенты, что, безусловно, делало их заведомо «компрометированными» по выраженности артериальной жесткости. Тем не менее отмечены статистически значимое снижение CAVI у пациентов, принимавших антикоагулянты, и его достоверная корреляция с показателями ЭД.

В данное исследование вошли пациенты, у которых в выписках имелись рекомендации по приему ПОАК. К сожалению, в условиях реальной клинической практики таких пациентов крайне мало из-за низкой приверженности антикоагулянтной терапии [20, 21]. Невыполнение врачебных рекомендаций пациентами с ФП оказывает существенное влияние на качество и прогноз их жизни. Выживаемость больных основной группы, получавших в непрерывном режиме ПОАК, оказалась значительно выше, чем у пациентов группы сравнения. Отмеченное в основной группе снижение смертности за короткий период исследования (всего 24 нед) свидетельствует о чрезвычайной важности контроля антикоагулянтной терапии, в частности ее возможного влияния на параметры артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной и (или) персистирующей формой ФП на фоне перенесенного тромбоэмболического события.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели артериальной жесткости и функции эндотелия у пациентов с ФП, перенесших инсульт, имеют тенденцию к улучшению на фоне антикоагулянтной терапии.

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений: небольшая выборка, открытый дизайн, что не позволяет полностью исключить влияние сопутствующих факторов и сформулировать популяционные выводы. Тем не менее мы полагаем, что полученные данные будут полезны при проведении более углубленных исследований влияния антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших КЭИ, на показатели артериальной жесткости и функцию эндотелия, в том числе с рассмотрением плейотропных эффектов ПОАК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378.
3. Manesh R, Patel D, Kenneth W, et al. And the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
5. Chen LY, Foo DC, Wong RC, et al. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):3132-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.034. Epub 2013 Apr 25.
6. Larstorp AC, Ariansen I, Gjesdal K, et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):347-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195032. Epub 2012 Jul 2.
7. Proietti M, Calvieri C, Malatino L, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and non valvular atrial fibrillation type. *Atherosclerosis.* 2015 Feb;238(2):350-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.022. Epub 2014 Dec 20.
8. Бовевич СБ, Войнов ВА. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2012. 208 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachei* [Molecular mechanisms in human pathology: a Guide for physicians]. Moscow: MIA; 2012. 208 p.]

9. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Recall Study Investigative Group: Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):545-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.044. Epub 2014 Jan 29.
10. Gutierrez J, Marshall RS, Lazar RM. Indirect measures of arterial stiffness and cognitive performance in individuals without traditional vascular risk factors or disease. *JAMA Neurol*. 2015 Mar;72(3):309-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3873.
11. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res*. 2015 May;38(5):323-8. doi: 10.1038/hr.2015.8. Epub 2015 Feb 26.
12. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Deep cerebral microbleeds and chronic kidney disease in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Nov;24(11):2572-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.010. Epub 2015 Aug 29.
13. Chen SC, Lee WH, Hsu PC, et al. Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity With Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *Am J Hypertens*. 2016 Mar;29(3):348-56. doi: 10.1093/ajh/hpv124. Epub 2015 Aug 13.
14. Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101-7.
15. Saji N, Sato T, Sakuta K, et al. Chronic kidney disease is an independent predictor of adverse clinical outcomes in patients with recent small subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014 Aug 1;4(2):174-81. doi: 10.1159/000365565. eCollection 2014.
16. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Sep-Oct;12(5):915-21.
17. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: The Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):491-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.021. Epub 2013 Apr 1.
18. Wen W, Luo R, Tang X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):147-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.089. Epub 2014 Nov 29.
19. Милиагин ВА, Милиагина ИВ, Пурьгина МА и др. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500. Методические рекомендации. Смоленск; 2014. 30 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Purygina MA, et al. *Metod ob'emnoi sfigmografii na apparate VaSera VS-1500. Metodicheskie rekomendatsii* [The method of volumetric sphygmography on the device VaSera VS-1500. Guidelines]. Smolensk; 2014. 30 p.]
20. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Дупляков ДВ. Эффективность терапевтической программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт в режиме реального анализа данных. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;(2):40-6. [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. The efficiency of therapeutic training of patients with atrial fibrillation who have had a stroke in real data analysis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016;(2):40-6. (In Russ.)].
21. Давыдкин ИЛ, Золотовская ИА. Возможности снижения риска повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):87-93. [Davydkin IL, Zolotovskaya IA. The possibility of reducing the risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;(6):87-93. (In Russ.)].

Поступила 26.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование не преследовало цель оценить клиническое превосходство, какого либо конкретного лекарственного средства. В случае возникновения спорных вопросов авторы готовы представить протокол исследования и первичную документацию в полном объеме. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Вахнина Н.В., Милованова О.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция

Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) могут быть вызваны как поражением головного мозга, так и сочетанными заболеваниями. Выяснение причин неврологических расстройств и их эффективное лечение способствуют повышению приверженности пациентов с АГ длительной антигипертензивной терапии, что приводит к нормализации артериального давления (АД) и снижению риска церебральных осложнений.

Цель исследования — изучение причин неврологических расстройств у пациентов с АГ и эффективности их коррекции с использованием в комбинированной терапии новой диспергируемой формы винпоцетина (Кавинтон® Комфорте).

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов (20% мужчин и 80% женщин, средний возраст — $63 \pm 12,3$ года) с неврологическими жалобами на фоне АГ. Всем пациентам был установлен диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия головного мозга» на основании наличия у них сосудистых когнитивных нарушений. При обследовании пациентов выяснено, что неврологические жалобы были обусловлены преимущественно сочетанными заболеваниями: мигрень (12% случаев), головная боль напряжения (66%), сочетание хронической головной боли напряжения и мигрени (4%).

Результаты и обсуждение. Эффективное лечение сопутствующих заболеваний в сочетании с антигипертензивной терапией способствовало нормализации АД и регрессу жалоб. Наиболее выраженный эффект отмечен у 40 пациентов, у которых в комплексной терапии использован Кавинтон® Комфорте по 10 мг 3 раза в сутки.

Заключение. Под влиянием терапии наблюдалось уменьшение выраженности как симптомов цереброваскулярного заболевания (сосудистые когнитивные расстройства), так и коморбидных неврологических нарушений (головная боль, головокружение и др.).

Ключевые слова: артериальная гипертензия; дисциркуляторная энцефалопатия; винпоцетин.

Контакты: Наталья Васильевна Вахнина; nvakhnina71@mail.ru

Для ссылки: Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):32–37.

Neurological disorders in patients with hypertension and their correction

Vakhnina N.V., Milovanova O.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Neurological disorders in hypertensive patients can be caused by both brain injury and concomitant diseases. The elucidation of the causes of neurological disorders and their effective treatment contribute to hypertensive patients' better adherence to long-term antihypertensive therapy, which normalizes blood pressure (BP) and reduces the risk of cerebral complications.

Objective: to study of the causes of neurological disorders in hypertensive patients and the efficiency of their correction using a new dispersible vinpocetine formulation (Cavinton® Comforte) in combined therapy.

Patients and methods. A total of 80 patients (men (20%) and women (80%); mean age 63 ± 12.3 years) with neurological complaints in the presence of hypertension were examined. All the patients were diagnosed with dyscirculatory encephalopathy or chronic brain ischemia, whether they had vascular cognitive impairment. The examination of patients revealed that the neurological complaints were mainly due to concomitant diseases, such as migraine (12%), tension-type headache (66%), and the latter concurrent with migraine (4%).

Results and discussion. The effective treatment of concomitant diseases in combination with antihypertensive therapy contributed to normalization of BP and regression of complaints. The most pronounced effect was noted in 40 patients whose combination therapy included Vinpocetine (Cavinton® Comforte) 10 mg thrice daily.

Conclusion. The therapy resulted in the less severity of both the symptoms of cerebrovascular disease (vascular cognitive impairment) and comorbid neurological disorders (headache, dizziness, etc.).

Keywords: hypertension; dyscirculatory encephalopathy; vinpocetine.

Contact: Natalia Vasilyevna Vakhnina; nvakhnina71@mail.ru

For reference: Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):32–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-32-37>

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний у лиц старшего возраста. Только в России ей страдает более 42 млн человек, или 40,8% населения [1]. Повышение артериального давления (АД) негативно сказывается на состоянии многих органов и систем. Головной мозг — один из основных органов-мишеней АГ. В основе патогенеза церебральных осложнений АГ лежат изменения структуры сосудов головного мозга в виде гипертрофии и ремоделирования сосудистой стенки, что способствует развитию атеросклероза и липогиалиноза [2]. Длительно сохраняющаяся АГ приводит к морфологическим изменениям церебральных сосудов, что предрасполагает к развитию как острых (ишемический, геморрагический инсульт), так и хронических нарушений мозгового кровообращения [3–17].

Церебральные расстройства у больных АГ весьма разнообразны и включают в себя двигательные, когнитивные, эмоциональные и психосенсорные нарушения, которые могут приводить к социально-бытовой дезадаптации. Неврологические расстройства у пациентов с АГ могут быть вызваны поражением головного мозга, а также сочетанными заболеваниями. Снижение когнитивных функций на фоне АГ наиболее часто связано с поражением головного мозга вследствие церебральной микроангиопатии или присоединяющегося дегенеративного заболевания (болезнь Альцгеймера), которые во многих случаях сочетаются.

Лечение неврологических расстройств у пациентов с АГ направлено прежде всего на коррекцию базисного сосудистого заболевания. Используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Рекомендуются отказ от курения, злоупотребления алкоголем, увеличение двигательной активности, рациональное питание. Первостепенное значение имеет адекватная антигипертензивная терапия препаратами из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, блокаторов кальциевых каналов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов.

Лечение когнитивных нарушений у пациентов с АГ остается дискуссионным на стадии умеренных расстройств. Неврологи стран Западной Европы и США ведущее значение придают лекарственной и нелекарственной коррекции факторов риска и нормализации АД. В нашей стране широко используются различные вазоактивные и метаболические средства. Среди них особого внимания заслуживает винпоцетин.

Эффективность винпоцетина была неоднократно подтверждена в широкомасштабных исследованиях. По результатам программы «КАЛИПСО» терапия винпоцетином (Кавинтон) способствует уменьшению выраженности таких неврологических симптомов, как головная боль, головокружение, шум в ушах у пациентов с АГ, а также достоверно улучшает настроение и память. У пациентов после перенесенного ишемического инсульта в программе «СОКОЛ» использование кавинтона по сравнению с группой контроля в большей степени способствовало регрессу речевых, двигательных и мнестических расстройств. В скрининг-программе «ГЛОБУС» продемонстрировано значительное уменьшение жалоб на системное и несистемное головокружение, шум в ушах, головную боль при монотерапии Кавинтоном [18–20].

Цель исследования — изучение причин неврологических расстройств у пациентов с АГ и эффективности их коррекции при использовании в комбинированной тера-

пии новой диспергируемой формы винпоцетина (Кавинтон® Комфорте).

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие пациенты с АГ и неврологическими расстройствами с ранее установленным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия головного мозга». **Критериями включения** были возраст от 45 до 80 лет, наличие диагноза хронической сосудистой мозговой недостаточности (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, гипертоническая энцефалопатия или иная синонимичная диагностическая формулировка), наличие изменений в неврологическом статусе на фоне АГ.

Критерии исключения: перенесенный инсульт в течение 1 года до включения в исследование, тяжелые формы ишемической болезни сердца (ИБС), а также терапия другими вазотропными и нейрометаболическими препаратами на протяжении последнего месяца.

В ходе исследования собирали подробный анамнез заболевания, жизни, проводили неврологический и невроортопедический осмотр (объем движений, суставная дисфункция, мышечный тонус, наличие миофасциального синдрома), нейровестибулярное обследование. Использовали инструментальные методы исследования: суточное мониторирование АД, дуплексное сканирование магистральных артерий головы на шее. Эмоциональное состояние оценивали с помощью шкал и тестов (шкала депрессии Бека, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера–Ханина, шкала степени апатии, астении). Для определения когнитивного статуса применяли следующие тесты: краткую шкалу оценки психического статуса, батарею лобной дисфункции, тест «12 слов», тест литеральных и категориальных ассоциаций, тест зрительной памяти Бентона, сокращенный бостонский тест называния, тест Струпа, тест ориентации линий, монреальскую когнитивную шкалу (MoCA-тест), тест последовательного соединения цифр и букв (ТМТ, части А и В), тест рисования часов. Выраженность головокружения оценивали с помощью специализированных шкал. Степень социальной дезадаптации при боли определяли с помощью шкалы Освестри, нарушения сна — по шкале А.М. Вейна.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 40 (50%) пациентов, которым назначали терапию базисного сосудистого заболевания (антигипертензивные, антитромбоцитарные и/или гиполипидемические препараты) и кавинтон комфорте в дозе 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Группа сравнения состояла также из 40 (50%) пациентов, которые получали только лечение базисного сосудистого заболевания. Также у всех пациентов проводили терапию коморбидных расстройств согласно общепринятым медицинским стандартам. При наличии эмоциональных нарушений использовали антидепрессанты и анксиолитики. Приступы мигрени купировали препаратами ацетилсалициловой кислоты, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или триптанами, в качестве профилактики частых приступов мигрени использовали бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, при головной боли напряжения (ГБН) — НПВП, миорелаксанты. У пациентов с лекарственно индуцированной (абзусной) головной болью проводили детоксикационную терапию, а также терапию антидепрессантами. При наличии доброкачественного пароксизмально-

го позиционного головокружения (ДППГ) выполняли позиционный маневр, назначали препараты бетагистина; при болезни Меньера — диуретики и препараты бетагистина. Всем пациентам с системным головокружением была рекомендована вестибулярная гимнастика. Нарушение сна корректировали соблюдением гигиены сна, курсом антидепрессантов с седативным эффектом, при острых нарушениях сна рекомендовали прием Z-гипнотиков. Для уменьшения интенсивности болевого синдрома в шейном отделе позвоночника применяли НПВП, миорелаксанты, лечебную гимнастику.

Повторное обследование проводили через 3 мес. В течение этого времени пациенты вели дневник головной боли и головокружения (при их наличии), в котором отмечали частоту, характер и интенсивность данных симптомов. В динамике оценивали выраженность субъективных неврологических симптомов и объективных показателей когнитивных функций и эмоционального состояния.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение. Исходно статистически значимых различий между пациентами основной группы и группы сравнения не отмечено. Средний возраст пациентов составил $63 \pm 12,3$ года. Мужчин было 20% ($n=16$), женщин — 80% ($n=64$). У 31% пациентов имелась избыточная масса тела. Соматическая отягощенность, помимо АГ, отмечалась в 28% случаев. Сопутствующие заболевания были представлены сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, хронической венозной недостаточностью, ИБС, фибрилляцией предсердий, подагрой.

Длительность АГ достигала в среднем $14,0 \pm 6,8$ года. У 56% больных ($n=45$) АГ была 3-й степени тяжести, сопровождалась кризовыми состояниями, у 44% ($n=35$) пациентов соответственно — 1-й и 2-й степени и носила безкризовый характер. У 12 (15%) пациентов имелось в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения давностью более 1 мес. 21 (26%) пациент получал антигипертензивную терапию нерегулярно.

По результатам суточного мониторингирования АД целевых показателей АД достигли лишь 51% пациентов ($n=41$), в остальных случаях требовалась коррекция антигипертензивной терапии.

У подавляющего большинства пациентов (98,7%) жалобы носили астенический характер: повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическому и умственному труду, повышенная тревожность, неустойчивость настроения, слезливость, а также рассеянность и изменение аппетита. По шкале астении средний бал составил $62 \pm 8,3$, что превышает верхнюю границу нормы в 2 раза.

Тревожность и снижение настроения отмечались у 80% пациентов. Ухудшение памяти, концентрации внимания присутствовало у 64% пациентов. При исследовании когнитивных функций в 71 (89%) случаев выявлены легкие или умеренные когнитивные нарушения, у 9 (11%) пациентов они достигали выраженности деменции.

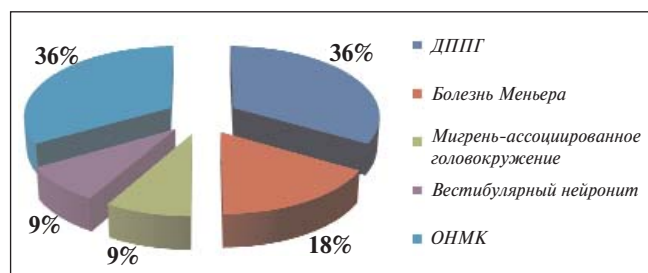


Рис. 1. Причины головокружения системного характера

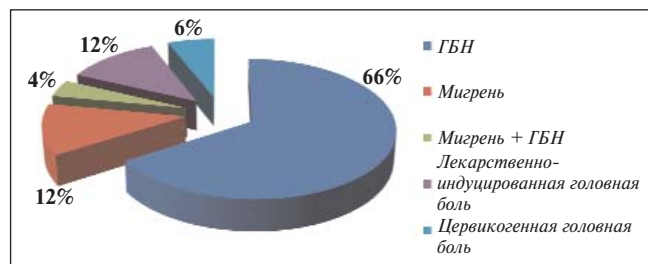


Рис. 2. Причины головной боли

Нарушения сна зафиксированы у 55% больных; в их структуре преобладали пресомнические расстройства.

Жалобы на головокружение встречались в 70% случаев. При этом у 11 (14%) пациентов было системное головокружение (рис. 1), в остальных случаях (86%) — несистемное.

Жалобы на головную боль предъявляли 62,5% пациентов. Однако клинический анализ свидетельствовал о том, что головная боль не была связана с АГ или каким-либо органическим неврологическим заболеванием. Тщательный сбор анамнеза позволил в 66% случаев диагностировать головную боль напряжения, в 12% — мигрень и в 4% — сочетание хронической головной боли напряжения и мигрени. У 10% обследованных имелся абзусный компонент головной боли. Цервикогенная головная боль наблюдалась у 6% пациентов (рис. 2).

Боль в шейном отделе позвоночника беспокоила 46% пациентов. Причиной боли служил повышенный тонус мышц шеи и верхнего плечевого пояса, в нескольких случаях также отмечался миофасциальный болевой синдром.

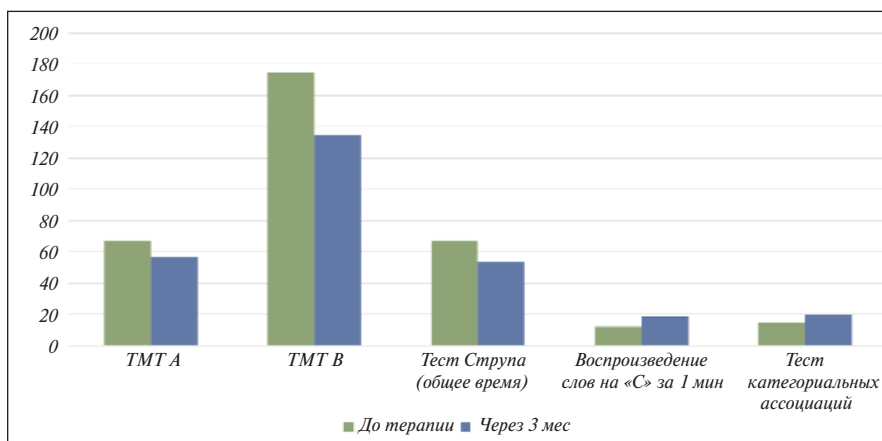


Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений у пациентов основной группы; $p < 0,05$

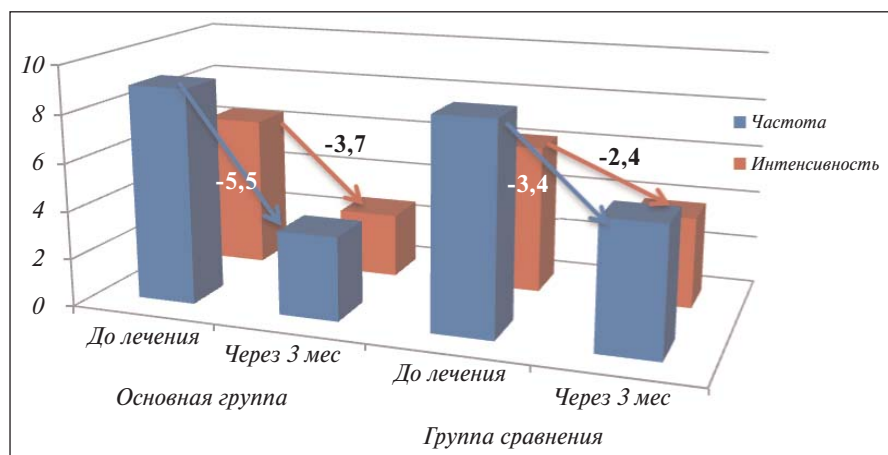


Рис. 4. Динамика жалоб на головную боль в основной группе и группе сравнения; $p < 0,05$

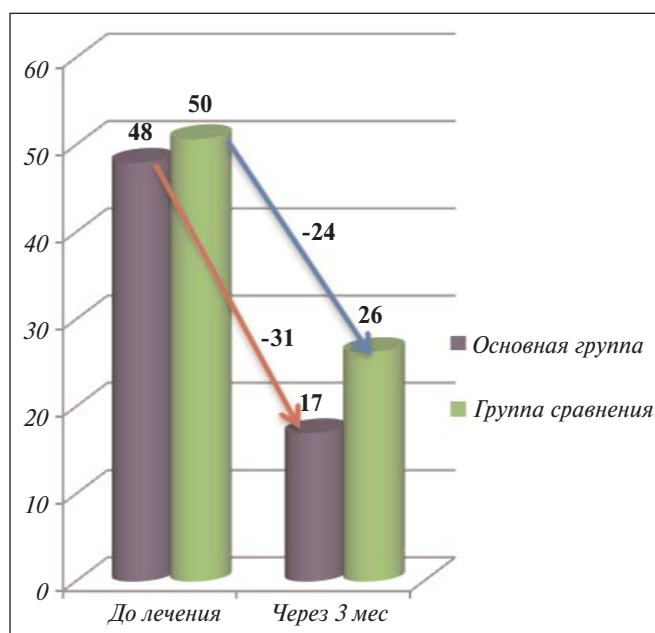


Рис. 5. Динамика головокружения по шкале головокружения (DHI-5); $p < 0,05$

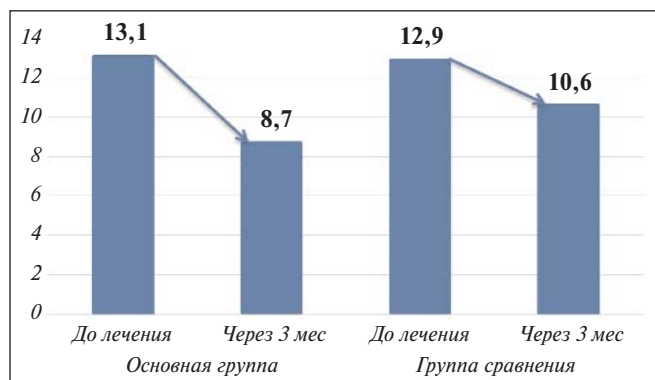


Рис. 6. Динамика эмоциональных расстройств (по самоопроснику Бека) у пациентов основной группы и группы сравнения; $p < 0,05$

Следует еще раз подчеркнуть, что такие неврологические нарушения, как головная боль, вестибулярное головокружение, тревожные расстройства, не были связаны с основным заболеванием, а представляли собой коморбидную патологию. В то же время в повседневной практике роль сосудистого поражения головного мозга нередко переоценивается и почти все неврологические расстройства у пациентов с АГ автоматически рассматриваются как проявления «дисциркуляторной энцефалопатии». Между тем понимание природы имеющейся симптоматики имеет принципиальное значение для выбора терапевтической тактики.

Лечение винпоцетином (Кавинтон® Комфорте) привело к статистически значимому ($p < 0,05$) уменьшению выраженности неврологических расстройств связанных как с хроническим сосудистым заболеванием головного мозга, так и с коморбидной неврологической патологией. У всех больных на фоне приема препарата 30 мг/сут отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций (рис. 3). Так, по данным краткой шкалы оценки когнитивного статуса, батареи лобной дисфункции, а также МоСА-теста, зафиксировано достоверное улучшение когнитивных функций. Улучшилась память: объем воспроизведения 12 слов и зрительной информации в тесте Бентона увеличились не менее чем на 7% по сравнению с исходными показателями. По результатам тестов на лобную дисфункцию (тесты Струпа, связи букв и цифр) отмечено достоверное увеличение темпа познавательной деятельности. Статистически значимую положительную динамику претерпела также номинативная функция речи — число правильно названных предметов в бостонском тесте приблизилось к 100% (98,5%).

Помимо регресса сосудистых когнитивных расстройств, терапия винпоцетином (Кавинтон® Комфорте) способствовала также урежению приступов цефалгии и снижению их интенсивности по визуальной аналоговой шкале боли (рис. 4). Пациенты отметили также повышение устойчивости при ходьбе и уменьшение частоты приступов системного головокружения (рис. 5).

Наблюдалась нормализация эмоционального состояния, о чем свидетельствовало улучшение по всем используемым в работе формализованным шкалам, в том числе по шкалам апатии и астении (рис. 6, 7).

Наши данные о терапевтической эффективности винпоцетина при сосудистых заболеваниях головного мозга согласуются с результатами других авторов [18–20]. В настоящей работе была показана терапевтическая эффективность кавинтона комфорте как в отношении сосудистых когнитивных нарушений, так и коморбидной неврологической патологии (головная боль, головокружение и др.) у пациентов с АГ. Эффективность терапии при коморбидных состояниях, вероятно, связана с улучшением под влиянием препарата эмоционального состояния больных. Как известно, хроническая недостаточность мозгового кровообращения нередко осложняется эмоциональными расстройствами

(так называемая сосудистая депрессия, эмоциональная лабильность), в основе которых лежит дисфункция передних отделов головного мозга. Вазотропный и нейрометаболический эффект винпоцетина (кавинтон комфорте) может способствовать уменьшению выраженности лобной дисфункции, регрессу сосудистых эмоциональных нарушений и опосредовано уменьшению выраженности субъективных неврологических расстройств. Определенное значение может иметь также снижение нейрональной возбудимости на фоне использования препарата и его благоприятное воздействие на венозный компонент церебральной перфузии.

Сами пациенты оценили эффективность лечения кавинтоном по шкале субъективной оценки терапии как хорошее в 48,9% случаев, очень хорошее в 45,3%, удовлетворительное в 5,1% и плохое в 7,0%.

За время терапии нежелательные явления зарегистрированы у 3 (7,5%) пациентов. Это — тошнота, ощущение дискомфорта в животе, парестезии в стопах, в начале терапии усиление интенсивности головной боли. Данные побочные эффекты относились к легким и потребовали отмены препарата лишь в 1 случае.

Заключение. Результаты исследования показывают, что основные неврологические расстройства, наблюдавшиеся у пациентов с АГ, — сосудистые когнитивные нарушения.

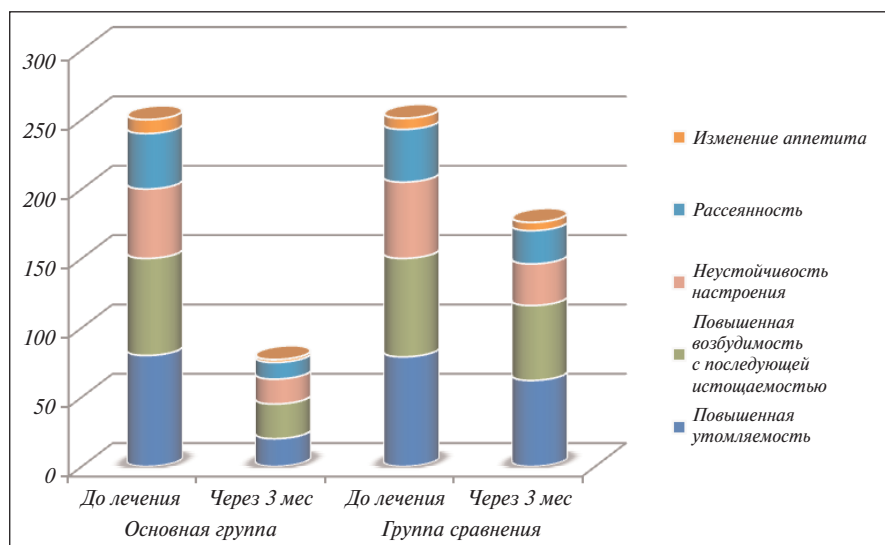


Рис. 7. Динамика астенических расстройств у пациентов основной группы и группы сравнения; $p < 0,05$

В значительном проценте случаев они сопровождались вестибуло-атактическими нарушениями, головной болью и эмоциональными расстройствами, прежде всего в виде астении. Терапия препаратом Кавинтон® Комфорте привела к значительному улучшению состояния пациентов — отмечалось уменьшение выраженности симптоматики как основного цереброваскулярного заболевания, так и коморбидных состояний. Препарат безопасен в использовании, что многократно подтверждено в многоцентровых исследованиях, и рекомендуется к применению у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппов ЕВ, Якушин СС. Распространенность артериальной гипертензии и особенности ведения больных с артериальной гипертензией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования Меридиан-РО). Медицинский совет. 2013;(9):65-9. [Filippov EV, Yakushin SS. The prevalence of arterial hypertension and features of patients with arterial hypertension and different risk of cardiovascular complications (according to a study by Meridian-RO). *Meditsinskii sovet*. 2013;(9):65-9. (In Russ.).]
2. Морозова ТЕ, Рыкова СМ. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium medicum*. 2010;12(9):85-9. [Morozova TE, Rykova SM. Cardiovascular disease and cognitive impairment. *Consilium medicum*. 2010;12(9):85-9. (In Russ.).]
3. Стуров НВ, Манякин ИС, Басова ЕА. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. Трудный пациент. 2011;9(1):26-9. [Sturov NV, Manyakin IS, Basova EA. Vascular encephalopathy at arterial hypertension as a combination of cognitive impairment and organic brain damage. *Trudnyi patient*. 2011;9(1):26-9. (In Russ.).]
4. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. Москва; 2003. 275 с. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003. 275 p.]
5. World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva: Switz: World Health Organization; 1992.
6. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz; 2002. P. 9–26.
7. Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28-32. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28-32. (In Russ.).]
8. Захаров ВВ. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2009;(2):140-5. [Zakharov VV. The clinic, diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(2):140-5. (In Russ.).]
9. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014;(1):14-22. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2014;(1):14-22.]
10. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbeck Inst*; 2005. 161 p.
11. Табеева ГР. Головная боль. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 188 с. [Tabeeva GR. *Golovnaya bol'*. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Headache. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 188 p.]
12. Головачева ВА, Парфенов ВА. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. Меди-

- цинский совет. 2015;(2):72-7. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headache under the guise of dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2015;(2):72-7. (In Russ.)].
13. Замерград МВ. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. Медицинский совет. 2014;(5):22-6. [Zamergrad MV. Dizziness in patients diagnosed with dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2014;(5):22-6. (In Russ.)].
14. Hall CD, Heusel-Gillig L, Tusa RJ, Herdman SJ. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. *J Neurol Phys Ther*. 2010 Jun;34(2):64-9. doi: 10.1097/NPT.0b013e3181dde6d8.
15. Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007;(4):49-53. [Tolmacheva VA, Parfenov VA. The causes of dizziness in patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach*. 2007;(4):49-53. (In Russ.)].
16. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией — начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-130
17. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клиническая фармакология и терапия. 2016;(1):2-7. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. Evaluation of the effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of vertigo in patients with dyscirculatory encephalopathy on the level of neurotrophic factor brain (BDNF) in blood plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;(1):2-7. (In Russ.)].
18. Чуканова ЕИ. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):38-42. [Chukanova EI. Current aspects of the epidemiology and treatment of chronic brain ischemia in the presence of essential hypertension (results of the CALIPSO program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):38-42. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-132
19. Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(5):33-8. [Putilina MV, Baranova OA. Results of a multicenter clinical epidemiological observational program «GLOBUS» (the definition of the prevalence of vertigo and the evaluation of therapy regimens on an outpatient basis). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(5):33-8. (In Russ.)].
20. Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(12):20-30. [Tabeeva GR, Azimova YuE. A multimodal strategy of neuroprotection in stroke: results of the Russian multicenter clinical-epidemiological program of SOKOL (Assessment of Comparative effectiveness Cavinton and Conventional schemes of treatment of patients with acute violation of cerebral circulation). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(12):20-30. (In Russ.)].

Поступила 10.10.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.², Калачева А.Г.¹, Семенов В.А.³, Рудаков К.В.²¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксина: протеомные эффекты

Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) зависит от концентрации и активности белков протеома. Важным условием эффективности ЭМГПС является обеспеченность организма пиридоксина и магнием, так как эти микронутриенты принципиально необходимы для поддержания функции нейронов.

Цель исследования — анализ биологических эффектов пиридоксин- и магниев-зависимых белков, обеспечивающих молекулярные механизмы мультитаргетного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния.

Материал и методы. В геномных и протеомных базах данных были найдены белки, взаимодействующие с пиридоксинами, и белки, взаимодействующие с магнием. Список из 78 витамин-В₆-зависимых белков, составленный на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HumanProteomeMap, анализировали посредством метода функционального связывания. Тот же метод был применен и для анализа списка из 720 магниев-зависимых белков.

Результаты. Анализ показал, что 78 пиридоксин-зависимых белков протеома необходимы для: 1) синтеза и переработки аминокислот; 2) энергетического метаболизма клеток (синтез АТФ) и 3) синтеза нейротрансмиттеров и мембран нейронов. Препарат МексиВ 6 имеет многочисленные синергидные взаимодействия молекулы ЭМГПС, пиридоксина и магния. Комбинирование компонентов ЭМГПС, пиридоксина и магния в составе Мекси В6 (тройственный синергизм) позволяет прогнозировать у препарата более выраженные клинические эффекты, чем у молекулы ЭМГПС, что проявляется в антигипоксическом и антиоксидантном действии, улучшении синаптической передачи сигнала, обезвреживании гомоцистеина, а также в регуляции липидного и углеводного обмена (восстановление чувствительности клеток к инсулину и углеводам у пациентов с атеросклерозом, а также из группы риска развития сахарного диабета, ожирения). Усиление эффектов ЭМГПС пиридоксинами и магнием может повысить эффективность действия препарата.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; магниев; пиридоксин; системная биология; биоинформатика; фармакокинетика; фармакодинамика; МексиВ 6; механизм действия.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксинами: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):38–44.

MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Kalacheva A.G.¹, Semenov V.A.³, Rudakov K.V.²¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology,Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;¹8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ²9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ³22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) depends on the concentration and activity of proteomic proteins. To provide the body with magnesium and pyridoxine is an important condition for the efficacy of EMHPS because these micronutrients are essential for maintaining neuronal function.

Objective: to analyze the biological effects of pyridoxine- and magnesium-dependent proteins providing the molecular mechanisms of multi-targeted action of EMHPS, pyridoxine, and magnesium.

Material and methods. Proteins that interact with both pyridoxine and magnesium were found in the genomic and proteomic databases. A list of 78 vitamin B₆-dependent proteins, which is based on the available human genome records in NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, and HumanProteomeMap databases, was analyzed using a functional binding assay. The same assay was also applied to analyze a list 720 magnesium-dependent proteins.

Results. The analysis has shown that 78 pyridoxine-dependent proteomic proteins are necessary for: 1) the synthesis and processing of amino acids; 2) cell energy metabolism (ATP synthesis), and 3) the synthesis of neurotransmitters and neuronal membranes. MexiB 6 has numerous synergistic interactions between the molecules of EMHPS, pyridoxine, and magnesium. The combination of the components of EMHPS, pyridoxine and magnesium in MexiB 6 (triple synergism) allows prediction that the drug has more pronounced clinical effects than the molecules of EMHPS, which emerges in its antihypoxic and antioxidant activities, the improvement of synaptic transmission of a signal, the neutralization of homocysteine, and the regulation of lipid and carbohydrate metabolism (restoration of cell sensitivity to insulin and carbohydrates in

patients with atherosclerosis and in those at risk for diabetes mellitus or obesity). Pyridoxine- and magnesium-induced potentiation of the effects of EMHPS may enhance its activity.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; magnesium; pyridoxine; systems biology; bioinformatics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; MexiB 6; mechanism of action.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):38–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-38-44>

Ответ пациента на терапию тем или иным препаратом зависит от состояния его протеома. В клинической фармакологии имеется немало подобных примеров: так, мочегонный эффект фуросемида не достижим при гипотальбуемии, даже при достаточной питьевой нагрузке. Поэтому фуросемид рассматривается как эффективный петлевой диуретик, но при условии нормоальбуминемии [1]. Та же зависимость наблюдается и при использовании нейропротекторного средства этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС). Одним из основных механизмов действия ЭМГПС считается антиоксидантный эффект [2]. Соответственно, эффективность ЭМГПС неизбежно зависит от состояния антиоксидантного ресурса конкретного пациента, т. е. от активности белков антиоксидантной защиты (супероксид дисмутаза, каталазы, глутатион синтетазы и др.).

Результаты проведенного ранее хемореактивного моделирования ЭМГПС [3] показали, что данная молекула может характеризоваться гораздо более широким спектром фармакологических свойств, чем просто антиоксидантный эффект, который хорошо известен для ЭМГПС. По данным хемореактивного моделирования, ЭМГПС является агонистом рецепторов ацетилхолина, рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и каннабиноидов; противовоспалительное действие молекулы ЭМГПС может осуществляться за счет ингибирования ферментов биосинтеза провоспалительных простагландинов и др. [3].

Реализация установленных в ходе хемореактивного анализа новых клинических эффектов ЭМГПС в существенной степени зависит от активности специфических белков протеома. Важно отметить, что активность более 70 белков протеома связана с пиридоксаль-5-фосфатом, производным пиридоксина, и более 700 белков — с магнием.

В настоящей статье рассматриваются протеомные эффекты пиридоксина и магния, имеющие принципиальное значение для реализации действия ЭМГПС. Деформированный по пиридоксину и магнию обмен снижает эффективность фармакотерапии [4]. В частности, можно предположить, что недостаточность пиридоксина и магния у пациента может уменьшить нейропротекторный потенциал ЭМГПС. Дело в том, что молекулярно-биологические эффекты витамина В₆ (производные пиридоксина) обширны и включают влияние на метаболизм аминокислот, синтез нейротрансмиттеров, биосинтез витаминов. Действие пиридоксина проявляется в результате связывания производного пиридоксина, пиридоксаль-5-фосфата, со специфическими белками протеома. Роль магния также весьма существенна и включает ингибирование ионом магния глутаматных NMDA-рецепторов (избыточная активация кото-

рых связана с эксайтотоксичностью при ишемии мозга), устранение избыточного уровня катехоламинов и др. [4].

Для установления молекулярных механизмов синергизма между ЭМГПС, пиридоксином и магнием в настоящей статье рассмотрены эффекты пиридоксина и магния в рамках постгеномной медицины: воздействие на геном (совокупность всех генов организма), транскриптом (совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов; рис. 1).

Важно подчеркнуть, что только специфические взаимодействия пиридоксина и иона магния с белками протеома отвечают за широкий круг нейропротекторных и других эффектов пиридоксина и магния. Проведенный нами поиск по базам данных протеома человека (NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT, HumanProteomeMap — HPM, BIOCYS-HUMAN и др.) показал, что в протеоме человека существуют 78 витамин-В₆-зависимых белков и 720 белков, активность которых так или иначе регулируется уровнем ионов магния (см. рис. 1).

Цель настоящей работы — анализ биологической эффективности пиридоксин- и магний-зависимых белков, обеспечивающих молекулярные механизмы мультитаргетного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния.

Материал и методы. Список из 78 витамин-В₆-зависимых белков, составленный на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировали посредством метода функционального связывания [5]. Тот же метод применен и для анализа списка из 720 магний-зависимых белков. При использовании метода анализа функциональных взаимосвязей каждый белок протеома человека был представлен строкой в списке, включающем: 1) список эссенциальных кофакторов белка (в том числе с указанием потребности ионов магния и производных пиридоксина для активности рассма-

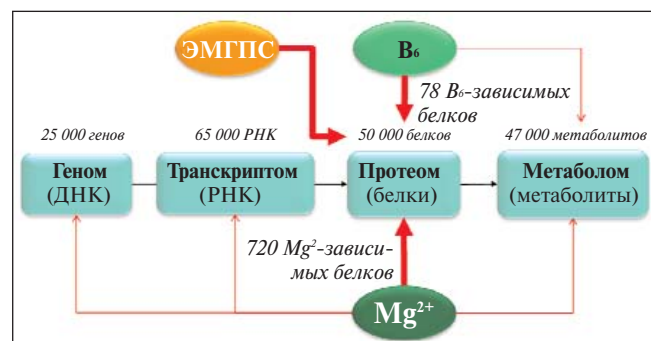


Рис. 1. Эффекты ионов магния, пиридоксина и ЭМГПС с точки зрения постгеномной медицины, системной биологии и биоинформатики

триваемого белка); 2) список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена; 3) список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний и др. Далее в полученном списке выделены гены, соответствующие белкам из списка магний-зависимых белков (или витамин-В₆-зависимых белков), и проведены последующие анализы биологических эффектов этих белков на основании статистических критериев (критериев χ^2 , Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента). Для статистической обработки материала использовали прикладную программу Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты. В ходе анализа среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 180 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых установлены хотя бы основные биологические эффекты). Среди 20 180 белков 78 являлись витамин-В₆-зависимыми и 720 – магний-зависимыми. Поскольку анализ всех этих белков в рамках настоящей статьи не представляется возможным, были рассмотрены различные способы системно-биологической группировки (кластеризации) этих белков.

Протеомный анализ эффектов пиридоксина

Витамин В₆ является эссенциальным микронутриентом, для которого разработаны нормы потребления. Около 80% витамина В₆ содержится в мышцах, печени, миокарде и почках. Витамин В₆ является важным синергистом магния, повышающим его всасывание в желудочно-кишечном тракте [4–7].

Нами выделено 78 В₆-зависимых белков протеома. Анализ биологических эффектов В₆-зависимых белков, аннотированных в соответствии с международной номенклатурой GeneOntology (GO), позволил установить биологические эффекты белков, специфично ассоциированных именно с действием витамина В₆:

- *метаболизм аминокислот* (L-цистеина, L-фенилаланина, L-аланина, L-аспартата, L-серина, L-глутамата, L-триптофана, L-лизина), а также *активность трансаминаз*. При недостатке витамина В₆ может отмечаться повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), что отражает гибель клеток при алкоголизме, сердечной недостаточности, циррозе и т. д. Дефицит витамина В₆ приводит к тому, что аминокислоты не переаминируются, не включаются в синтетические процессы; нарастает цитолитиз клеток, а репаративные процессы замедляются;
- *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (ответ на гипоксию за счет поддержания митохондриального матрикса; метаболизм 2-оксоглутарата, метаболизм глиоксилата, биосинтез пирувата, глюконеогенез, катаболизм гликогена), что важно для профилактики диабета, глюкозотолерантности и метаболического синдрома;
- *поддержание биологических эффектов синергидных пиридоксину микронутриентов* (магний, фолаты, селен). Синергизм этих микронутриентов проявляется в активации фолатного цикла, важного для обезвреживания гомоцистеина и снижения тромбообразования;
- *неврологические эффекты* (биосинтез сфинголипидов, биосинтез ГАМК, миелина). Витамин В₆ играет важную роль в поддержании синтеза миелина. При дефиците витамина В₆ увеличивается риск алкогольной или диабетической полиневропатии, судорог, болевого синдрома.

Эти биологические эффекты витамин-В₆-зависимых белков обуславливают определенный спектр врожденных заболеваний, связанных с нарушениями активации В₆-зависимых белков протеома человека. Анализ таких заболеваний, представленных в базах данных OMIM, ORPHA, ICD-10, позволил выделить диагнозы по МКБ-10, специфически ассоциированные с В₆-зависимыми белками протеома человека. Так, дефицит активности пиридоксин-зависимых белков был достоверно связан с нарушениями метаболизма аминокислот (E72 Другие нарушения обмена аминокислот; E70 Нарушения обмена ароматических аминокислот), эпилепсией (G40 Эпилепсия), нарушениями кроветворения (D58 Другие наследственные гемолитические анемии; D72 Другие нарушения белых кровяных клеток) [8].

Связь между обеспеченностью витамином В₆, цереброваскулярными и/или нейродегенеративными заболеваниями продемонстрирована в ряде клинических исследований и метаанализов. Например, метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что назначение пиридоксина в сочетании с другими витаминами группы В пациентам с легкими когнитивными расстройствами или начальными стадиями болезни Альцгеймера достоверно улучшало показатели памяти ($p < 0,05$) [8].

В рандомизированном исследовании 8164 пациентов с ишемическим инсультом прием в течение 3–4 лет высокодозных форм витаминов группы В (2 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина В₆, 500 мкг витамина В₁₂) приводил к достоверному снижению уровня гомоцистеина (на 4 мкмоль/л; $p < 0,001$), который является фактором риска инсульта и деменции альцгеймеровского типа [9]. Кроме того, данная комбинация витаминов группы В способствовала снижению риска повторного инсульта и смертности от сосудистых заболеваний в среднем на 9% [относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,82–1,00; $p = 0,05$] [10].

Заметим, что в 1 таблетку препарата Мексидин входит 10 мг пиридоксина, при приеме по 1 таблетке 3 раза в сутки это соответствует 30 мг/сут, а при максимальном приеме по 2 таблетки 3 раза в сутки – 60 мг/сут. Такая доза эффективна для профилактики гипергомоцистеинемии (см. ниже).

Результаты анализа магний-зависимых белков протеома человека

Мы провели кластерный анализ всех магний-зависимых белков в соответствии с их биохимическими функциями. Анализ биологических функций магний-зависимых белков, аннотированных по номенклатуре GeneOntology (GO), позволил установить 46 биологических активностей белков, специфично ассоциированных с эффектами магния. Выделено 6 основных направлений воздействия магния на организм:

- *неврологические эффекты* – осуществляются при участии ионов магния в синаптической передаче сигнала в комбинации с дофамином, NMDA-рецепторами, в многочисленных сигнальных путях в комбинации с другими нейротрансмиттерами (сигнальными G(s)-, G(i)- и G(z)-белками, ионами кальция, фосфолипидом С, которые участвуют в реализации эффектов серотонина, адреналина, дофамина и др.). Баланс нейротрансмиттеров обеспечивает физиологическое течение процессов возбуждения-торможения, памяти, эмоциональной активности, моторики. Нейротрофиче-

ские эффекты магния реализуются при участии сигнальных путей MAPK/MEKK/PI3K и фосфорилирования белка CREB через активацию кальмодулинкиназы и ряда аденилатциклаз, т. е. магний играет важную роль в энергетическом обеспечении нейронов и их защите от ишемии и гипоксии. В практике врачей пациенты с уровнем магния в плазме крови $<0,80$ ммоль/л, а в эритроцитах $<1,65$ ммоль/л встречаются достаточно часто (40–70% популяции) и характеризуются повышенным риском ишемического инсульта и замедленным периодом реабилитации [4, 6];

- *процессы передачи сигналов от рецепторов внутрь клеток* — проходят при участии сигнальных G(s)-, G(i)- и G(z)-белков (которые, в частности, регулируют активацию G-белка управляемых калиевых каналов), сигнальных каскадов с вовлечением ионов кальция, фосфолипазы C, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, инозитолфосфатов (каскады RAF/MAPK/MEKK/AKT/PI3K) и фосфорилирования CREB. К генам, транскрипция которых регулируется CREB, относится ген нейротрофина, ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и многих других нейропептидов (соматостатина, энкефалина). Работа этих сигнальных путей обеспечивает пластичность нервных процессов, долговременную память, адаптацию к стрессовым ситуациям, противодействует снижению работоспособности, слабости, развитию заболеваний ЦНС;

- *энергетический метаболизм* — помимо митохондриального синтеза АТФ, магний вовлечен в важнейшие реакционные пути метаболизма углеводов: регулирование секреции инсулина и гликолиз. Это имеет существенное значение для профилактики повреждения и сохранности функций ЦНС при глюкозотолерантности, инсулинорезистентности, сахарном диабете, нерациональной диете (избыточное потребление простых сахаров, насыщенных жиров);

- *сердечно-сосудистые эффекты* — к ним относятся: 1) адекватную диастолу, поддержание цикла сокращения/расслабления сарколеммы мышц, нормализацию ритма сердца за счет регуляции активности кальциевых и калиевых каналов; 2) профилактику тромбообразования за счет участия в поддержании метаболизма холестерина и длинноцепочечных жирных кислот посредством кофермента-А, регуляции свертывания крови (дегрануляция тромбоцитов, сигнальный путь тромбина через протеиназа-активированные рецепторы, сигнальный путь тромбоспандина, адгезии тромбоцитов к коллагену);

- *поддержание структуры соединительной ткани* — осуществляется ионами магния через реакционные пути рецепторов факторов роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), фактора роста эпидермиса (EGFR), взаимодействие с внеклеточной матрицей и другими клетками, биосинтез протеогликанов внеклеточного матрикса. Клиническое значение этих эффектов магния выражается в поддержании структуры соединительной ткани сосудов (эластина артериальных сосудов, различных типов коллагена клапанного аппарата сердца, стенок вен, соединительнотканых структур сердечной сумки, капсулы почек, связок и суставов) [4];

- *иммунологические эффекты* — ионы магния проявляют противовоспалительное действие за счет регулирования активности провоспалительного белка NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), сигнального пути интерферона-гамма и сигнального пути интерлейкина (ИЛ) 1, что препятствует формированию хронического вос-

палительного процесса и эндотелиальной дисфункции сосудов. Ионы магния снижают избыточную активность NF- κ B. Нормальная активность белка NF- κ B контролирует гены иммунного ответа, факторы транскрипции, апоптоза и клеточного цикла. При недостатке магния фактор NF- κ B активируется, что провоцирует воспаление, снижение противоопухолевого и противовирусного иммунитета. При недостатке магния снижается антибактериальная эффективность фторхинолонов, аминогликозидов; повышается риск нежелательных эффектов аминогликозидов, фторхинолонов, макролидов из-за усиления этими антибиотиками потерь магния с мочой в течение короткого времени (часы, сутки), путем эффлюкса магния из клеток через магниевые каналы клеток (прежде всего, клеток тубулярного аппарата почек) [4].

Приведенные выше молекулярные механизмы действия магния весьма обширны и не могут быть детально проанализированы в рамках настоящей статьи. Остановимся более подробно на важной роли магния в нормализации уровня глюкозы и липидов в плазме крови.

Снижение уровня магния до $<0,80$ ммоль/л [6] ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, атеросклероза, тромбофилии, которые в свою очередь увеличивают риск цереброваскулярной патологии и ишемического инсульта (ИИ) [4, 6].

Нами выявлено 38 магний-зависимых белков, снижение активности которых способствует развитию сахарного диабета и дислипидемии. Гиперинсулинемия и гиперхолестеринемия — также важнейшие факторы риска инсульта, ассоциированные с низким уровнем магния в плазме крови [4]. Кроме того, при снижении уровня магния $<0,80$ ммоль/л неизбежно уменьшается активность гликолитических ферментов (например, гексокиназы I, фосфоглюкомутазы, енолазы и др.), а также рецептора инсулина [4], в результате чего поступление глюкозы в нейроны резко падает.

При диете с низким содержанием магния отмечаются повышение уровня триглицеридов в плазме крови (вследствие снижения активности ацил-КоАсинтетаз среднецепочечных жирных кислот, ACSM; лигаз длинноцепочечных жирных кислот, ACSL), уменьшение содержания липопротеинов высокой плотности (снижение активности лецитин-холестерин ацилтрансферазы, LCAT; активированных рецепторов, PPAR) [11–13].

В крупномасштабном исследовании ARIC (14 221 пациент в возрасте 45–64 лет) установлено, что уровень магния в сыворотке крови $>0,85$ ммоль/л снижает риск ИИ на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,88; $p=0,005$) [14]. В Фремингемском исследовании (2695 обследованных в возрасте 53 ± 11 лет) было показано, что потребление магния обратно пропорционально степени кальцификации артерий: снижение риска появления атеросклеротических бляшек артерий составило 58% ($p<0,001$), аорты — 34% ($p=0,01$) при сравнении подгруппы пациентов с самым высоким потреблением магния с подгруппой пациентов с самым низким потреблением магния [15].

В целом обедненный по магнию протеом ассоциирован с нарушениями функции нервной системы (диагнозы МКБ-10 G31), энергетического метаболизма (диагнозы E74, E72, E79, E75, E20, D55), дисфункцией мышц (диагнозы G71, G72), опухолевыми заболеваниями (диагноз Z80), пороками развития (диагнозы Q87, Q04, Q80), нарушениями структуры кожи и ее придатков (диагнозы Q82, L67) [16–18].

Результаты реактоного анализа синергизма витамина В₆ и магния

Анализ синергизма действия пиридоксина и магния с использованием реактоных ролей белков (т. е. участия белков в поддержании химических реакций в организме) показал, что магний существенно дополняет биологические эффекты пиридоксина. Так, реактоные роли магния включали реализацию эффектов инсулина (улучшение поступления глюкозы в нейроны), ростовых факторов FGFR2, FGFR3 и др. (улучшение регенерации сосудистой стенки), биосинтез холестерина (улучшение липидного профиля крови) [4].

В результате анализа нами были получены список из 35 элементов реактома (молекулярных каскадов), для функционирования которых необходимы и витамин В₆ и ион магния, и списки соответствующих генов и белков. Показано, что синергидные реактоные роли В₆-зависимых и магний-зависимых белков включают энергетический метаболизм, метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, стероидов, нейротрансмиттеров. Синергизм витамина В₆ и магния важен для регуляции свертывания крови (профилактика тромбозов, особенно при наследственно обусловленной гипергомоцистеинемии), метаболизма фолатов, витамина В₃, селена, молибдена и самого витамина В₆ (повышение биодоступности и пиридоксина, и магния из пищевого транзита, транспорт магния в клетку).

Имеющиеся данные экспериментальных, биохимических и клинических исследований подтверждают результаты протеомного анализа. Дефицит пиридоксина и магния ведет к нарушению функции почек (резко повышается риск формирования камней в почках), метаболизма костной ткани (формируются остеопороз, артрит, возникает кариес в связи с изменением состава и снижением антимикробного потенциала слюны), увеличению риска развития сахарного диабета, системного воспаления, сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, особенно так называемой молчащей, безболевой формы, фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт», синдрома удлиненного интервала QT) и цереброваскулярной патологии (ишемического инсульта) [6, 19].

Проведенный нами крупномасштабный скрининг показал, что умеренная гипомagneземия в плазме крови (<0,80 ммоль/л) встречалась у подавляющего большинства пациентов с инсультом (диагноз I63.0 – 94%), сахарным диабетом (диагнозы E11.7, E11.8 – 99%), ишемической болезнью сердца (диагнозы I20–I25 – 79%) [6]. Дефицит витамина В₆ (>15 баллов по шкале оценки гиповитаминоза В₆) отмечался у 47% обследованных (n=940). При регрессионном анализе установлено, что более высокий балл по шкале гиповитаминоза В₆ коррелировал с более низким уровнем магния в плазме крови ($r=-0,33$, $p<0,05$). Действительно, витамин В₆ способствует лучшему усвоению магния, так что недостаточность витамина В₆ снижает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте [6].

Одним из направлений современной фармакологии является поиск и испытание фиксированных комбинаций лекарственных компонентов, которые бы дополняли и усиливали действие друг друга. Примером такой успешной комбинации может служить препарат МексиВ 6 – единственный зарегистрированный в России фортифицированный препарат, содержащий базисное действующее лекарственное веще-

ство ЭМГПС, дополненное пиридоксином и лактатом магния. Фортификация молекулы ЭМГПС в МексиВ 6 (действие трех компонентов: ЭМГПС + пиридоксин + магния лактат) позволяет по-новому рассмотреть патогенетическую терапию неврологических заболеваний, особенно у пациентов из групп риска развития недостаточности пиридоксина и магния и пациентов с диагнозами «недостаточность магния» (E61.2), «недостаточность пиридоксина» (E53.1), судорогами, эклампсией, дисплазией соединительной ткани, нарушением обезвреживания алкоголя. Эти диагнозы встречаются у 10–70% пациентов в зависимости от региона, этнической принадлежности, пола, возраста и др. [4].

Одно из важнейших направлений синергидного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния – регуляция процессов воспаления. Хроническое воспаление вызывает атеросклероз, эндотелиальную дисфункцию, микротромбозы и тромбофилию, осложняемые дефицитом магния и пиридоксина [20] (в частности, вследствие нарушения *обезвреживания гомоцистеина*). Гипергомоцистеинемия – хорошо известный фактор риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта [21]. Избыток гомоцистеина, промежуточного продукта обезвреживания метионина, наблюдается при недостатке пиридоксаль-5-фосфата. Гипергомоцистеинемия, которая в России обнаруживается примерно у 26% пациентов, вызывает поражение эндотелия сосудов, способствует тромбозу, микроангиопатиям и является независимым фактором раннего развития атеросклероза.

Обычно, повышение уровня гомоцистеина связывают только с недостатком активных фолатов в пище. Однако повышенный уровень гомоцистеина является также результатом дефицита витаминов В₆, В₁₂ и магния [22, 23]. Синергизм между ЭМГПС, магнием, пиридоксином в регуляции процессов воспаления заключается в защите нейронов от токсического действия гомоцистеина, так как ЭМГПС может активировать каннабиоидные рецепторы CB₂ [3], а активация каннабиоидных рецепторов способствует выживанию нейронов при повышенном уровне гомоцистеина [24]. При этом пиридоксаль-5-фосфат и ионы магния являются эссенциальными кофакторами, необходимыми для метаболизма фолатов и, следовательно, для обезвреживания гомоцистеина и профилактики тромбозов (рис. 2).

Эти положения, вытекающие из фундаментальных исследований, подтверждаются результатами крупномасштабных клинических исследований [25–27]. Например, в крупномасштабном исследовании, в котором участвовал 10 601 здоровый доброволец, показано, что высоким концентрациям пиридоксаль-5-фосфата в крови соответствовали более низкие уровни гомоцистеина [27]. В крупномасштабном исследовании атеросклероза (MESA), включавшем 5181 участника в возрасте 45–84 лет, установлено, что потребление магния обратно пропорционально концентрациям гомоцистеина ($p<0,001$) [26]. Таким образом, синергизм между ЭМГПС, пиридоксином и магнием весьма важен для обезвреживания гомоцистеина – такое лекарственное воздействие может существенно снизить риск развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, ишемического и тромботического инсульта.

Заключение. Протеом, характеризующийся низкой активностью пиридоксин- и магний-зависимых белков, снижает терапевтический эффект ЭМГПС. Это связано с тем, что недостаточность пиридоксина и магния повышает уро-

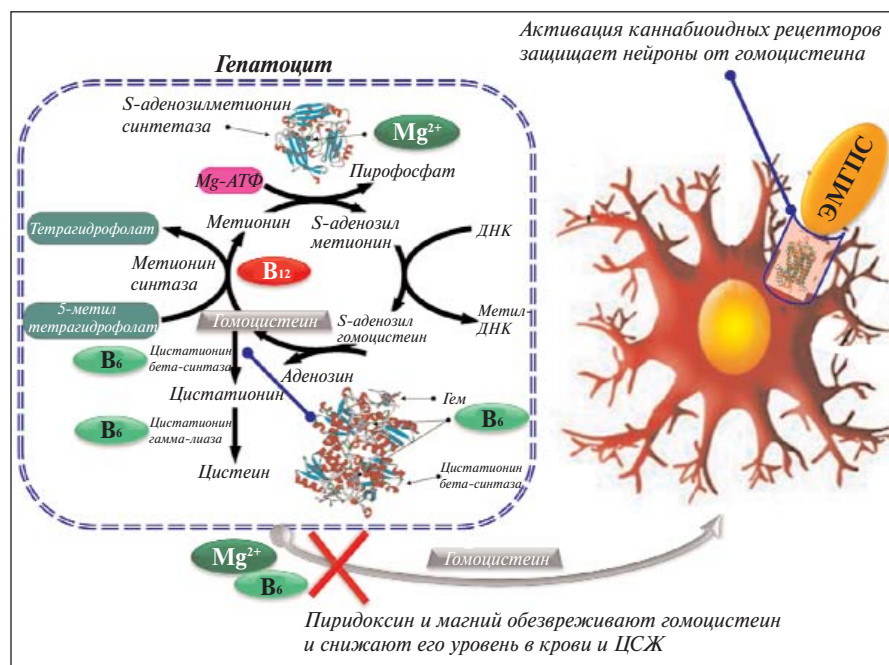


Рис. 2. Синергизм пиридоксина, магния и ЭМГПС в защите нейронов от гомоцистеина. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

вень систолического и диастолического артериального давления, выраженность эндотелиального воспаления, увеличивает содержание триглицеридов в крови и способствует формированию глюкозотолерантности. Представленные в настоящем исследовании результаты анализа протеома человека позволили сделать следующие важные выводы.

Во-первых, биологические эффекты пиридоксина и магния весьма различны, но при этом существенно дополняют друг друга. Так, пиридоксин участвует в биосинтезе и переаминировании аминокислот (необходимое условие для нормального белкового обмена — сохранность мышечной массы, белковых фракций крови, баланса печеночных ферментов АЛТ и АСТ, целостности гепатоцитов), биосинтезе ГАМК (нормализация процессов торможения-возбуждения в ЦНС), синтезе гема (снижение риска развития анемии) и др. Магний-зависимые белки вовлечены в реализацию эффектов инсулина (профилактика инсулинорезистентности и диабета), ростовых факторов FGFR2, FGFR3 и др. (поддержание структуры соединительной ткани стенок сосудов, связок, кожи), биосинтез холестерина и др. Поэтому дополнение пиридоксина магнием приведет к взаимному усилению их клинических эффектов.

Во-вторых, установлен выраженный фармакодинамический синергизм пиридоксина и магния в синтезе АТФ, метаболизме аминокислот, углеводов, липидов, стероидов. Пиридоксин и магний-зависимые белки принципиально

необходимы для поддержания функции нейронов.

В-третьих, для более полной реализации клинического нейропротекторного действия ЭМГПС важно дополнение этой молекулы пиридоксином и магнием, что нашло отражение в комбинированном препарате МексиВ 6. Пиридоксин способен существенно снижать уровень маркеров воспаления (фактор некроза опухолей, ИЛ-10, СРБ и др.) и, следовательно, улучшать прогноз у широкого круга пациентов с цереброваскулярной патологией, в том числе страдающих атеросклерозом, сахарным диабетом, имеющих гипергомоцистеинемию. Пиридоксин, участвуя в синтезе миелина, предупреждает возникновение алкогольной или диабетической полиневропатии, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера.

Дефицит пиридоксина и магния ведет к нарушению функции почек (повышение риска возникновения

уролитиаза), развитию остеопороза, артрита, снижению антимикробного иммунитета, затрудняет проведение комбинированной терапии диуретиками (фуросемид, тиазидные диуретики), некоторыми классами антибиотиков (использование у пациентов с дефицитом магния фторхинолонов, аминогликозидов характеризуется пониженной эффективностью, высоким риском нежелательных явлений в виде нефротоксичности, нейротоксичности, а макролидов — дополнительным риском удлинения интервала QT).

Недостаточная обеспеченность пациентов и пиридоксином, и магнием снижает чувствительность к терапии препаратами ЭМГПС, уменьшает период ремиссии при цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях, повышает риск фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт», тромбозов, внезапной смерти (эти риски многократно возрастают при гипергомоцистеинемии, а также на фоне применения фуросемида, тиазидных диуретиков, фторхинолонов, гентамицина, макролидов). Для достижения максимального действия молекулы ЭМГПС требуется адекватная терапия пиридоксином и магнием у пациентов, относящихся к группе риска сниженной эффективности ЭМГПС. Очевидно, что приверженность лечению будет значительно выше при использовании одного препарата (МексиВ 6) с заданными свойствами, а не трех разных препаратов (препарата ЭМГПС, препарата магния и препарата пиридоксина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич ДА. Основы фармакологии. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 752 с. [Kharkevich DA. *Osnovy farmakologii* [The basics of pharmacology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 752 p.]
2. Конопля АИ, Ласков ВБ, Шульгина АА.

- Иммунные и оксидантные нарушения у больных с хронической ишемией мозга и их коррекция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11): 28-32. [Konoplya AI, Laskov VB, Shul'ginova AA. Immune and oxygen disturbances in patients

- with chronic cerebral ischemia and their correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2015;115(11):28-32. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151151128-32
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомный анализ сукци-

- ната этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):53–60. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>
4. Torshin IYu, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publ; 2011. 196 p.
5. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In: *Bioinformatics in the Post-Genomic Era*. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
6. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):115–29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium — a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115–29. (In Russ.)].
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014;(2):10–23. [Gromova OA, Torshchin IYu, Limanova OA, et al. Analysis of the relationship between the availability of magnesium and risk of somatic diseases in 18–45 y/o women with data mining methods. *Effective pharmacotherapy. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(2):10–23. (In Russ.)].
8. Li MM, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):844–52.
9. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al; VITATOPS Trial Study Group. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2232–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001886.
10. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al; VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):855–65. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3. Epub 2010 Aug 3.
11. Weis MT, Bercute A. Comparison of long-chain fatty acyl-CoA synthetases from rabbit heart and liver: substrate preferences and effects of Mg^{2+} . *Biochem J*. 1997 Mar 1;322 (Pt 2):649–54.
12. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. *Clin Calcium*. 2005 Nov;15(11):65–76.
13. Mahfouz MM, Kummerow FA. Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids*. 1989 Aug;24(8):727–32.
14. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):59–69. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006. Epub 2013 Nov 27.
15. Ohira T, Peacock JM, Iso H. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 15;169(12):1437–44. doi: 10.1093/aje/kwp071. Epub 2009 Apr 16.
16. van der Wijst J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Mg^{2+} channel TRPM6: insight into the molecular regulation. *Magnes Res*. 2009 Sep;22(3):127–32.
17. Walder RY, Yang B, Stokes JB. Mice defective in Trpm6 show embryonic mortality and neural tube defects. *Hum Mol Genet*. 2009 Nov 15;18(22):4367–75. doi: 10.1093/hmg/ddp392. Epub 2009 Aug 18.
18. Campo S, Breda E, Di Girolamo M. Hypomagnesaemia on antibiotic therapy. *Postgrad Med J*. 1988 Apr;64(750):336–7.
19. Громова ОА, Серов ВН, Керимкулова НВ и др. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология*. 2013;(1):85–92. [Gromova OA, Serov VN, Kerimkulova NV, et al. International experience of the use of pyridoxine: an experimental and clinical use in obstetric practice. *Ginekologiya*. 2013;(1):85–92. (In Russ.)].
20. Morris MS, Sakakeeny L, Jacques PF, et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr*. 2010 Jan;140(1):103–10. doi: 10.3945/jn.109.114397. Epub 2009 Nov 11.
21. Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):493–5.
22. Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 Mar;18(3):185–92.
23. Martinez M, Cuskelly GJ, Williamson J, et al. Vitamin B-6 deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. *J Nutr*. 2000 May;130(5):1115–23.
24. Dong M, Lu Y, Zha Y, Yang H. Endocannabinoid 2-arachidonylglycerol protects primary cultured neurons against homocysteine-induced impairments in rat caudate nucleus through CB1 receptor. *J Mol Neurosci*. 2015 Feb;55(2):500–8. doi: 10.1007/s12031-014-0371-y. Epub 2014 Jul 11.
25. Chacko SA, Song Y, Nathan L, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):304–10. doi: 10.2337/dc09-1402. Epub 2009 Nov 10.
26. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr*. 2011 Aug;141(8):1508–15. doi: 10.3945/jn.111.138115. Epub 2011 Jun 8.
27. Midttun O, Hustad S, Schneede J, et al. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul;86(1):131–8.

Поступила 28.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». 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.

Нодель М.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона

Повышенная дневная сонливость (гиперсомния) является одним из клинически значимых, но недостаточно изученных симптомов болезни Паркинсона (БП). Она проявляется постоянной повышенной сонливостью в течение дня и/или короткими неожиданными (непреднамеренными) засыпаниями. Гиперсомния негативно влияет на качество жизни пациентов, потенциально опасна в ситуациях, требующих повышенного внимания. Приведены современные подходы к диагностике гиперсомнии при БП. Обсуждается многофакторность ее патофизиологии у пациентов с БП. Описываются современные представления о связи гиперсомнии с дегенерацией структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования, нарушениями ночного сна, дофаминергической терапией. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих роль циркадных механизмов в проявлении инсомнии и гиперсомнии у больных БП. Представлено клиническое наблюдение пациента с умеренно выраженными двигательными, когнитивными нарушениями, у которого ведущим фактором ухудшения повседневной жизни являлась гиперсомния. Обсуждается возможная роль циркадных нарушений в развитии гиперсомнии, а также сопутствующих мягких проявлений инсомнии и парасомнии. Клинически значимый эффект в отношении нарушений сна и бодрствования достигнут на фоне применения пролонгированного препарата мелатонина, когнитивно-поведенческой терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; гиперсомния; циркадные нарушения; мелатонин.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):45–50.

Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease

Nodel M.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Excessive daytime sleepiness (hypersomnia) is one of the clinically important, but inadequately studied symptoms of Parkinson's disease (PD). It manifests as constant excessive sleepiness during the day and/or short unexpected (unintentional) naps. Hypersomnia negatively affects quality of life in patients; it is potentially dangerous in the situations requiring greater attention. The paper presents current approaches to diagnosing hypersomnia in PD. It discusses the multifactorial nature of its pathophysiology in patients with PD. The present-day ideas about the relationship of hypersomnia to degeneration of the brain structures involved in the regulation of sleep and wakefulness, to nocturnal sleep disorders and dopaminergic therapy are described. The paper gives the results of experimental and clinical studies confirming the role of circadian mechanisms in the manifestation of insomnia and hypersomnia in PD patients. It describes a clinical case of a patient with moderate motor and cognitive impairments, in whom hypersomnia is a leading factor in deteriorating daily life. The possible role of circadian disturbances in the development of hypersomnia and related mild manifestations of insomnia and parasomnia is discussed. A clinically significant effect in treating sleep and wakefulness disorders has been achieved in the prolonged use of melatonin and cognitive-behavioral therapy.

Keywords: Parkinson's disease; hypersomnia; circadian disturbances; melatonin.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):45–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-45-50>

Болезнь Паркинсона (БП) проявляется широким кругом двигательных и недвигательных симптомов, что обусловлено мультисистемностью ее патофизиологии. Повышенная дневная сонливость (гиперсомния) — один из клинически значимых, но недостаточно изученных симптомов БП. Она характеризуется постоянной повышенной сонливостью в течение дня и/или короткими неожиданными (непреднамеренными) засыпаниями. Встречаемость гипер-

сомнии у пациентов с БП в 1,5–2 раза выше, чем в аналогичной возрастной популяции [1]. Она наблюдается у 15–75% (в среднем у 50%) больных БП [1–2]. Ощущение сонливости в течение дня может усиливаться в ряде ситуаций, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездок в транспорте). Эпизоды непреднамеренных засыпаний возникают на фоне отсутствия или кратковременной

предшествующей сонливости и выявляются в среднем у 10–15% больных [1–2]. Они могут наблюдаться во время чтения, просмотра телепередач, а также в ситуациях, требующих поддержания активного внимания (прием пищи, бе-седа, вождение автомобиля).

Частота гиперсомнии у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [3]. Наряду с этим повышенная сонливость может быть одним из первых симптомов БП, опережающих двигательные нарушения [4]. Отмечена ассоциация гиперсомнии с более быстрым присоединением постуральной неустойчивости и падений [5], прогрессированием когнитивных расстройств [6], появлением галлюцинаций [7].

Клиническое значение гиперсомнии нередко недооценивается в клинической практике. У пациентов с гиперсомнией наблюдается большая степень нарушений повседневной активности [7]. По данным D.A. Gallagher и соавт. [8], гиперсомния является одним из ведущих факторов ухудшения качества жизни в развернутых и поздних стадиях БП. В нашей работе [9] показана связь гиперсомнии с ухудшением социальных аспектов качества жизни (ослабление социальных контактов, коммуникативных возможностей).

Гиперсомния представляет собой потенциальную опасность для жизни в ситуациях, требующих повышенного внимания. К. Suzuki и соавт. [10] установили, что у 75% пациентов с постоянной выраженной дневной сонливостью отмечаются эпизоды засыпаний при вождении автомобиля. Важность данного нарушения иллюстрируют два примера из нашей практики: у одного пациента засыпание произошло во время ходьбы, что привело к потере равновесия и падению; у другого – во время чтения лекции студентам, в результате чего преподаватель был отстранен от дальнейшей лекционной деятельности.

Это диктует необходимость диагностики гиперсомнии у всех пациентов с БП с целью дальнейшей ее адекватной коррекции. Для клинической оценки гиперсомнии при БП Международной ассоциацией изучения двигательных расстройств рекомендована шкала сонливости Эпворта – ШСЭ (Epworth Sleepiness Scale), состоящая из 9 вопросов, оценивающих сонливость при различных видах повседневной активности [11]. Диагностика дневных непреднамеренных засыпаний при БП в клинической практике может быть затруднена из-за нарушения их субъективного осознания (агнозии) [12]. Диагностировать гиперсомнию можно с помощью полисомнографии (ПСГ) – множественного теста латенции сна. Тест состоит из 4–5 ПСГ-исследований по 20 мин с интервалом в 2 ч, которые проводят после ночной ПСГ. При выявлении средней латенции засыпания менее 8 мин констатируют повышенную сонливость, менее 5 мин – сонливость тяжелой степени [13].

Для выбора адекватной программы терапии требуется анализ возможных причин гиперсомнии, что представляет непростой задачей из-за многофакторности ее патофизиологии. В качестве первичных причин возникновения гиперсомнии рассматривается нейродегенеративный процесс со структурно-функциональными расстройствами в системе нисходящих гипоталамо-стволовых нейрональных связей, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций, обеспечивающих регуляцию сна и бодрствования. Важную роль играет и дисфункция активирующей системы (серотонинергические нейроны дорзального ядра

шва, норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра, латеродорзальной покрывки моста, дофаминергические нейроны вентральной покрывки среднего мозга) вследствие нейродегенерации [14].

Обсуждается сходство некоторых патофизиологических механизмов гиперсомнии у пациентов с БП и нарколепсии. При БП была выявлена дегенерация нейронов заднего гипоталамуса, которые синтезируют орексин. Чем значительнее гибель орексин-синтезирующих нейронов, тем более выражены симптомы БП [15]. Однако результаты оценки содержания орексина в цереброспинальной жидкости у больных довольно противоречивы, что требует дальнейшего уточнения роли дисфункции орексиновой системы в проявлении различных форм гиперсомнии у пациентов с БП.

Для определения курабельных вторичных причин гиперсомнии необходим прежде всего анализ связи повышенной дневной сонливости с сопутствующими нарушениями ночного сна и проводимой пациенту дофаминергической терапией. Усугублять проявления гиперсомнии может ортостатическая, постпрандиальная гипотензия [16].

В исследованиях нарушений сна и бодрствования с помощью субъективных клинических и объективных (ПСГ) методов оценки у пациентов с БП показана возможность различных вариантов соотношения гипер- и инсомнии (нарушения засыпания, ночные пробуждения). Так, гиперсомния может проявляться на фоне инсомнии [17], а также при отсутствии нарушений ночного сна [3]. В ряде случаев гиперсомния нарастает при увеличении продолжительности ночного сна [18]. В нашей работе [19] установлена связь между инсомнией и непреднамеренными дневными засыпаниями, что свидетельствует о гетерогенности гиперсомнии с позиций разной роли диссомнических расстройств в патофизиологии ее проявлений.

Результаты оценки связи гиперсомнии с отдельными формами нарушения ночного сна – синдромом сонного апноэ, синдромом нарушения поведения (СНП) в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СБДГ) – довольно противоречивы и нуждаются в уточнении [1]. СНП – СБДГ встречается в среднем у 40% больных БП и характеризуется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в СБДГ [20].

В случае выявления нарушений ночного сна у пациента с гиперсомнией в первую очередь следует проанализировать адекватность терапии ночной гипокинезии (затруднения при поворотах в постели). Для ее коррекции может быть повышена доза стандартного препарата, содержащего леводопу, либо назначены препараты, усиливающие дофаминергический эффект леводопы (комбинированный препарат, содержащий леводопу и энтакапон; ингибитор моноаминоксидазы В) [21].

Назначение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) для коррекции инсомнии в случае дневной повышенной сонливости нецелесообразно, поскольку наибольший риск ее развития связан с приемом именно этой группы препаратов, хотя известно о возможности усиления гиперсомнии на фоне использования всех дофаминергических препаратов. Прием АДР рассматривается в качестве одной из ведущих причин непреднамеренных засыпаний и повышает вероятность их появления в 2–3 раза [22]. Одним из

объяснений развития гиперсомнии на фоне приема АДР является усугубление дисфункции орексиновой системы, доказанное экспериментально [23].

Связь гиперсомнии с приемом АДР считается вероятной, если она появляется на фоне назначения препарата из этой группы: на этапе подбора дозы, в первые недели поддерживающей терапии. Другой вариант влияния АДР на состояние бодрствования — возникновение или усиление сонливости на «пике» действия дозы, т. е. через 40–90 мин после приема препарата. Появление гиперсомнии в случае стабильной схемы дофаминергической терапии, при отсутствии связи ее выраженности с режимом приема АДР, может свидетельствовать о большей роли других патофизиологических механизмов в развитии гиперсомнии. Тем не менее даже в отсутствие доказательной связи гиперсомнии с приемом АДР целесообразно по возможности постепенно отменить препарат этой группы (или уменьшить его дозу) и провести соответствующую имеющимся двигательным расстройствам коррекцию дозы леводопы.

Одно из актуальных, но недостаточно разработанных направлений сомнологии — изучение роли нарушений циркадной системы в возникновении расстройств сна и бодрствования у пациентов с БП.

Под циркадными ритмами подразумевают физиологические и психические явления, возникающие с периодичностью около суток. Циркадные ритмы связаны с активностью «биологических часов». Биологические часы — это внутриклеточный универсальный молекулярный механизм, основная задача которого заключается в поддержании собственного ритма молекулярно-биохимических реакций, управлении ритмической экспрессией генов различных клеток организма, вовлеченных в физиологические, обменные и поведенческие процессы [14].

Главная часть биологических часов — центральный осциллятор — расположен в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Подчиненные ему вторичные осцилляторы, местные биологические часы, локализованы в органах и тканях организма. Гипоталамические СХЯ получают «входные» сигналы от фоторецепторов сетчатки через ретиногипоталамический тракт, от гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса и эпифиза через рецепторы мелатонина, от ствола мозга через серотонинергические и холинергические проекции. «Выходные» импульсы от СХЯ подавляют синтез и выброс мелатонина эпифизом, а также посредством нейрогенных и гуморальных сигналов воздействуют на все основные центры регуляции сна и бодрствования [14].

Накоплено большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что трудности засыпания, уменьшение продолжительности сна, его фрагментация и повышенная дневная сонливость могут являться следствием нарушения временного структурирования сна и бодрствования, которое происходит из-за циркадной дисфункции [24].

Однако связь нарушений сна и бодрствования с циркадными расстройствами у пациентов с БП требует уточнения. В ряде экспериментальных исследований на животных показано, что разрушение дофаминергической системы и дефицит дофамина приводят к нарушению ритмов экспрессии часовых генов, расстройствам сна и бодрствования [25].

При БП могут разрушаться нейроанатомические отделы циркадной системы, например афферентные пути к

СХЯ. БП сопровождается нарушениями структуры и функции сетчатки, в том числе снижением уровня ретинального дофамина. Выявлены циркадные флуктуации зрительной функции, в частности контрастной чувствительности у больных БП [26]. Поскольку дофамин является медиатором сетчатки, опосредующим афферентацию от фоторецепторов об изменении освещенности к СХЯ, его дефицит в сетчатке может нарушать поддержание циркадного ритма у больных БП. Снижение серотонинергической и холинергической афферентации вследствие нейродегенерации ядер ствола мозга (ядра шва, педункулопонтинного, базального ядер), характерной для БП, вероятно, также может обсуждаться в ряду механизмов нарушения циркадной регуляции.

Получены нейровизуализационные свидетельства нейродегенерации гипоталамуса у пациентов с БП [27], таким образом, циркадная дисфункция при БП может быть обусловлена и первичным поражением СХЯ.

В синхронизации циркадных ритмов, помимо СХЯ гипоталамуса, участвует гормон эпифиза мелатонин. Синтез мелатонина увеличивается в темное время суток и угнетается в дневные часы. Полагают, что мелатонин, воздействуя через мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [14, 24]. У пациентов с БП выявлено снижение экспрессии мелатонинергических рецепторов в черной субстанции, полосатом теле, миндале [28], что, возможно, объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании.

Изучение особенностей секреции мелатонина при БП показало изменения циркадных колебаний его концентрации в плазме крови. В частности, отмечено снижение амплитуды выделения мелатонина у пациентов с БП по сравнению с возрастной группой контроля [29, 30]. Уменьшение уровня циркулирующего мелатонина по сравнению с таковым у здоровых сверстников выявлено как у пациентов как с недавно диагностированной БП [31], так и с развернутыми стадиями заболевания, принимавших дофаминергические препараты [30].

О значимой роли мелатонинергической дисфункции в нарушении регуляции сна при БП свидетельствуют данные о наличии связи между снижением секреции мелатонина и изменениями архитектуры сна (сокращением длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ) [31]. Специфичность изменений секреции мелатонина для БП подтверждают недавно полученные данные о связи между концентрацией мелатонина в плазме, степенью атрофии гипоталамуса и тяжестью заболевания [32].

Отмечено влияние дофаминергической терапии на уровень и ритм секреции мелатонина. В частности, выявлено большее количество циркулирующего мелатонина у пациентов, получающих дофаминергическую терапию, по сравнению с нелечеными больными [33]. Обнаружено повышенное дневное выделение мелатонина у больных БП с феноменом «изнашивания дозы» при сопоставлении с пациентами без двигательных флуктуаций [34]. У больных БП, принимавших дофаминергические препараты, выявлена повышенная концентрация мелатонина в утренние часы [35].

Изменения ритма секреции мелатонина на фоне дофаминергической терапии можно объяснить экспериментальными данными, свидетельствующими об участии дофаминергической системы в регуляции работы эпифиза. В ча-

стности, у крыс в эпифизе были выявлен Д4-подтип дофаминергических рецепторов, экспрессия которых зависит от интенсивности освещения и подчиняется циркадным колебаниям [36].

Эффективность мелатонина при инсомнии у пациентов с БП и умеренно выраженными нарушениями ночного сна подтверждена ранее в небольших плацебоконтролируемых исследованиях [37, 38]. Клинически значимый эффект терапии проявлялся в улучшении субъективного ощущения качества сна, снижении частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращении ночных пробуждений [37, 38].

Эффективность мелатонина в отношении гиперсомнии систематически не изучалась. О существующей связи между нарушениями циркадных ритмов секреции мелатонина и проявлениями повышенной дневной сонливости у пациентов с БП свидетельствуют результаты недавнего исследования А. Videnovic и соавт. [30]. У больных с выраженной гиперсомнией, оцененной по шкале Эпворта, в отличие от пациентов без сонливости выявлено значимое снижение амплитуды секреции мелатонина.

Положительное влияние мелатонина на гиперсомнию было отмечено ранее в небольшом многоцентровом контролируемом исследовании G. Dowling и соавт. [37]. У пациентов с БП после 2-недельного приема мелатонина по сравнению с группой плацебо наряду со статистически значимым улучшением качества сна установлено уменьшение выраженности дневной сонливости.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 67 лет, экономист, страдает БП около 3 лет. Началом заболевания считает изменение почерка по типу микрографии, затруднения при выполнении действий, требующих мелкой моторики (застегивание пуговиц, пользование бритвой), замедление темпа ходьбы. Около 1,5 лет назад была назначена терапия леводопой/бенсеразидом 200/50 по 1/2 таблетки 3 раза в день (300 мг леводопы в сутки) с хорошим эффектом в виде улучшения почерка, повседневной активности восстановления темпа ходьбы.

Через 4–6 мес терапии в связи с оптимальным самочувствием в первой, наиболее активной, половине дня пациент отменил прием вечерней дозы препарата. На фоне изменения схемы лечения отметил ухудшение сна в виде пробуждений до 4–5 раз за ночь. При пробуждении беспокоили неприятные ощущения в мышцах («как будто отлежал»), затруднения при изменении положения в постели, «требовалось вертеться в постели, чтобы найти удобную позу». Возобновление 3-кратного режима введения противопаркинсонического препарата с приемом последней дозы за 30–40 мин до отхода ко сну уменьшило количество пробуждений до 1–3 раз за ночь; реже беспокоили парестезии в мышцах при пробуждении, стал более свободно поворачиваться в постели и быстрее засыпать после пробуждений.

Около полугода назад родственники обратили внимание на двигательную и речевую активность во сне: пациент мог размахивать руками, иногда садиться в постели, кричать, выкрикивать отдельные фразы. В беседе с пациентом выяснилось, что эти движения и звуки соответствовали содержанию ярких кошмарных сновидений. Данные эпизоды возникали 2–3 раза в неделю; лишь изредка приводили к прерыванию сна и в большей степени беспокоили супругу пациента.

Несмотря на ощущение отдыха после сна утром, в течение дня стал отмечать эпизоды сонливости. Сначала сонли-

вость появлялась в ситуациях, не требующих поддержки активного внимания (поездки в транспорте, просмотр телепрограмм, пассивный отдых в кресле). Однако возникновение эпизодов неожиданных засыпаний во время рабочего дня (на совещаниях, при работе с документами) существенно нарушало профессиональную деятельность и послужило поводом для обращения к неврологу.

При осмотре: минимальные гипомимия, гипокинетическая дизартрия. Гипокинезия при выполнении динамических проб — от легкой до умеренной степени (больше выраженная в правой руке и ноге), легкая мышечная ригидность в правых конечностях, минимальная туловищная брадикинезия. Легкое изменение походки по паркинсоническому типу — сокращение длины и амплитуды шага. Постуральных нарушений нет. При поведении ортостатической пробы признаков ортостатической гипотензии не выявлено. Нейрогенные нарушения мочеиспускания отсутствуют. Запор.

Оценка когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест) — 27 баллов (из 30 возможных). Небольшое снижение оценки по этой шкале было обусловлено нарушением воспроизведения 1 из 5 слов (с подсказкой — воспроизведение всех слов), единичными ошибками при выполнении субтеста на внимание. Оценка эмоционального статуса: отсутствие клинически значимых симптомов тревоги и депрессии (опросник депрессии Бека — 8 баллов, опросник тревоги Спилбергера — 32 балла). Оценка сонливости по шкале Эпворта — 10 баллов (выраженная сонливость). Заполнение пациентом разработанного нами дневника сонливости позволило установить, что сонливость появлялась и усиливалась преимущественно во второй половине дня; зависимости выраженности сонливости от времени приема дозы препарата леводопы не обнаружено. Беседа с женой пациента позволила уточнить, что при чтении, спокойной беседе случались единичные засыпания на 2–3 с. Эпизоды засыпаний не всегда осознавались пациентом. Со слов жены, храпа и остановок дыхания во сне не отмечается.

Заключение: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, II стадия по Хен и Яру. Умеренные когнитивные расстройства в виде нарушений памяти дизрегуляторного характера и внимания. Выраженная гиперсомния. Легкая инсомния. Синдром нарушения поведения в фазе СБДГ.

Таким образом, поводом для последнего обращения к неврологу явились не двигательные симптомы заболевания, а нарушения сна и бодрствования, которые оказывали более значимое негативное влияние на повседневную активность и качество жизни больного, а также его супруги. Выявлены признаки выраженной гиперсомнии, легкой инсомнии (единичные пробуждения) и умеренной степени тяжести парасомнии — СНП — СБДГ. Отсутствие признаков вторичной инсомнии (ночная гипокинезия, эмоционально-аффективные нарушения), синдрома «беспокойных ног, связи гиперсомнии с дофаминергической терапией, ортостатической гипотензией позволило предположить нарушение циркадных механизмов. Можно было думать и о роли циркадных нарушений в проявлении диагностированного нами феномена СНП — СБДГ. На возможность связи СНП — СБДГ с циркадной дисфункцией указывают данные о том, что СХЯ контролирует «включение» и временные параметры СБДГ [39], а также установленная положительная корреляция между нарушениями циркадного ритма температуры тела и выраженностью симптомов СНП — СБДГ у пациентов с БП [40]. Значимую роль мелатонинергических механизмов в

патогенезе СНП — СБДГ подтверждает доказанная, в том числе в плацебоконтролируемом исследовании, эффективность мелатонина. На фоне терапии мелатонином отмечено значительное восстановление атонии в СБДГ [41].

Принимая во внимание особенности нарушений сна и бодрствования, в дополнение к противопаркинсонической терапии рекомендован прием пролонгированного препарата мелатонина 2,0 мг (1 раз в сутки после еды, за 1–2 ч до отхода ко сну) в течение 3 нед. Эффективность пролонгированной формы мелатонина при нарушениях ночного сна была установлена в многочисленных клинических исследованиях [42, 43]. Она обеспечивается длительным периодом полувыведения препарата (до 4 ч) с воспроизведением профиля высвобождения эндогенного мелатонина. Эффективность и хорошая переносимость препарата позволили рекомендовать его в качестве средства первого выбора при первичной инсомнии у лиц старше 55 лет [44].

Пациенту также рекомендовано использование элементов когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [45]. Разъяснена связь имеющихся нарушений сна и бодрствования с основным заболеванием, обсуждены возможные причины данных нарушений. Для уменьшения дневной сонливости, а также выраженности двигательных симптомов болезни, улучшения качества ночного сна предложено повысить двигательную активность, проводить регулярные занятия с дозированной физической нагрузкой. С учетом возможных изменений суточных ритмов секреции мелатонина рекомендовано увеличить пребывание на воздухе во время светового дня.

Учитывая легкую инсомнию, пациенту была разъяснена целесообразность соблюдения правил гигиены сна: создание хороших условий для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате), избегание неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. При пробуждении ночью и отсутствии сонливости был дан совет встать и заняться спокойной деятельностью, а затем лечь при появлении сонливости. Утренний подъем

с постели рекомендован в одно и то же время, а отход ко сну — лишь при наличии сонливости. Обсуждалась необходимость отказа от активизирующей деятельности (просмотр телепередач, занятия спортом) перед сном, приема алкоголя, кофе, тяжелой пищи, курения во второй половине дня. Пациент был ознакомлен с подходами для улучшения функции внимания, оптимизации запоминания нового материала.

При повторном осмотре на фоне проводимой терапии отмечены уменьшение проявлений дневной сонливости, отсутствие эпизодов засыпания в ситуациях, требующих концентрации внимания, улучшение качества сна с сокращением пробуждений до 1–2 раз за ночь. Со слов жены, реже стали возникать эпизоды двигательной активности во сне (до 1 раза в 2 нед). Пациенту предложено продолжить соблюдать рекомендации по нелекарственной терапии, поддержанию образа жизни.

Данный клинический случай иллюстрирует важную роль нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП. На раннем этапе наблюдения пациента ведущими дезадаптирующими проявлениями болезни являлись инсомния в виде частых пробуждений на фоне недостаточной терапии ночной гипокинезии, а чуть позднее — гиперсомния. На фоне коррекции циркадных нарушений с помощью мелатонина пролонгированного действия, КПТ удалось минимизировать данные расстройства и улучшить повседневную активность пациента.

Таким образом, для разработки эффективной индивидуализированной терапии гиперсомнии необходим внимательный анализ ее возможных причин с уточнением качества ночного сна, получаемой фармакотерапии, образа жизни пациента. Одним из перспективных направлений терапии гиперсомнии являются диагностика и коррекция циркадных нарушений (мелатонин пролонгированного действия, КПТ, фототерапия, соблюдение правил гигиены сна, поддержание режима двигательной, когнитивной активности в течение дня).

ЛИТЕРАТУРА

- Battista J, Monderer R, Thory M. Excessive Daytime Somnolence associated with Parkinson's Disease. In: disorders of sleep and circadian rhythms. In: Videnovich A, Hogg B, editors. Parkinson's Disease. Wien: Springer-Verlag; 2015. P. 107–116.
- De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 May;4(5):254–66. doi: 10.1038/ncpneu0775. Epub 2008 Apr 8.
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019–24.
- Abbott R, Ross G, White L. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson Disease. *Neurology*. 2005 Nov 8; 65(9):1442–6.
- Spindler M, Gooneratne NS, Siderowf A, et al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):387–91. doi: 10.3233/JPD-130184.
- Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011;111(9):37–42. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disturbances in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):37–42. (In Russ.)].
- Gjerstad M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's Disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May;78(5):476–9. Epub 2006 Nov 10.
- Gallagher DA, Lees AJ, Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010 Nov 15; 25(15):2493–500. doi: 10.1002/mds.23394.
- Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;(1):20–5. [Nodel' MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;(1):20–5. (in Russ.)].
- Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008 Aug 15;271(1–2):47–52. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.008. Epub 2008 Apr 23.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
- Merino-Andrew M, Arnulf I, Konofal E. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1553–4.
- Littner MR, Kushida C, Wise M. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2005 Jan; 28(1):113–21.
- Ковальзон ВМ. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн.: Основы сомнологии. Москва: Бином; 2011. С. 69–88. [Koval'zon VM. System mechanisms of «wakefulness-sleep». In: *Osnovy somnologii* [Fundamentals of sleep medicine]. Moscow: Binom; 2011. P. 69–88.]
- Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1586–95. Epub 2007 May 9.

16. Бабкина ОВ, Полуэктов МГ, Левин ОС. Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;111(6):60-70. [Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. The heterogeneity of daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016;111(6):60-70. (In Russ.)].
17. Stevens S, Comella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson's disease. *Sleep*. 2004 Aug 1;27(5):967-72.
18. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Mar;6(2):169-76.
19. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;19(6):9-16. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(6):9-16. (In Russ.)].
20. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;20(6):28-34. [Nodel' MR, Ukraintseva YuV, Yakhno NN. Syndrome of behavioral disturbances in the sleep phase with rapid eye movements in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):28-34. (In Russ.)].
21. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
22. Paus S, Brecht HM, Köster J. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):659-67.
23. Katsuki H, Michinaga S. Anti-Parkinson Drugs and Orexin Neurons. *Vitam Horm*. 2012;89:279-90. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00015-9.
24. Украинцева ЮВ, Ковальзон ВМ. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Часть 1. Роль дофамина в циркадианной дисфункции. Физиология человека. 2016;42(4):110-9. [Ukraintseva YuV, Koval'zon VM. Circadian regulation and its disorders in patients with Parkinson's disease. Part 1. The role of dopamine in circadian dysfunction. *Fiziologiya cheloveka*. 2016;42(4):110-9. (In Russ.)].
25. Gravotta L, Gavrilu AM, Hood S, et al. Global depletion of dopamine using intracerebroventricular 6-hydroxydopamine injection disrupts normal circadian wheel-running patterns and PERIOD2 expression in the rat forebrain. *J Mol Neurosci*. 2011 Oct;45(2):162-71. doi: 10.1007/s12031-011-9520-8. Epub 2011 Apr 12.
26. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, et al. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1128-45. doi: 10.1093/brain/awp068. Epub 2009 Mar 31.
27. Politis M, Piccini P, Pavese N, et al. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol*. 2008 Nov;214(1):112-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.021. Epub 2008 Aug 6.
28. Adi N, Mash DC, Ali E, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptors expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):BR61-7.
29. Bordet R, Devos D, Briquet S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2003 Mar-Apr;26(2):65-72.
30. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *JAMA Neurol*. 2014 Apr;71(4):463-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239.
31. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson's disease. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):589-95. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.65.
32. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016 Jul;31(7):1062-6. doi: 10.1002/mds.26592. Epub 2016 Mar 12.
33. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2014 Mar;15(3):342-7. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.016. Epub 2014 Jan 21.
34. Fertl E, Auff E, Doppelbauer A, Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of L-dopa. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;5(3):227-34.
35. Lin L, Du Y, Yuan S, et al. Serum melatonin is an alternative index of Parkinson's disease severity. *Brain Res*. 2014 Feb 14;1547:43-8. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.021. Epub 2013 Dec 30.
36. Kim JS, Bailey MJ, Weller JL, et al. Thyroid hormone and adrenergic signaling interact to control pineal expression of the dopamine receptor D4 gene (Drd4). *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jan 15;314(1):128-35. doi: 10.1016/j.mce.2009.05.013. Epub 2009 May 29.
37. Dowling G, Mastick J, Colling E, et al. Melatonin for sleep disturbances in PD. *Sleep Med*. 2005 Sep;6(5):459-66.
38. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):459-64. Epub 2007 Apr 3.
39. Wurts SW, Edgar DM. Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2000 Jun 1;20(11):4300-10.
40. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, et al. The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e72661. doi: 10.1371/journal.pone.0072661. eCollection 2013.
41. Kunz D, Mhlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2010 Dec;19(4):591-6. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.
42. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: a guide to its use in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013;29(5):125-9.
43. Ковров ГВ, Агальцов МВ, Сукмарова ЗН. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):24-30. [Kovrov GV, Agaltsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):24-30. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-24-30
44. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010 Jun;24(6):915-21. doi: 10.1177/0269881108100093. Epub 2009 Jan 22.
45. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*. 2006 Nov;29(11):1398-414.

Поступила 18.10.2016

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.

Микадзе Ю.В.^{1,2}, Богданова М.Д.¹, Лысенко Е.С.^{1,2}, Абузайд С.М.³, Шахнович А.Р.³

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

²Психолого-социальный факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ³ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, Ленинские горы, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Изучение функциональной специализации полушарий мозга с помощью метода транскраниальной ультразвуковой доплерографии (обзор зарубежной литературы)

Представлен обзор работ, в которых метод функциональной транскраниальной ультразвуковой доплерографии используется в разных областях нейрокognитивных исследований. Обсуждаются достоинства и недостатки метода в решении теоретических и практических задач и перспективы его применения.

Ключевые слова: функциональная специализация полушарий; доплерография; скорость кровотока; мозговые артерии; когнитивные нагрузки; вербальный стимульный материал; невербальный стимульный материал.

Контакты: Юрий Владимирович Микадзе; ymikadze@yandex.ru

Для ссылки: Микадзе ЮВ, Богданова МД, Лысенко ЕС и др. Изучение функциональной специализации полушарий мозга с помощью метода транскраниальной ультразвуковой доплерографии (обзор зарубежной литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):51–56.

Transcranial Doppler ultrasound study of brain hemispheric functional specialization: A review of foreign literature

Mikadze Yu.V.^{1,2}, Bogdanova M.D.¹, Lysenko E.S.^{1,2}, Abuzaid S.M.³, Shakhnovich A.R.³

¹Faculty of Psychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²Sociopsychological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Leninsky Gory, Moscow 119991; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ³16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

The paper provides a review of the works in which functional transcranial Doppler ultrasound is used in different areas of neurocognitive studies. It discusses the advantages and disadvantages of the technique in solving theoretical and practical problems and prospects of its use.

Keywords: hemispheric functional specialization; Doppler study; blood flow velocity; cerebral arteries; cognitive loads; verbal stimulus material; non-verbal stimulus material.

Contact: Yuri Vladimirovich Mikadze; ymikadze@yandex.ru

For reference: Mikadze YuV, Bogdanova MD, Lysenko ES, et al. Transcranial Doppler ultrasound study of brain hemispheric functional specialization: A review of foreign literature. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-51-56>

Изучение функциональной специализации полушарий и межполушарной асимметрии является предметом исследований в ряде нейронаук. Особый интерес представляет нейрокognитивный подход, при использовании которого ставится задача описания структурно-функциональной организации разных видов психической деятельности и верификации ее психологической структуры и мозговой основы с помощью нейропсихологических и нейровизуализирующих методов [1]. Нейрокognитивный подход, по словам Л. Сквайра, позволяет устанавливать важные связи между когнитивной психологией и неврологией [2].

Для определения активности различных центров мозга, отражающей переработку информации, используются электроэнцефалография (ЭЭГ) и различные нейровизуализирующие методы (функциональная магнитно-резонансная томография — фМРТ, позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ и др.), которые наряду с достоинствами имеют определенные ограничения и недостатки, разные степени сложности обслуживания и стоимость использования.

Функциональная транскраниальная ультразвуковая доплерография (ФТКУЗДГ) — сравнительно недорогой, неинвазивный и безболезненный метод оценки скорости кровотока (СК). ФТКУЗДГ обеспечивает высокое временное разрешение, гораздо более высокое, чем, например, фМРТ. При ее проведении пациент не должен оставаться неподвижным, наличие металлических имплантатов, татуировок не влияет на результаты исследования, метод является щадящим для людей, страдающих клаустрофобией.

К очевидным недостаткам ФТКУЗДГ относится низкое пространственное разрешение в пределах одного полушария, что накладывает ограничения при определении внутриполушарных различий.

В последние десятилетия ФТКУЗДГ в сочетании с разными видами когнитивных нагрузок активно используется в исследовательских и прикладных целях для определения функциональной специализации полушарий. Большинство публикаций, посвященных использованию метода ФТКУЗДГ в нейрокогнитивных исследованиях, представлены в зарубежной литературе, и количество статей имеет выраженную тенденцию к увеличению: если в 1987–1991 гг. было опубликовано всего 15 таких исследований, то с 2007 по 2011 г. их число выросло уже до 274 [3].

Общая характеристика метода ФТКУЗДГ

Первые сообщения о применении эффекта Допплера для измерения СК появились в 1961 г., а первые клинические исследования с его использованием — в 1982 г. [4]. Процедура ФТКУЗДГ детально описана во многих статьях [5–8]. Чаще всего используется два датчика для одновременного двустороннего измерения СК. Датчики располагаются в «височном окне» — в этой области кость черепа достаточно тонкая для оптимального прохождения ультразвукового сигнала. В «височном окне» открывается доступ к трем мозговым артериям: передней (ПМА), средней (СМА), задней (ЗМА). В область кровоснабжения СМА попадают височные и теменные отделы мозга, наружная и внутренняя поверхность лобных долей, ЗМА — затылочные и теменные области мозга, задние и медиобазальные отделы височной коры, ПМА — медиальная поверхность лобной и теменной долей, часть орбитальной поверхности лобной доли, наружная поверхность первой лобной извилины, верхняя часть центральных и верхней теменной извилин.

В большинстве исследований проводилось измерение СК в СМА. Это может быть связано с несколькими причинами. Наиболее частый выбор СМА для исследования, с одной стороны, определяется анатомическими особенностями кровоснабжения областей мозга. Наличие так называемых зон перекрытия, в которых одну и ту же область мозга питают разные артерии, позволяет отдавать предпочтение при исследованиях СМА. На более частое использование в исследованиях СМА влияет также более быстрое и удобное ее определение по сравнению с другими артериями [9–18].

Д.А. Washburn и соавт. [3] в обзоре, посвященном анализу различных методов нейровизуализации, отмечают что доплерография не является прямым измерением нейрональной активности, сопровождающей когнитивные операции, а определяет лишь СК, которая указывает на наличие нейрональной активности где-то в области перфузии, связанной с увеличением ментальной активности. В то же время, сопоставляя доплерографию с другими технологиями, используемыми в нейрокогнитивных исследованиях, авторы отмечают по крайней мере три наиболее перспективных направления ее применения, которые связаны с исследованием: а) межполушарных различий; б) индивидуальных и групповых различий; в) наличия ментальных усилий даже при отсутствии явных поведенческих проявлений, например в ситуациях непроизвольного и произвольного когнитивного контроля.

Проблема межполушарной функциональной асимметрии и функциональной специализации полушарий

В ряде исследований с применением ФТКУЗДГ, представлены данные, свидетельствующие о выраженной связи левого полушария (по сравнению с правым) с обработкой вербальных стимулов, а также о не столь очевидном преобладании активности правого полушария (по сравнению с левым) при переработке зрительно-пространственной и других типов невербальной информации. При определении латеральной специфичности полушарий по вербальным функциям использовались когнитивные нагрузки с разными вариантами стимульного материала и разными процедурами его переработки [3]. Было показано, что выполнение таких заданий, как чтение вслух и чтение про себя [18, 10], отнесение слов к семантическим категориям [11], построение предложений [14], называние слов на определенную букву (лексическая беглость) [14, 19], поиск синонимов и антонимов к стимульным словам [11], называние букв [20], сопровождалось большим усилением СК в сосудах левого полушария по сравнению с правым.

Исследования усиления СК в сосудах правого полушария при выполнении когнитивных заданий с невербальным стимульным материалом дают обратную картину: наблюдается более высокая правополушарная активность по отношению к неречевым функциям. Это показано при выполнении заданий на зрительно-пространственные функции: визуальный поиск предметов [12], мысленное вращение куба [11], сравнение фигур [21], восприятие лиц [22] и при прослушивании отрывков музыкальных произведений [23].

В исследовании А. Flöel и соавт. [16], которое включало 75 здоровых участников, определяли латерализацию полушарий по вербальным и невербальным функциям. В качестве вербальной когнитивной нагрузки использовался тест на называние слов на определенную букву, которая появлялась на экране монитора (Verbal fluency test). Невербальным вариантом когнитивной нагрузки выступал тест Лардмарка (Lardmark test), в котором требовалось отслеживать и отмечать перемещение линии на экране. Выполнение каждого задания сопровождалось двусторонним измерением СК в СМА. Результаты исследования подтвердили преимущественное увеличение у большинства испытуемых СК в левом полушарии при выполнении вербального задания и в правом полушарии при выполнении невербального задания [16].

В большинстве исследований в связи с плохим пространственным разрешением доплерографии чаще ставится вопрос о латерализации процесса, а не о его локализации в пределах полушария. В то же время в некоторых работах предпринимаются попытки оценить специфический вклад разных отделов каждого полушария мозга в процесс переработки информации по различиям в усилении СК в разных артериях одного полушария при выполнении тех или иных видов когнитивной нагрузки. N. Stroobant и соавт. [10] рассматривают вопросы не только специфической активности разных полушарий при выполнении вербальных и зрительно-пространственных когнитивных заданий, но и специфического участия разных отделов каждого полушария. Так, на основании различий в изменении СК в ПМА и ЗМА делается вывод о большей вовлеченности лобных отделов в выполнение вербальных заданий и задних отделов в выполнение зрительно-пространственных заданий [11].

Наиболее устойчивым результатом во всех исследованиях с применением ФТКУЗДГ было выявление активации левого полушария при выполнении вербальных заданий, в то время как результаты, связанные с выполнением невербальных заданий, отличаются высокой вариативностью. Выявляемые при переработке вербального материала закономерности позволяют предполагать, в частности, перспективность создания протокола определения доминантности полушария по речи с помощью метода ФТКУЗДГ. Такая возможность также обосновывается перекрестными проверками результатов, полученных с помощью методов ФТКУЗДГ и теста Wada [24–26], ФТКУЗДГ и фМРТ [27, 28], ФТКУЗДГ и ЭЭГ [29], которые подтвердили достоверность результатов доплерографии.

Проблема оценки уровня ментальных усилий

Возможность выявления умственных усилий в значительной степени может быть связана с проблемой управляющих функций. Так, многие исследователи описывают два типа когнитивного контроля при реализации поведения. Некоторые виды поведения осуществляются автоматически, реактивно, другие требуют планирования и сознательного контроля. И для автоматического, и для контролируемого взаимодействия со средой необходима нейронная активность, но автоматическое, рефлекторное поведение не опирается на когнитивную переработку. ФТКУЗДГ может стать инструментом для выявления и доказательства наличия умственных усилий, которые сопровождают планирование и сознательный контроль [30–33].

Опубликованы работы, в которых ставилась задача определения степени латерализации кровотока при выполнении заданий, требующих планирования и внимания. Выполнение задания сказывается на латерализации и ее степени выраженности у разных участников [34–35]. Так, D. Schuepbach и соавт. [36] при оценке эффектов устойчивости и потери стратегии выполнения задания и изменения СК в СМА в обоих полушариях обнаруживали пик (максимум) в передних зонах, что свидетельствует о большей вовлеченности передних отделов.

Сравнительный анализ изменения СК и продуктивности выполнения когнитивных заданий в группах участников, сформированных по особым критериям, позволяет оценить уровень затраченных ментальных усилий. В таких исследованиях на основе стратегии крайних значений формировались группы, участники которых показывали высокие и низкие результаты продуктивности. Затем при сопоставлении с показателями усиления СК анализировали когнитивные и ментальные различия между индивидами с высокими и низкими показателями выполнения заданий [37–40]. Результаты большинства исследований подтвердили, что более успешное или более быстрое выполнение задания сопровождается большим усилением СК по сравнению с ее показателями в покое. S. Duschek и соавт. [34] сравнивали СК в двух группах при выполнении простого задания на время реакции (исследовалось слуховое внимание). Более успешное выполнение задания сочеталось с относительно более высокой СК билатерально по сравнению с этим показателем при менее успешном выполнении задания. Это позволяет предположить, что качество выполнения задания зависит от уровня затрачен-

ных ментальных усилий и это находит отражение в разном характере изменения СК при разном выполнении заданий.

В другом исследовании участникам предлагали выполнить батарею тестов на внимание (ASAP), затем формировали группы в зависимости от результата — с более или менее успешным выполнением задания. Баллы, полученные при обследовании по этой методике, имели положительную достоверную корреляцию с успешностью выполнения теста Струпа, а также временем, затраченным на ответ. Результаты выполнения методики ASAP проявились и в изменении СК. Как и в предыдущем исследовании, успешность выполнения задания была напрямую связана с показателями СК в обоих полушариях — они были выше при более успешном результате [41].

В другом исследовании использовалась похожая стратегия анализа выполнения заданий по крайним (экстремальным) результатам [15]. В течение 36 мин участники должны были «выстреливать» в целевые стимулы, появляющиеся на экране. Целевые стимулы задавались в инструкции. После выполнения задания выборку группировали по времени реакции, затраченной на ответ, и по точности — правильности выполнения задания. У всех участников регистрировали изменение СК. В группе испытуемых, которые тратили меньше времени на ответ, фиксировалась более выраженная левосторонняя латерализация усиления СК, чем в группе участников, которым требовалось больше времени на выполнение задания.

В этом исследовании изучалась также латерализация в отношении функции внимания в зависимости от установки участника на выполнение задания [15]. Испытуемым предлагалось следить за картинкой и давать быстрый и точный ответ (стрелять/не стрелять) на целевые/нецелевые стимулы. При этом происходила активация обоих полушарий, но средняя СК была выше (по отношению к исходной) в левом полушарии, чем в правом. В последующих исследованиях [42] уже подробнее изучали церебральную асимметрию, и снова подтвердилось преимущество левого полушария при активации установки на поиск объекта. Результаты этих исследований расходятся с ранее полученными данными [15], в соответствии с которыми при выполнении такого же задания не наблюдалось преимущественного усиления СК в левом полушарии. Интересный результат, указывающий на чувствительность ФТКУЗДГ к изменению условий выполнения заданий, был получен в ряде работ. Оказалось, что время выполнения задания и устойчивость внимания на объект меняют латерализацию по показателям СК. Так, при увеличении времени выполнения задания по данным ФТКУЗДГ была выявлена преимущественно правосторонняя латерализация СК [8, 15, 32]. В другом исследовании результаты изменения СК указывают на одинаковую активацию обоих полушарий при выполнении задания, в котором необходимо отыскать предметы на картинках, но длительная установка на поиск объектов смещает асимметрию в пользу правого полушария [15].

Проблема индивидуальных и групповых различий

Еще одна область использования ФТКУЗДГ — оценка индивидуальных и групповых различий.

N. Stroobant и G. Vingerhoets [43] на основании данных о степени латерализации мозгового кровотока обобщили результаты разных исследований по полу, возрасту, право- и леворукости. В частности, было выявлено, что у пожилых людей СК ниже и степень латерализации прослеживается менее четко, чем у молодых. У женщин отмечались более высокие показатели СК по сравнению с мужчинами. Латерализация СК у леворуких была менее четко выражена, чем у праворуких [43].

Предпринимались попытки обнаружить индивидуальные различия СК в зависимости не только от типа перерабатываемого материала, но и от вида психической деятельности. L. Вгассо и соавт. [14] исследовали разные виды деятельности и работу с разными типами стимулов. Предполагалось, что выполнение заданий будет сопровождаться разной степенью латерализации в группах участников, которые различались по полу и *возрасту*. В исследование было включено 70 праворуких испытуемых (35 мужчин и 35 женщин), которые были разделены на две возрастные группы: 21–40 лет и 41–60 лет. При регистрации СК в СМА предлагалось выполнить четыре задания: распознавание и называние геометрических фигур, вербальное описание локализации объектов на картинке, словесное описание комнаты, выполнение арифметических действий. Результаты исследования показали достоверную левостороннюю латерализацию в увеличении СК при словесном описании комнаты и выполнении арифметических действий и правостороннюю латерализацию при описании локализации объектов на картинке в группе участников 21–40 лет. Такой закономерности не обнаружено в группе участников старшего возраста [14]. Результаты другого исследования также подтверждают влияние возраста на латерализацию [44]. Отмечается, что независимо от типа нагрузки (вербальная или зрительно-пространственная) более четко выраженная латерализация кровотока имеет место у молодых участников.

При исследовании различий по *полу* установлено, что более выраженное усиление СК в левом полушарии отмечается у женщин при словесном описании комнаты [14]. В другом исследовании женщины продемонстрировали более выраженную правостороннюю латерализацию при выполнении пространственных заданий на мысленное пространственное вращение [45].

В ряде тестов, направленных на исследование мышления, управляющих функций, были показаны различия в изменении СК в зависимости от пола. P.C. Njemanze [46] исследовал межполушарные различия у мужчин и женщин при выполнении матриц Равена: у женщин наблюдалась левополушарная латерализация большего усиления СК, у мужчин — правополушарная. D. Schuepbach и соавт. [9] использовали висконсинский тест и отметили связь между скоростью его выполнения и показателем СК у женщин в отличие от мужчин (чем медленнее шло выполнение задания, тем ниже были показатели СК [47]), а при изучении управляющих функций (Trail Making Test) авторы обнаружили такие же различия в усилении СК в зависимости от пола, как и в предыдущем исследовании, но с наибольшим усилением СК в СМА.

Исследований особенностей изменения СК у пациентов с различными формами патологии гораздо меньше, и они не носят систематизированного характера. Имеются работы, в которых проводились обследование пациентов с дислексией [48], эпилепсией [26, 49, 50], шизофренией [35, 51, 52], изучение внимания у пациентов с наличием и отсутствием артериальной гипертензии [53], у пожилых пациентов с признаками и без признаков депрессии [54], управляющих функций у пациентов с болезнью Гентингтона [55], ментальной активности у здоровых и пациентов в восстановительном периоде после инсульта [56–58]. В этих работах в зависимости от нозологии ставились разные цели. Так, у больных эпилепсией было важным определить доминантное по речи полушарие в предоперационный период, у больных дислексией и инсультом — нарушение и сохранность речевых функций, у больных шизофренией — сохранность функций планирования и контроля. В ряде исследований не обнаружено различий в изменении СК при сопоставлении результатов у пациентов с той или иной патологией и здоровых. Исключения в виде снижения СК были выявлены у больных шизофренией [51], депрессией [54] болезнью Гентингтона [55] по сравнению со здоровыми. Напротив, у детей с серповидно-клеточной анемией при плохом выполнении когнитивных заданий наблюдалась аномально высокая СК [59]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что СК и степень выраженности латерализации при выполнении заданий в большей степени зависят от нарушения функций планирования и контроля и не связаны или связаны, в меньшей степени с нарушением других исследуемых функций.

Заключение

Обзор работ, посвященных применению ФТКУЗДГ, позволяет очертить круг задач (как исследовательских, так и прикладных), для решения которых перспективно использование этого метода.

В нейрокогнитивных, в частности нейропсихологических, исследованиях ФТКУЗД может быть полезна для верификации данных об активности и динамике вовлеченности левого и правого полушарий в выполнение психической деятельности, связанной с переработкой разных типов материала, в том числе для оценки доминантности по речи.

Другой областью применения этого метода может быть исследование особенностей влияния индивидуальных и популяционных факторов на характер функциональной специализации и взаимодействия полушарий. Такие исследования имеют прикладное значение, в частности для оценки профпригодности, профподбора и профориентации.

Еще одно направление использования метода — контроль ментальной активности, которая не сопровождается внешними поведенческими проявлениями.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект 15-06-10636 «Исследование функциональной специализации полушарий мозга нейропсихологическими и ультразвуковыми методами в норме и патологии»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордон ВМ. Функциональная структура. В кн.: Мещеряков БГ, Зинченко ВП, редакторы. Большой психологический словарь. Москва: АСТ; 2003. С. 583. [Gordon VM. Functional structure. In: Meshcheryakov BG, Zinchenko VP, editors. *Bol'shoi psikhologicheskii slovar'* [Big psychological dictionary]. Moscow: AST; 2003. P. 583.]
2. Солсо Р. Когнитивная психология. 6-е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2006. 589 с. [Solso R. *Kognitivnaya psikhologiya* [Cognitive psychology]. 6th ed. Saint-Petersburg: Piter; 2006. 589 p.]
3. Washburn DA, Schultz NB, Phillips HA. Transcranial Doppler Sonography in Studies of Mental Effort. In: Thoris K, editor. *Sonography*. 2012. P. 227-48.
4. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982 Dec;57(6):769-74.
5. Aaslid, R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke*. 1987 Jul-Aug;18(4):771-5.
6. McCartney JP, Thomas-Lukes KM, Gomes CR. *Handbook of Transcranial Doppler*. Springer; 1997. 92 p.
7. Stoobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev*. 2000 Dec;10(4):213-31.
8. Helton WS, Hollander TD, Warm JS, et al. The abbreviated vigilance task and cerebral hemodynamics. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007 Jul;29(5):545-52.
9. Schuepbach D, Huizinga M, Duschek S, et al. Rapid cerebral hemodynamic modulation during set shifting: evidence of time-locked associations with cognitive control in females. *Brain Cogn*. 2009 Dec;71(3):313-9. doi: 10.1016/j.bandc.2009.07.006. Epub 2009 Aug 15.
10. Stroobant N, Buijs D, Vingerhoets G, et al. Variation in brain lateralization during various language tasks: A functional transcranial Doppler study. *Behav Brain Res*. 2009 May 16;199(2):190-6. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.040. Epub 2008 Dec 3.
11. Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke*. 1999; Oct;30(10):2152-8.
12. Whitehouse AJ, Badcock N, Groen MA, Bishop DV. Reliability of a novel paradigm for determining hemispheric lateralization of visuospatial function. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Nov;15(6):1028-32. doi: 10.1017/S1355617709990555. Epub 2009 Aug 27.
13. Groen MA, Whitehouse AJ, Badcock NA, Bishop DV. Where were those rabbits? A new paradigm to determine cerebral lateralisation of visuospatial memory function in children. *Neuropsychologia*. 2011; Oct; 49(12):3265-71.
14. Bracco L, Bessi V, Alari F, et al. Cerebral hemodynamic lateralization during memory tasks as assessed by functional transcranial Doppler (fTCD) sonography: effects of gender and healthy aging. *Cortex*. 2011; Jun;47(6):750-8.
15. Schultz NB, Matthews G, Warm JS, Washburn DA. A transcranial Doppler sonography study of shoot/don't-shoot responding. *Behavior Research Methods*. 2009; Aug; 41(3): 593-7.
16. Flöel A, Buyx A, Breitenstein C, et al. Behavior Brain Research. Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res*. 2005 Mar 30;158(2):269-75.
17. Dorst J, Haag A, Knake S, et al. Functional transcranial Doppler sonography and a spatial orientation paradigm identify the non-dominant hemisphere. *Brain Cogn*. 2008 Oct;68(1): 53-8. doi: 10.1016/j.bandc.2008.02.123. Epub 2008 Jul 14.
18. Basic S, Hajnsek S, Poljakovic Z, et al. Determination of cortical language dominance using functional transcranial Doppler sonography in left-handers. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jan;115(1):154-60.
19. Boban M, Crnac P, Junakovic A, et al. Blood flow velocity changes in anterior cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Brain Cogn*. 2014 Feb;84(1):26-33. doi: 10.1016/j.bandc.2013.10.006. Epub 2013 Nov 22.
20. Gutierrez-Sigut E, Payne H, MacSweeney M. Investigating language lateralization during phonological and semantic fluency tasks using functional transcranial Doppler sonography. *Laterality*. 2015;20(1):49-68. doi: 10.1080/1357650X.2014.914950. Epub 2014 May 29.
21. Haag A, Moeller N, Knake S, et al. Language lateralization in children using functional transcranial Doppler sonography. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Apr;52(4):331-6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03362.x. Epub 2009 Aug 28.
22. Njemanze PC, Gomez CR, Horenstein S. Cerebral lateralization and color perception: a transcranial Doppler study. *Cortex*. 1992; Mar;28(1):69-75.
23. Markus HS, Boland M. «Cognitive activity» monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance. *Cortex*. 1992; Dec;28(4):575-81.
24. Knecht S, Deppe M, Ebner A, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):82-6.
25. Knake S, Haag A, Hamer HM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1228-32.
26. Witt JA, Pröbmler K, Maydych V, Helmstaedter C. Cross-validation of the Animation Description Paradigm applied to determine language dominance via functional transcranial Doppler sonography. *Epilepsy & Behavior*. 2010; Apr;17(4):611-611.
27. Schmidt P, Krings T, Willmes K, et al. Determination of cognitive hemispheric lateralization by «functional» transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke*. 1999; May;30(5):939-45.
28. Deppe M, Knecht S, Papke K, et al. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Feb;20(2):263-8.
29. Szirmai I, Amrein I, Palvölgyi L, et al. Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Jun;24(1):33-40.
30. Banich M. Executive Function The Search for an Integrated Account. *Current Directions in Psychological Science*. 2009;18(2):89-94.
31. Braver TS, Paxton JL, Locke HS, Barch DM. Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 May 5;106(18):7351-6. doi: 10.1073/pnas.0808187106. Epub 2009 Apr 20.
32. Hitchcock EM, Warm JS, Matthews G, et al. Automation cueing modulates cerebral blood flow and vigilance in a simulated air traffic control task. *Theoretical Issues in Ergonomics Science*. 2003;4(1-2):89-112.
33. Vingerhoets G, Luppens E. Cerebral blood flow velocity changes during dichotic listening with directed or divided attention: A transcranial Doppler ultrasonography study. *Neuropsychologia*. 2001;39(10):1105-11.
34. Duschek S, Schuepbach D, Schandry R. Time-locked association between rapid cerebral blood flow modulation and attentional performance. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jun;119(6):1292-9. doi: 10.1016/j.clinph.2008.01.102. Epub 2008 Apr 3.
35. Schuepbach D, Boeker H, Duschek S, Hell D. Rapid cerebral hemodynamic modulation during mental planning and movement execution: evidence of time-locked relationship with complex behavior. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2254-62. Epub 2007 Sep 4.
36. Schuepbach D, Bader JP, Hell D, Baumgartner RW. Cerebral hemodynamics and processing speed during category learning. *Neuroreport*. 2004 May 19;15(7):1195-8.
37. Chein JM, Moore AB, Conway AR. Domain-general mechanisms of complex working memory span. *Neuroimage*. 2011 Jan 1;54(1):550-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.067. Epub 2010 Aug 4.
38. Kleider HM, Parrott DJ, King TZ. Shooting behavior: How working memory and negative emotionality influence police officer shoot decisions. *Applied Cognitive Psychology*. 2010;(24):707-17.
39. Nishizaki Y, Osaka M. Text comprehension and individual differences in working memory: the different contributions of the storage and

- the retrieval processing. *Shinrigaku Kenkyu*. 2004 Aug;75(3):220-8.
40. Unsworth N, Engle RW. Speed and accuracy of accessing information in working memory: an individual differences investigation of focus switching. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2008 May;34(3):616-30. doi: 10.1037/0278-7393.34.3.616.
41. Washburn DA, Smith JD, Taglialetela LA. Individual Differences in Metacognitive Responsiveness: Cognitive and Personality Correlates. *J Gen Psychol*. 2005 Oct;132(4):446-461.
42. Schultz NB, Phillips HA, Washburn DA. Lateral asymmetries in cerebral bloodflow velocity related to attention-task performance. Poster presented at the annual meeting of the Psychonomic Society. 2010.
43. Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev*. 2000 Dec;10(4):213-31.
44. Sorond FA, Schnyer DM, Serrador JM. Cerebral blood flow regulation during cognitive tasks: effects of healthy aging. *Cortex*. 2008 Feb;44(2):179-84. doi: 10.1016/j.cortex.2006.01.003. Epub 2007 Nov 17.
45. Walter KD, Roberts AE, Brownlow S. Spatial perception and mental rotation produce gender differences in cerebral hemovelocity: A TCD study. *Journal of Psychophysiology*. 2000;14(1):37-45.
46. Njemanze PC. Cerebral lateralization and general intelligence: gender differences in a transcranial Doppler study. *Brain Lang*. 2005 Mar;92(3):234-9.
47. Misteli M, Duschek S, Richter A, et al. Gender characteristics of cerebral hemodynamics during complex cognitive functioning. *Brain Cogn*. 2011 Jun;76(1):123-30. doi: 10.1016/j.bandc.2011.02.009. Epub 2011 Mar 21.
48. Illingworth S, Bishop DV. Atypical cerebral lateralisation in adults with compensated developmental dyslexia demonstrated using functional transcranial Doppler ultrasound. *Brain Lang*. 2009 Oct;111(1):61-5. doi: 10.1016/j.bandl.2009.05.002. Epub 2009 Jun 13.
49. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol*. 2010 Aug;257(8):1322-6. doi: 10.1007/s00415-010-5520-9. Epub 2010 Mar 23.
50. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2043-51. Epub 2003 Jun 23.
51. Feldmann D, Schuepbach D, von Rickenbach B. Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study. *BMC Psychiatry*. 2006 May 24;6:25.
52. Schuepbach D, Weber S, Kawohl W, Hell D. Impaired rapid modulation of cerebral hemodynamics during a planning task in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jul;118(7):1449-59. Epub 2007 Apr 23.
53. Duschek S, Schandry R. Cognitive performance and cerebral blood flow in essential hypotension. *Psychophysiology*. 2004 Nov;41(6):905-13.
54. Tiemeier H, Bakker SL, Hofman A, et al. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jul;73(1):34-9.
55. Deckel AW, Cohen D, Duckrow R. Cerebral blood flow velocity decreases during cognitive stimulation in Huntington's disease. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1576-83.
56. Bragoni M, Caltagirone C, Troisi E, et al. Correlation of cerebral hemodynamic changes during mental activity and recovery after stroke. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):35-40.
57. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M. Involvement of the healthy hemisphere in recovery from aphasia and motor deficit in patients with cortical ischemic infarction: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1995 Oct;45(10):1815-20.
58. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M. Correlations of flow velocity changes during mental activity and recovery from aphasia in ischemic stroke. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):191-5.
59. Sanchez CE, Schatz J, Roberts CW. Cerebral blood flow velocity and language functioning in pediatric sickle cell disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Mar;16(2):326-34. doi: 10.1017/S1355617709991366. Epub 2010 Feb 3

Поступила 01.10.2016

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.

Гринюк В.В., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Артериальная гипертензия и порог восприятия боли

В статье рассматривается взаимосвязь между порогом восприятия боли и артериальным давлением (АД) при остром и хроническом болевом синдроме. Как в экспериментальных, так и в клинических работах было установлено, что подъем АД сопровождается повышением порога болевой чувствительности при острой боли (гипоалгезия, связанная с артериальной гипертензией — АГ). По эпидемиологическим данным, распространенность различных болевых синдромов у гипертоников достоверно меньше, чем у лиц без АГ. В то же время имеются данные о том, что повышенное АД, напротив, может снижать болевой порог и способствовать ухудшению прогноза у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

Ключевые слова: болевой порог; артериальная гипертензия; хронический болевой синдром.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Гринюк ВВ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Артериальная гипертензия и порог восприятия боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):57–61.

Hypertension and pain threshold

Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper considers the relationship between pain threshold and blood pressure (BP) in acute and chronic pain syndrome. Both experimental and clinical studies have established that elevated BP is accompanied by a higher pain threshold in acute pain (hypertension-related hypoalgesia). Epidemiological findings have shown that the prevalence of different pain syndromes is significantly lower in hypertensive patients than in individuals without hypertension. At the same time, there is evidence that elevated BP can, on the contrary, reduce pain thresholds and make prognosis worse in patients with chronic pain syndromes.

Keywords: pain threshold; hypertension; chronic pain syndrome.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Grinyuk VV, Zakharov VV, Vakhnina NV. Hypertension and pain threshold. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-57-61>

Боль в спине — один из самых распространенных симптомов в клинической практике, особенно среди лиц среднего и пожилого возраста. В 2001 г. в Германии было проведено крупное популяционное эпидемиологическое исследование, в котором участвовало 46 тыс. человек. Было показано, что 85,5% опрошенных хотя бы раз в жизни страдали от боли в спине, а хроническая боль в спине отмечалась у 24% участников исследования [1]. При этом с возрастом доля пациентов с хроническими болевыми синдромами в области спины возрастает: так, у 60-летних распространенность хронической вертеброгенной боли составляет 20%, в то время как после 75 лет — уже более 50% у мужчин и около 90% у женщин [2].

Другим весьма распространенным заболеванием у лиц среднего и пожилого возраста является артериальная гипертензия (АГ). Проведенные в 90-х годах прошлого века эпидемиологические исследования показали очень высокую распространенность АГ в России: она отмечалась у 39,9% мужчин и 41,1% женщин [3]. Сходные данные были получены в ходе более позднего мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в Российской Федерации (2003–2004 и

2005–2007 гг.): встречаемость АГ в общей популяции составила у мужчин 37–38%, а у женщин 40–41%. При этом среди лиц старше 60 лет распространенность АГ увеличивается до 60% [4].

Встречаемость АГ у пациентов с хронической неспецифической болью в спине выше, чем в популяции в целом. Об этом, в частности, свидетельствует исследование S. Bruehl и O.Y. Chung [5], в котором участвовали 300 пациентов с хроническим болевым синдромом и 300 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев. Оказалось, что у пациентов с хроническим болевым синдромом АГ отмечается почти в 2 раза чаще (39%), чем у пациентов без хронического болевого синдрома (21%). При этом сочетание АГ и хронической боли несколько чаще наблюдалось у женщин (41,2%), чем у мужчин (35,6%).

Взаимоотношения АГ и боли представляют большой патофизиологический интерес, однако до сих пор до конца не изучены. Возможно, частое сочетание двух патологических состояний связано с общими факторами риска заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. К таким факторам относятся: возраст старше

50–55 лет, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, эмоциональный стресс. Кроме того, перенесенное сосудистое событие, как и хроническая боль, сопровождается уменьшением физической активности пациентов [4].

Однако, помимо общности факторов риска, обсуждается также причинно-следственная связь между АГ и хроническими болевыми синдромами, о чем свидетельствует ряд экспериментальных и клинических наблюдений [6].

Гипоалгезия при артериальной гипертензии: экспериментальные исследования

Со времен появления теории стресса Г. Селье известно, что острая боль — это стресс, который вызывает активацию симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Активация последней стимулирует симпатическую нервную систему. Преобладающее влияние симпатической нервной системы по сравнению с парасимпатической ведет к повышению сосудистого сопротивления, увеличению частоты и силы сердечных сокращений и в итоге — к повышению артериального давления (АД) [6].

В свою очередь острое повышение АД способствует уменьшению болевой чувствительности. Впервые это было показано B.R. Dworkin и соавт. в 1979 г. [7]. Авторы вызвали искусственное повышение АД у крыс путем введения фенилэфрина. После повышения АД у экспериментальных животных раздражали ядро тройничного нерва и анализировали реакцию избегания раздражающего стимула. У крыс с повышенным АД она была замедленной по сравнению с контрольной группой животных. Был сделан вывод, что повышение АД способствует уменьшению болевой чувствительности. Данный феномен был назван гипоалгезией, связанной с гипертензией [7]. Однако, по мнению других авторов, повышение болевого порога в описанной ситуации вызывается непосредственно самим прессорным агентом, который может воздействовать на периферическую нервную систему [8].

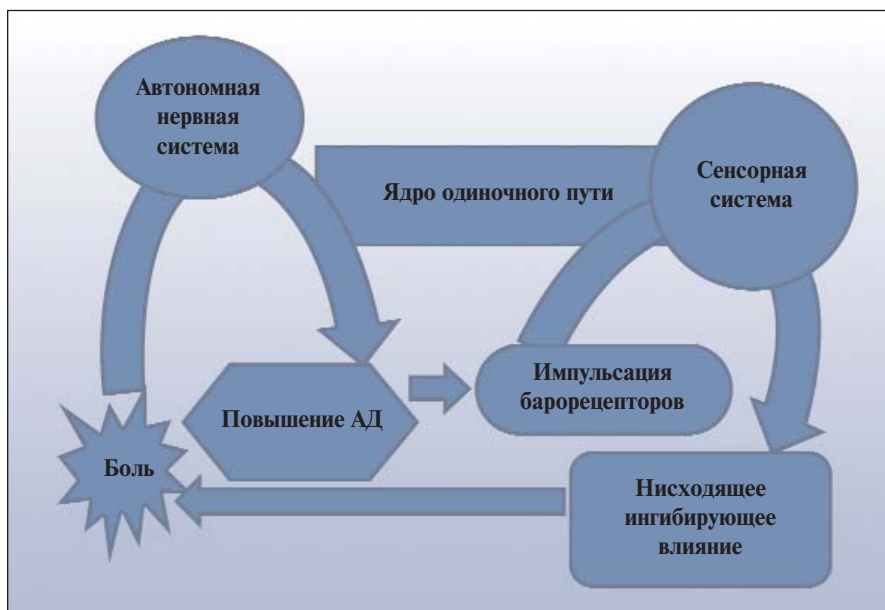
Тем не менее гипоалгезия, связанная с АГ, была продемонстрирована в последующих экспериментальных работах, имевших другой дизайн. Так, N. Zamir и M. Segal [9] вызвали острую АГ у крыс клипированием почечной артерии. Затем происходил контакт экспериментального животного с горячей поверхностью. В группе животных с АГ реакция избегания болевого стимула также оказалась более медленной по сравнению с контролем. В исследовании не использовали прессорный агент фенилэфрин, который может самостоятельно повышать болевой порог. Поэтому гипотеза об антиноцицептивном эффекте АГ получила дополнительное подтверждение.

В других работах АГ вызвали высокосолевой диетой, прессорными лекарственными препаратами, клипированием почечной артерии, пере-

садкой гипоталамуса от крыс со спонтанной гипертензией здоровым крысам, социальной депривацией, введением дексикортикостерона ацетата. Болевое раздражение моделировали также самыми разными способами: пережатием конечности, нагреванием поверхности, на которой находились животные, раздражением электрическим током. Во всех работах гипоалгезия регистрировалась как замедление реакции избегания болевого раздражителя. В целом можно сказать, что гипотеза о гипоалгезии, связанной с АГ, была подтверждена [10–13]. При этом уровень повышения АД не соответствовал выраженности гипоалгезии. Лишь в отдельных исследованиях не установлено связи между АГ и болевым порогом [14].

Противоречивы данные о влиянии антигипертензивной терапии на болевую чувствительность. J.M. Sitsen и W. de Jong [15] установили, что у крыс со спонтанной гипертензией гипоалгезия сохранялась и после снижения АД каптоприлом. Данное наблюдение позволило предположить, что гипоалгезия обусловлена генетическими особенностями животных, а не уровнем АД. Однако W. Maixner и соавт. [16] отмечали регрессию гипоалгезивного поведения у крыс со спонтанной гипертензией при снижении АД периферическими ганглиоблокаторами.

Патофизиология гипоалгезии, связанной с АГ, до конца не изучена. Известно, что системы регуляции АД и болевого порога связаны анатомически. Основные структуры ЦНС, оказывающие влияние на болевой стимул, такие как ядро шва, гигантоклеточное ядро, околосердечное вещество, голубоватая субстанция, влияют и на АД. В частности, большое число норадренергических церебральных нейронов локализуется в голубоватом пятне ствола головного мозга. Данное анатомическое образование является важным центром регуляции сердечно-сосудистой системы [17]. В то же время структуры ствола головного мозга, которые традиционно рассматриваются как важные центры регуляции сердечно-сосудистой системы, оказываются вовлеченными в модуляцию боли. К примеру, стимуляция области нейронов ядра одиночного пути, которое является ме-



Механизм взаимодействия кардиоваскулярной и сенсорной систем

стом окончания барорецепторных восходящих волокон, активирует нисходящие антиноцицептивные влияния [14].

Согласно теории воротного контроля, модуляция болевого стимула происходит на спинальном уровне, в ней активно участвует антиноцицептивная система. Последняя представлена опиоидергической, норадренергической, серотонинергической и каннабиоидергической системами. Предполагается, что в ответ на боль повышается АД и это вызывает восходящую афферентацию от барорецепторов сосудистой стенки. Импульсы от барорецепторов активируют антиноцицептивные центры ствола мозга. За счет нисходящих антиноцицептивных влияний уменьшается интенсивность боли. Снижение интенсивности боли приводит к уменьшению активности симпатической нервной системы и снижению АД. Таким образом, восстанавливается нормальный гомеостаз (см. рисунок). Общим анатомическим субстратом в стволе головного мозга, вовлеченным в регуляцию сердечно-сосудистой системы и восприятие боли, является ядро одиночного пути. В данном образовании находится второй нейрон барорефлекса, туда же поступают импульсы из задних рогов спинного мозга [6].

То, что при активации барорецепторов активируется антиноцицептивная система, было подтверждено в эксперименте на животных. Установлено, что крысы со спонтанной гипертензией по сравнению с обычными крысами характеризуются гипоалгезивным болевым поведением [17]. Однако после билатеральной синоаортальной денервации у экспериментальных животных данный феномен более не определялся.

В экспериментальных работах показано также, что при стимуляции различных областей нейронов околоводопроводного серого вещества может усиливаться или ингибироваться артериальный барорефлекс. При этом, кроме модуляции боли, также отмечались значительные колебания АД [17].

Клиницисты часто сталкиваются с сочетанием хронической АГ и болевых синдромов. Одно из первых исследований болевого порога при хронической АГ выполнили N. Zamir и соавт. [18], которые моделировали хроническую АГ у экспериментальных животных с помощью клипирования почечной артерии. Было выявлено гипоалгезивное поведение, которое выражалось в задержке ответа на болевое раздражение — контакт лап животных с горячей поверхностью.

Артериальная гипертензия и острая боль: клинические исследования

В 1980 г. N. Zamir и E. Shuber [19] предприняли исследование, посвященное выявлению связи между уровнем болевого порога и АГ у человека. Ученые измеряли болевой порог, используя неинвазивную градуированную электрическую стимуляцию пульпы зуба (ЭСПЗ). Данный тест давно применяется в стоматологии для установления жизнеспособности пульпы зуба. В исследовании участвовали 21 пациент с АГ и 34 добровольца без АГ. Установлено, что у пациентов с АГ выше порог восприятия боли и интенсивность максимальной боли, которую можно терпеть. Как порог восприятия боли, так и интенсивность максимальной боли строго соответствовали уровню АД.

В другом исследовании сопоставляли результаты суточного мониторингирования АД и ЭСПЗ. Вновь было показано, что болевой порог и интенсивность максимально терпи-

мой боли были выше у пациентов с АГ. При этом болевая чувствительность в большей степени зависела от уровня среднесуточного АД, чем от уровня АД в момент измерения чувствительности [14].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Германии, пациентам с АГ ($n=52$, среднее АД — 96/61 мм рт. ст.) внутривенно вводили прессорный препарат мирзатен или аналогичное по внешнему виду плацебо. При этом анализировали изменения болевого порога в сопоставлении с изменениями АД. Результаты работы свидетельствовали о том, что болевой порог достоверно снижается по мере повышения АД. Авторы связали полученный феномен с повышением импульсации от барорецепторов сосудистой стенки и активацией антиноцицептивной системы [20].

Наличие феномена гипоалгезии, вызванной повышением АД, было подтверждено также при исследовании полисинаптического мигательного рефлекса. У 8 пациентов с АГ и 8 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев измеряли пороги вызывания мигательного рефлекса после поверхностной стимуляции тройничного нерва: исследуемый показатель был достоверно выше у пациентов с АГ [21].

Гипоалгезия, связанная с АГ, является фактором риска безболевой ишемии миокарда. В 1997 г. было выполнено исследование, в котором сравнивали клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АГ и без нее. В исследовании участвовали 182 пациента с ИБС и АГ и 174 пациента с ИБС без АГ. Сравнимые группы были сопоставимы по частоте предшествующих кардиальных событий, полу и возрасту. Всем пациентам были выполнены диагностические исследования на скрытую ишемию миокарда, ангиография и ЭСПЗ. В результате было показано, что в группе гипертоников достоверно чаще встречались безболевые инфаркты миокарда, безболевая проходящая ишемия миокарда, реже отмечалась стенокардия в анамнезе. При ЭСПЗ с фиксированной силой тока 500 мА не чувствовали боли 31,8% пациентов с АГ и только 13,7% нормотоников. Также у пациентов с АГ были выше средние значения болевого порога и интенсивности максимально терпимой боли. Таким образом, было получено еще одно подтверждение того, что при АГ повышается болевой порог [22].

Похожие результаты приводятся во Фрамингемском исследовании, в котором сравнивали частоту безболевых инфарктов миокарда при наличии и отсутствии АГ. Частота безболевых инфарктов миокарда была достоверно выше у гипертоников по сравнению с пациентами без АГ: соответственно 35 и 19% у мужчин и 45 и 28% у женщин [23].

По некоторым данным, наследственная предрасположенность к АГ также ассоциирована с более высоким болевым порогом. С. France и соавт. [24] показали, что болевая чувствительность у лиц с семейным анамнезом АГ достоверно ниже, чем в отсутствие такого анамнеза. Однако причины указанной связи нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, в клинических исследованиях была подтверждена установленная в экспериментах на животных связь между колебаниями АД и изменениями болевой чувствительности. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что с увеличением уровня АД повышаются, во-первых, болевой порог и, во-вторых, интенсивность максимально терпимой боли. Большой интерес для даль-

нейшего изучения представляют также данные о связи наследственной предрасположенности к АГ с изменениями болевой чувствительности.

Артериальная гипертензия и хроническая боль

Взаимоотношение АГ и хронической боли менее изучено по сравнению с острой болью. Исследования пациентов с АГ и хронической болью свидетельствуют о снижении болевого порога при повышении АД, чего не наблюдается при острых болевых синдромах [6]. При этом снижение болевого порога приводит к дополнительному увеличению интенсивности хронической боли и повторное болевое раздражение воспринимается как более сильное. Патогенез этого феномена остается неясным. Обсуждается габитуация барорецепторов при постоянном повышении АД, что снижает ответ антиноцицептивной системы. Согласно другому предположению, происходит дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей, которые в норме активируются барорецепторами [25].

Дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей у пациентов с хронической болью была подтверждена S. Bruehl и соавт. [26]. В этом исследовании у здоровых и пациентов с хронической болью блокировали опиоидные рецепторы налоксоном. Было показано, что у здоровых опиоидные рецепторы активируют антиноцицепцию, в то время как у пациентов с хронической болью не установлено связи между активацией опиоидных рецепторов и усилением антиноцицептивных влияний. Таким образом, у пациентов с хронической болью была доказана дисфункция нисходящих антиноцицептивных путей. Однако неясно, почему при повышении АД происходит снижение болевого порога у пациентов с хроническим болевым синдромом. Возможно, снижение болевого порога в этом случае является одной из причин известных трудностей лечения хронической боли на фоне АГ.

О достоверном увеличении распространенности хронических болевых синдромов при АГ свидетельствует работа S. Bruehl и O.Y. Chung [5]. Однако в ряде эпидемиологических наблюдений получены противоположные результаты. Так, в Норвегии, в округе Нур-Трёнделаг, проводились масштабные исследования общественного здоровья HUNT-1 и HUNT-2 (The Nord-Trøndelag Health Study). Число участников в обоих исследованиях составило 46 901. Боль длительно — не менее 3 мес в течение последнего года считали хроническим болевым синдромом. У всех участников проводили мониторинг АД. Было показано, что хронические скелетно-мышечные болевые синдромы встречались на 10–60% реже у пациентов с более высоким АД. Распространенность хронических болевых синдромов не зависела от возраста и пола, но была достоверно связана с уровнем систолического и диастолического АД. Анализ влияния антигипертензивных препаратов на частоту хронической боли не проводился [27].

По данным масштабного корейского исследования, в которое вошло 17 218 пациентов, представленность остеоартрита и боли в нижней части спины была достоверно ниже в группе пациентов с уровнем систолического АД >140 мм рт. ст. и диастолического АД >90 мм рт. ст. При этом антигипертензивная терапия достоверно увеличивала вероятность возникновения хронических болевых синдромов. У пациентов с АГ, у которых АД на фоне адекватно подобранной терапии было в пределах нормы, хронические

болевы синдромы встречались так же часто, как в популяции [28].

Ряд работ посвящен сравнению распространенности хронической головной боли (мигрень, головная боль напряжения) у пациентов с повышенным и нормальным АД. Частота головной боли, по данным исследований HUNT-1 и HUNT-2, была достоверно ниже в группе пациентов с повышенным АД [29]. В частности, в исследовании HUNT-2 показана более низкая встречаемость головной боли напряжения (на 30% меньше) при повышении систолического АД >150 мм рт. ст. При повышении диастолического АД частота головной боли напряжения также была ниже. В то же время четкой связи между встречаемостью мигрени и АД не выявлено [30].

С приведенными выше данными согласуются результаты бразильского исследования взаимосвязи головной боли и АГ, в котором принимали участие 1174 пациента старше 17 лет. Критериями диагноза «артериальная гипертензия» был уровень АД >140/90 мм рт. ст. Диагноз того или иного вида головной боли устанавливали в соответствии с Международной классификацией головной боли. В результате была выявлена достоверно большая встречаемость первичной головной боли у пациентов с нормальным АД по сравнению с пациентами с повышенным АД [31].

Похожие данные были получены в работе C. Tzourio и соавт. [32], которые проанализировали группу пожилых людей в возрасте 59–73 лет; всего в исследовании участвовали 1373 человека. Согласно полученным данным, мигрень была диагностирована у 140 пациентов. Диагноз устанавливали специалисты по головной боли в соответствии с критериями Международной классификации головной боли. Среднее АД было ниже у пациентов с мигренью по сравнению с пациентами без мигрени (128 мм рт. ст. против 137 мм рт. ст.). Одновременно изучали эластичность артерий, которая также оказалась лучше у пациентов с мигренью.

В то же время, по данным исследования, проведенного в Китае, в котором участвовал 5041 человек (средний возраст — 43,6 года), связи между частотой головной боли и АГ не выявлено [33].

Меньшая распространенность хронических болевых синдромов различной локализации при АГ может быть обусловлена феноменом гипоалгезии, связанной с АГ [26]. Однако эти данные вступают в противоречие с приведенными выше наблюдениями снижения болевого порога при сочетании хронической боли и высокого АД.

Таким образом, сегодня можно считать доказанным, что при остром или хроническом повышении АД увеличивается и болевой порог. При этом уровень повышения болевого порога больше соотносится со средним АД в течение суток. Это подтверждено многочисленными клиническими исследованиями, в которых болевые синдромы достоверно реже встречались у пациентов с АГ. В то же время изменения болевого порога при наличии у пациента хронической боли и АГ носят обратный характер: при повышении АД у пациентов снижается болевой порог и усиливается боль. Механизмы данных изменений непонятны. В литературе приводятся противоречивые данные о распространенности хронических болевых синдромов при АГ. Недостаточно изучено воздействие антигипертензивной терапии на болевой порог. Также требует дальнейшего изучения влияние АГ на эффективность терапии острого и хронического болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
2. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med*. 2001 Aug;17(3):417-31.
3. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012. Вестник РАМН. 2013;(2):4-11. [Chazova IE, Oshchepkova EV. The results of the implementation of the Federal target program for the prevention and treatment of arterial hypertension in Russia in 2002-2012. *Vestnik RAMN*. 2013;(2):4-11. (In Russ.)].
4. Максимов СА, Артамонова ГВ. Роль профессионального отбора в распространенности артериальной гипертензии: «Эффект здорового/нездорового рабочего» 2013. Вестник РАМН. 2013;(9):37-41. [Maksimov SA, Artamonova GV. The role of occupational selection in prevalence of hypertension: «The effect of a healthy/unhealthy worker» 2013. *Vestnik RAMN*. 2013;(9):37-41. (In Russ.)].
5. Bruehl S, Chung OY. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
6. Sacco M, Meschi M, Regolisti G, et al. The Relationship Between Blood Pressure and Pain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug;15(8):600-5. doi: 10.1111/jch.12145. Epub 2013 Jun 10.
7. Dworkin BR, Filewich RJ, Miller NE, et al. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension. *Science*. 1979 Sep 21;205(4412):1299-301.
8. Watkins LR, Thurston CL, Fleshner M. Phenylephrine-induced antinociception: investigations of potential neural and endocrine bases. *Brain Res*. 1990 Oct 1;528(2):273-84.
9. Zamir N, Segal M. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res*. 1979 Jan 5;160(1):170-3.
10. Saavedra J. Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 1981 Mar 23;209(1):245-9.
11. Wendel O, Bennett T. The occurrence of analgesia in an animal model of hypertension. *Life Sci*. 1981 Aug 3;29(5):515-21.
12. Ogawa S, Kuroda K, Kikuchi T, et al. The effects of lowering of blood pressure on pain sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1991 Nov;33(11):1089-96.
13. Sitsen J, de Jong W. Hypoalgesia in genetically hypertensive rats (SHR) is absent in rats with experimental hypertension. *Hypertension*. 1983 Mar-Apr;5(2):185-90.
14. Ghione S. Hypertension-associated hypoalgesia: Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):494-504.
15. Sitsen JM, de Jong W. Observations on pain perception and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1984;6(7):1345-56.
16. Maixner W, Touw K, Brody M, et al. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1982 Apr 8;237(1):137-45.
17. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Jul;28(4):395-414.
18. Zamir N, Simantov R, Segal M. Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Res*. 1980 Feb 24;184(2):299-310.
19. Zamir N, Shuber E. Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Res*. 1980 Nov 17;201(2):471-4.
20. Duschek S, Schwarzkopf W, Schandry R. Increased pain sensitivity in low blood pressure. *J Psychophysiology*. 2008; 22(1): 20-7.
21. Vignocchi G, Murri L, Rossi B, et al. Correlation between pain thresholds and polysynaptic components of the blink reflex in essential arterial hypertension. *Funct Neurol*. 1989 Jan-Mar;4(1):59-61.
22. Falcone C, Auguadro C, Sconocchia R, Angoli L. Susceptibility to Pain in Hypertensive and Normotensive Patients With Coronary Artery Disease Response to Dental Pulp Stimulation. *Hypertension*. 1997 Nov;30(5):1279-83.
23. Falcone C, Sconocchia R, Guasti L, et al. Dental pain threshold and angina pectoris in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Aug;12(2):348-52.
24. France C, Ditto B, Adler P. Pain sensitivity in offspring of hypertensives at rest and during baroreflex stimulation. *J Behav Med*. 1991 Oct;14(5):513-25.
25. Maixner W, Fillingim R, Kincaid S, et al. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom Med*. 1997 Sep-Oct;59(5):503-11.
26. Bruehl S, Chung OY, Ward P, et al. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain*. 2002 Nov;100(1-2):191-201.
27. Hagen K, Zwart JA. Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord-Trøndelag Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):916-22.
28. Bae YH, Shin JS, Lee J, et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9):e0138790. doi: 10.1371/journal.pone.0138790. eCollection 2015.
29. Stovner LJ, Hagen K. Hypertension-associated hypoalgesia: a clue to the comorbidity of headache and other pain disorders. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2009;(189):46-50. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01215.x.
30. Hagen K, Stovner LJ. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
31. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002 Jul;20(7):1303-6.
32. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, et al. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia*. 2003 Nov;23(9):914-20.
33. He M, Yu S, Liu R, et al. Elevated blood pressure and headache disorders in China — associations, under-treatment and implications for public health. *J Headache Pain*. 2015;16:86. doi: 10.1186/s10194-015-0570-0. Epub 2015 Oct 5.

Поступила 10.10.2016

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.

Симхес Ю.В.¹, Карпов С.М.², Батури В.А.², Вышлова И.А.²¹ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя», Ставрополь, Россия;²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия¹355000, Ставрополь, ул. Тухачевского 17; ²355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов

В обзоре представлены клинические и экспериментальные данные о взаимодействии нервной и иммунной систем в рамках различных системных и воспалительных процессов. Отражена специфика иммунного надзора в структурах нервной системы. Показаны структурные особенности и разновидности белка S100. Отражены роль кальций-связывающих белков S100 как посредников воспалительного ответа и их участие в механизмах болевого синдрома.

Ключевые слова: белок S100; дорсопатия; хронический болевой синдром.

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова; irisha2801@yandex.ru

Для ссылки: Симхес ЮВ, Карпов СМ, Батури ВА, Вышлова ИА. Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):62–64.

Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes

Simkhes Yu.V.¹, Karpov S.M.², Baturin V.A.², Vyshlova I.A.²

¹Stavropol City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia; ²Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

¹17, Tukhachevsky St., Stavropol 355000; ²10, Mir St., Stavropol 355017

The review presents clinical and experimental data on the interaction between the nervous and immune systems during various systemic and inflammatory processes. It reflects the specificity of immune surveillance in the structures of the nervous system. The structural characteristics and varieties of S100 protein are shown. The role of S100 calcium-binding proteins as mediators of an inflammatory response and their participation in the mechanisms of pain syndrome are reflected.

Keywords: S100 protein; dorsopathy; chronic pain syndrome.

Contact: Irina Andreevna Vyshlova; irisha2801@yandex.ru

For reference: Simkhes YuV, Karpov SM, Baturin VA, Vyshlova IA. Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):62–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-62-64>

По определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [1]. Данное определение не только оценивает природу и происхождение болевого стимула, но и подчеркивает в равной мере ее аффективные компоненты и осознанную интерпретацию.

В современной неврологической практике при боли в спине (дорсалгия) на различных уровнях нередко не удается выявить ее анатомический субстрат, что усложняет дифференциальный подход к диагностике заболевания и как следствие — создает трудности при лечении. Безусловно, хронический болевой синдром заметно ухудшает качество жизни пациента, приводя к различным аффективным нарушениям [2], что усугубляет течение самого болевого синдрома. Поэтому контроль боли и предотвращение ее хронизации — основная задача, которая стоит перед практикующим неврологом.

В настоящее время хроническая боль рассматривается не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения [3].

Хотя интерес к исследованию фундаментальных механизмов формирования боли не иссякает, данный феномен

до конца не раскрыт. Весьма перспективным является изучение роли иммунной системы в генезе, пролонгации и особенно хронизации болевого синдрома [4].

Не вызывает сомнения высокая интегративность нервной и иммунной систем, которые обладают рядом общих свойств, позволяющих поддерживать гомеостаз, что заложено еще на ранних этапах онтогенеза [5].

В структурах ЦНС принято выделять относительно автономный отдел иммунной системы, осуществляющий локальный иммунный надзор. Он представлен преимущественно мононуклеарными фагоцитами в виде клеток микроглии, а в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [6, 7]. В настоящее время широко распространена теория протективного аутоиммунитета, согласно которой постоянный иммунный контроль обеспечивают ЦНС-специфические CD4+ Т-лимфоциты, попадающие в ЦСЖ через хориоидальное сплетение. CD4+ Т-лимфоциты способны к экспрессии клеточных маркеров эффекторов памяти и секреции интерлейкина 4 и фактора некроза опухоли альфа [6]. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных и здоровых практически не различается за исключением повышения уровня естественных киллеров. Отмечено, что при дистрофических изменениях позвоночника организм использует консервативную часть врожденного иммунитета — макрофаги и естественные кил-

леры, тогда как роль продукции антител мало изучена [7, 8]. В связи с этим представляется перспективной оценка роли кальций-связывающих белков группы S100 в нейроиммунном патогенезе как важного провоспалительного нейропептида при дорсалгии.

Изучение белка S100 ведется на протяжении полувека, после его открытия в 1965 г. B.W. Moore [9]. Известно более 20 подтипов белка S100 [10, 11], 3 из которых связаны с врожденным иммунитетом: S100A8 (кальгранулин А, или MRP8), S100A9 (кальгранулин В, или MRP14) и S100A12 (кальгранулин С) и обнаруживаются в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах в ранней стадии дифференциации. Белки S100A8 и S100A9 существуют в форме гетеродимера S100A8/S100A9, который состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей и обладает антибактериальными свойствами [12]. Чтобы подчеркнуть антибактериальные свойства этого комплекса белков, связанных с кальцием, было предложено назвать его кальпротектином [13]. Представители S100 белков демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточно-специфичную экспрессию. Предполагается, что белки S100 выполняют как внутриклеточные, так и внеклеточные функции, некоторые секретируются и действуют аналогично цитокинам. Важную роль в регуляции этих процессов играет внутриклеточное повышение концентрации свободного кальция. Ионы кальция вызывают структурные изменения кальций-связывающих белков, что позволяет им взаимодействовать со специфическими внутриклеточными мишенями и выступать посредниками воспалительного ответа. Так, белок S100B, который продуцируется преимущественно астроцитами мозга, является маркером активации астроглии, опосредующим свои эффекты через взаимодействие с RAGE (receptor for advanced glycation end products — рецепторы конечных продуктов гликозилирования). Показано, что S100B проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую активность при высокой концентрации [13]. Он может быть обнаружен у пациентов с различными повреждениями мозга, включая травмы, инсульт и субарахноидальное кровоизлияние. Концентрация белков S100 повышена в ранних стадиях хронической ишемии мозга, что свидетельствует о хронически протекающем нейродегенеративном процессе в веществе мозга [14]. Доказанные корреляции уровня S100B в биологических жидкостях при различных внутричерепных нарушениях позволяют использовать его концентрацию как биохимический показатель когнитивных нарушений, а также для мониторинга эффек-

тивности проводимой терапии. Имеются многочисленные данные и об антиноцицептивных свойствах белка S100A9, полученные на различных моделях болевых синдромов [15–17]. Кроме того, зарубежными авторами показано, что белок S100A9/A8 (миелоид-ассоциированный белок MRP14-MRP8) связан с регуляцией каскада воспалительных реакций [18]. Установлено также, что комплекс MRP14-MRP8 (кальгранулин А/кальгранулин В) играет важную роль в подавлении иммунного ответа на опухоль [19–22].

Публикации зарубежных авторов указывают на корреляцию уровня белка S100A9 с болевыми синдромами, обусловленными остеоартритом крупных суставов [23]. Показана низкая эффективность данного маркера при кардиогенных болевых синдромах, что совершенно не сопоставимо с классической оценкой уровня тропонинов и не может быть использовано для ранней диагностики острой боли при инфаркте миокарда [24–26]. Низкая диагностическая специфичность данного нейропептида зафиксирована американскими исследователями при остром аппендиците [27]. При подагре отмечен высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и белков семейства S100, их концентрация повышается и при сахарном диабете, что указывает на системность данных процессов [28].

Кроме того, в экспериментах на животных, установлено, что модель невропатической боли сопровождается устойчивым ростом экспрессии белков S100A8 и S100A9. А иммуногистохимический анализ позволил предположить, что нейтрофилы, секретирующие данные белки, мигрируют из очага периферического воспаления через гематоэнцефалический барьер в структуры ЦНС [29]. Следует подчеркнуть, что представленные данные достоверно не указывают на нейрофизиологическую значимость этих наблюдений при обработке ноцицептивных сигналов, тем не менее, они свидетельствуют о том, что селективные популяции лейкоцитов могут мигрировать от периферии к клеткам ЦНС в условиях спинального поражения нервной ткани.

Учитывая данные патогенеза, лечение пациентов с хронической неонкологической болью должно быть безопасным, эффективным и основанным на клинических данных.

Следует признать, что белки S100 не являются строго специфичными, а их роль в развитии боли активно изучается. Тем не менее можно утверждать, что нейроиммунологические исследования открывают новые возможности для понимания механизмов формирования болевого феномена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
2. Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(10):55–6. [Damulin IV. Features of depression in neurological diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(10):55–6. (In Russ.)].
3. Кукушкин МЛ. Хроническая боль. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):80–6. [Kukushkin ML. Chronic pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2010;2(3):80–6. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2010-107.
4. Вышлова ИА, Карпов СМ, Стародубцев АИ. Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):113–6. [Vyshlova IA, Karpov SM, Starodubtsev AI. Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):113–116. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-113-116.
5. Малашиха ЮА, Надарешвили ЗГ, Малашиха НЮ, Малашиха ВЮ. Мозг как орган иммунитета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(9):62–3. [Malashkhiya YuA, Nadarashvili ZG, Malashkhiya NYu, Malashkhiya VYu. The brain as the organ of immunity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(9):62–3. (In Russ.)].

6. Сепиашвили РИ. Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости. Аллергология и иммунология. 2013;14(4):241–53. [Sepiashvili RI. The immune system of the brain and cerebrospinal fluid. *Allergologiya i immunologiya*. 2013;14(4):241–53. (In Russ.)].
7. Миронов СП, Ветрилэ СТ, Космиади ГА, Швец ВВ. Роль клеток иммунной системы в дегенеративных изменениях межпозвоночного диска. Вестник травматологии и ортопедии. 2007;(3):16–22. [Mironov SP, Vetrile ST, Kosmiadi GA, Shvets VV. The role of immune system cells in degenerative changes in the intervertebral disc. *Vestnik travmatologii i ortopedii*. 2007;(3):16–22. (In Russ.)].
8. Brisby H, Olmarker K, Larsson K, et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J*. 2002 Feb;11(1):62–6.
9. Moore B, Mc Gregor D. Chromatographic and electrophoretic fraction of soluble protein of brain and liver. *J Biol Chem*. 1965;240(4):1642–53.
10. Heizmann CW, Fritz G, Schöfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002 May 1;7:d1356–68.
11. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 1;322(4):1111–22.
12. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Кальций-связывающие белки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):60–4. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV. Calcium-binding proteins in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):60–4. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-506
13. Ключник ТП, Стаховская ЛВ, Шерстнев ВВ и др. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;(1):46–54. [Klyushnik TP, Stakhovskaya LV, Sherstnev VV, et al. Role in autoimmune mechanisms damaging effect of cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;(1):46–54. (In Russ.)].
14. Нечунаева ЕВ, Шумахер ГИ, Воробьева ЕН и др. Иммунобиохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга. Бюллетень сибирской медицины. 2011; (2):142–6. [Nechunaeva EV, Shumakher GI, Vorob'eva EN, et al. Immunol and biochemical indexes in early diagnostics of chronic brain ischemia. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011;(2):142–6. (In Russ.)].
15. Pagano RL, Mariano M, Giorgi R. Neutrophilic cell-free exudate induces antinociception mediate by the protein S100A9. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(4):36765.
16. Paccola CC, Gutierrez VP, Longo I, et al. Antinociceptive effect of the C-terminus of murine S100A9 protein on experimental neuropathic pain. *Peptides*. 2008 Oct;29(10):1806–14. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.023.
17. Dale CS, Altier C, Cenac N, et al. Analgesic properties of S100A9 C-terminal domain: a mechanism dependent on calcium channel inhibition. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Aug;23(4):427–38. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00686.x.
18. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*. 2007 Sep;13(9):1042–9. Epub 2007 Sep 2.
19. Cheng P, Corzo CA, Luetke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*. 2008;205(10):2235–49. DOI: 10.1084/jem.20080132.
20. Gebhardt C, Nömeth J, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006 Nov 30;72(11):1622–31. Epub 2006 Jul 17.
21. Hermani A, De Servi B, Medunjanin S, et al. S100A8 and S100A9 activate MAP kinase and NF-kappaB signaling pathways and trigger translocation of RAGE in human prostate cancer cells. *Exp Cell Res*. 2006 Jan 15;312(2):184–97. Epub 2005 Nov 17.
22. Srikrishna G. S100A8 and S100A9: New Insights into Their Roles in Malignancy. *J Innate Immun*. 2012;4(1):31–40. DOI: 10.1159/000330095
23. Mahler EA, Zweers MC, van Lent PL, et al. Scand Association between serum levels of the proinflammatory protein S100A8/A9 and clinical and structural characteristics of patients with established knee, hip, and hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2015;44(1):56–60. DOI: 10.3109/03009742.2014.918176.
24. Pagano RL, Moraes NF, De Lorenzo BH, et al. Inhibition of macrophage functions by the C-terminus of murine S100A9 is dependent on B-1 cells. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:836491. DOI: 10.1155/2014/836491
25. Vora AN, Bonaca MP, Ruff CT, et al. Diagnostic evaluation of the MRP-8/14 for the emergency assessment of chest pain. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Aug;34(2):229–34. DOI: 10.1007/s11239-012-0705-y.
26. Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012 Jan;58(1):246–56. DOI: 10.1373/clinchem.2011.172940.
27. Bealer JF, Colgin M. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2010 Mar;17(3):333–6. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2010.00663.x.
28. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3303–13. doi: 10.1002/art.39318.
29. Mitchell K, Yang HY, Tessier PA, et al. Localization of S100A8 and S100A9 expressing neutrophils to spinal cord during peripheral tissue inflammation. *Pain*. 2008 Jan;134(1–2):216–31. Epub 2007 Dec 11.

Поступила 10.07.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.^{2,4}, Семенов В.А.³, Лиманова О.А.^{2,4}, Гоголева И.В.^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Нейротрофические эффекты этифоксина

Повышенная тревожность приводит к снижению уровня различных нейротрофических факторов, энкефалинов, нарушению выработки провоспалительных цитокинов. Анксиолитик этифоксин используется для лечения тревожных состояний, нарушений адаптации. Этифоксин модулирует ГАМК¹-ергическую трансмиссию и метаболизм нейростероидов. Последнее обуславливает его уникальные нейротрофические и нейропротекторные свойства: повышение экспрессии нейротрофических факторов, регенерация нервных волокон, сохранение и восстановление миелиновых оболочек. Открыты и другие важные фармакологические эффекты молекулы этифоксина: облегчение аллодинии, связанной с 3 α -стероидами и ГАМК-рецепторами, эффективность при отеке мозга, экспериментальном аутоиммунном энцефалите, избыточной нервной возбудимости при алкогольной абстиненции. Кроме того, при хемореактомном моделировании молекулы этифоксина установило, что ослабление нежелательных побочных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью его взаимодействия с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Выявлены также противовоспалительное (за счет антигистаминавого и антилейкотриенового эффекта), противоопухолевое действие этифоксина, а также способность влиять на гемодинамику и стенки сосудов.

В статье представлен систематический анализ результатов исследований нейротрофических свойств этифоксина. Рассмотрены стимуляция этифоксином экспрессии нейротрофических факторов, ускорение вызревания и регенерации нервных волокон, а также восстановление миелиновых оболочек.

Нейротрофические эффекты этифоксина наряду с его противотревожным действием ускоряют восстановление и повысят качество нейрореабилитации пациентов с самыми разными неврологическими заболеваниями.

Ключевые слова: тревожность; нарушения адаптации; этифоксин; нейротрофические и нейропротекторные эффекты.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. Нейротрофические эффекты этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):65–70.

Neurotrophic effects of etifoxine

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

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁴Neurobiology Russian Satellite Center, Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000; ³22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Higher anxiety results in the decreased levels of various neurotrophic factors and enkephalins and in impaired production of proinflammatory cytokines. The anxiolytic etifoxine is used to treat anxiety states and adjustment disorders. Etifoxine modulates the GABAergic transmission and metabolism of neurosteroids. The latter determines the unique neurotrophic and neuroprotective properties of the drug, such as increased expression of neurotrophic factors, regeneration of nerve fibers, and preservation and regeneration of myelin sheaths. Other important pharmacological effects of an etifoxine molecule have been also discovered; these are to relieve allodynia related to 3 α -steroids and GABA receptors and to effectively treat cerebral edema, experimental autoimmune encephalitis, and excessive nervous excitability in the presence of alcohol withdrawal. In addition, the chemoreactome simulation of the molecule of etifoxine has established that its attenuated side effects are due to its lower interaction with serotonin, acetylcholine, adrenergic and other neurotransmitter receptors than is shown by benzodiazepines. Etifoxine has been also found to have anti-inflammatory (due to antihistamine and antileukotriene effects) and antitumor activities and an ability to affect hemodynamics and vessel walls.

The paper presents a systematic analysis of the results of trials of the neurotrophic properties of etifoxine. It considers how the drug stimulates the expression of neurotrophic factors, accelerates the maturation and regeneration of nerve fibers, and regenerates myelin sheaths.

The neurotrophic effects of etifoxine along with its anxiolytic activity will accelerate the recovery of patients with different neurological diseases and enhance the quality of their neurorehabilitation.

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Keywords: anxiety; adjustment disorders; etifoxine; neurotrophic and neuroprotective effects.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, et al. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-65-70>

Основным клиническим применением этифоксина является лечение тревожных расстройств [1]. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина показал, что его анксиолитическое действие обусловлено модулированием активности ГАМК-рецепторов [2] и метаболизма нейростероидов [3, 4].

Фундаментальные исследования позволили раскрыть и другие важные фармакологические эффекты молекулы этифоксина: облегчение аллодинии, связанной с 3α -стероидами и ГАМК-рецепторами [5], положительное влияние при отеке мозга [6], экспериментальном аутоиммунном энцефалите [7], избыточной нервной возбудимости на фоне алкогольной абстиненции [8]. Кроме того, хемореактомное моделирование молекулы этифоксина показало, что ослабление нежелательных побочных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Установлено также, что этифоксин может обладать дополнительными фармакологическими эффектами: противовоспалительным (за счет антигистаминавого и антилейкотриенового дейст-

вия), противоопухолевым, а также оказывать влияние на гемодинамику и стенки сосудов [9].

Выявлены и нейротрофические эффекты молекулы этифоксина: стимулирование роста нейритов за счет увеличения экспрессии мРНК и белка фактора роста глии GDNF [10].

В настоящей статье представлен систематический анализ результатов исследований нейротрофических свойств этифоксина. Последовательно рассмотрены стимулирование этифоксином экспрессии нейротрофических факторов, ускорения вызревания и регенерации нервных волокон, а также восстановления миелиновых оболочек.

Стимулирование повышения уровня нейротрофических факторов

Фундаментальные исследования показали, что ЦНС способна синтезировать особые биологически активные формы стероидов — нейростероиды. Этифоксин потенцирует функционирование ГАМК-рецепторов не только за счет непосредственного взаимодействия с аллостерическими сайтами рецептора, но и косвенно, в результате модуляции биосинтеза нейростероидов посредством активации белка-транспортера холестерина TSPO митохондрий. TSPO облегчает транслокацию холестерина от наружной к внутренней митохондриальной мембране — процесс, представляющий собой наиболее медленную стадию биосинтеза нейростероидов, в том числе нейростероидов, активирующих рецептор ГАМК (рис. 1)².

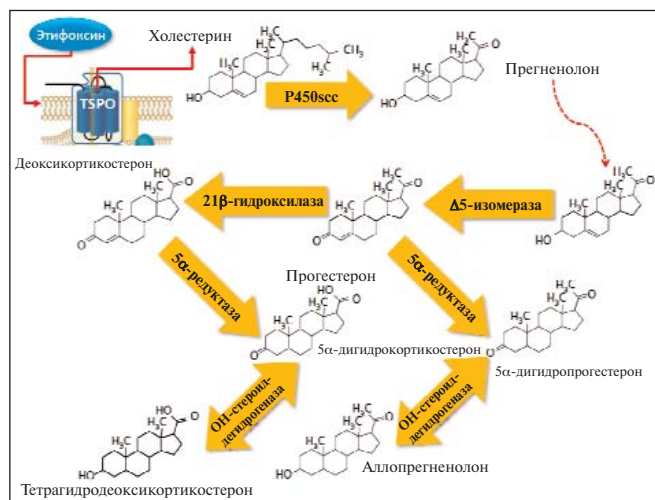


Рис. 1. Биосинтез нейростероидов и этифоксин. Этифоксин стимулирует транспорт холестерина внутрь митохондрий, активируя белок-транспортер TSPO. Цитохром P450, фермент P450scc (CYP11A1), на внутренней мембране митохондрий превращает холестерин в прегненолон. В цитоплазме прогестерон формируется из прегненолона микросомальной Δ^5 -изомеразой. Затем прогестерон метаболизируется до деоксикортикостерона ферментом 21β -гидроксилазой (CYP21B). Прогестерон и деоксикортикостерон восстанавливаются 5α -редуктазой с образованием 5α -дигидропрогестерона и 5α -дигидрокортикостерона. Посредством 3α -гидроксистероиддегидрогеназы (3α -HSD) синтезируются нейростероиды аллопрегненолон и тетрагидродеоксикортикостерон

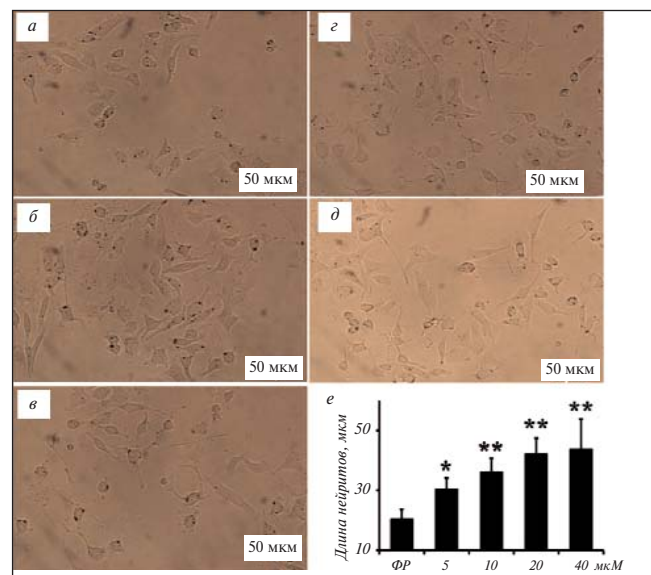


Рис. 2. Нейроны линии PC12 в физиологическом растворе (ФР, а) и в 5 мкМ (б), 10 мкМ (в), 20 мкМ (г) и 40 мкМ (д) этифоксина через 10 дней культивирования. Достоверное дозозависимое увеличение активности прорастания аксонов при использовании этифоксина (е).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

²Цветные рисунки представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Оба эти механизма (воздействие на ГАМК-рецепторы и белок TSPO) важны для осуществления анксиолитических эффектов этифоксина. В то же время именно влияние этифоксина на метаболизм нейростероидов является основой его нейротрофического действия. В эксперименте внутрибрюшинное введение этифоксина приводило к повышению экспрессии белка-транслокаатора стероидов TSPO, что стимулирует синтез прегненолона [11] и значительно увеличивает концентрацию прегненолона, прогестерона, дигидро- и тетрагидропрогестерона [12]. Известно, что нейростероиды прегненолон и прогестерон, подобно этифоксину, способствуют восстановлению миелиновых оболочек после повреждения седалищного нерва [13].

Этифоксин стимулирует рост нейритов *in vitro* и *in vivo*. В нейронах клеточной линии PC12 этифоксин дозозависимо

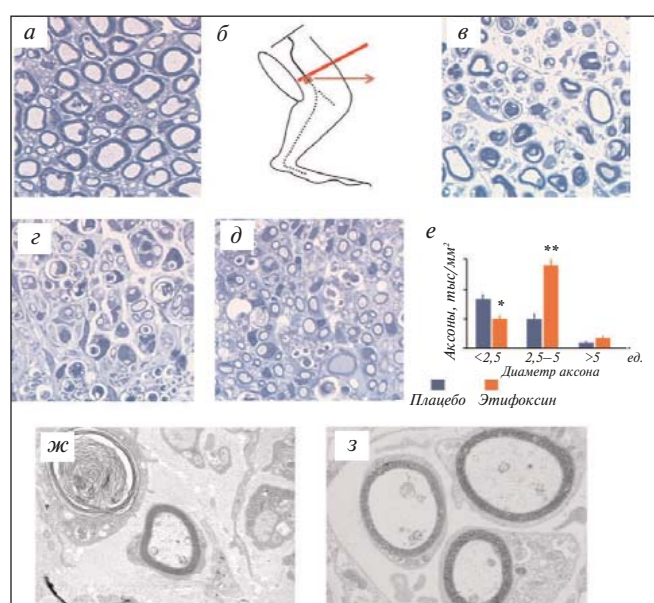


Рис. 3. Ускорение регенерации седалищного нерва крысы после криовреждений при использовании этифоксина. Поперечные срезы окрашивали тиониновым синим для световой микроскопии (а, в–д); ультратонкие срезы — уранилацетатом и цитратом свинца для электронной микроскопии (ж, з). а — морфология нервных волокон седалищного нерва интактных крыс; б — криовреждение седалищного нерва 15 мм над уровнем разделения малоберцовой и большеберцовой ветвей. Пунктирные линии показывают, что нерв подвергается дегенерации Валлера. Стрелкой указано место приложения крио, красная линия отделяет область повреждения нерва от неповрежденной области. В этой модели сохранение непрерывности соединительной ткани поврежденного нерва способствует спонтанной регенерации нейрона; в — разрушение миелинизированных аксонов через 3 сут после травмы. Миелиновые оболочки окружают пустые пространства, оставленные дегенерировавшими аксонами; г — регенерация нервного волокна через 15 сут после травмы в группе плацебо; д — воздействие этифоксина на регенерацию нервов; е — число регенерировавших аксонов через 15 сут после травмы, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. ж — наиболее выраженные эффекты наблюдали для аксонов среднего размера (2,5–5 ед.); з — регенерация нервных волокон, электронная микроскопия в группе этифоксина

мо увеличивал рост аксонов. При этом экспрессия глиального нейротрофического фактора (GDNF) достигала максимума при концентрации этифоксина 20 мкМ и двукратно увеличивалась по сравнению с плацебо ($p = 0,005$) [10]. Через 10 дней терапии этифоксином поддерживался индуцированный посредством GDNF рост нейритов и существенно увеличивалась их длина (рис. 2).

Воздействие синтезируемых под воздействием этифоксина нейростероидов на экспрессию глиального нейротрофического фактора GDNF, по-видимому, является одним из основных молекулярных механизмов осуществления его нейротрофических эффектов. Применение этифоксина дозозависимо повышало уровень экспрессии мРНК GDNF. Например, при использовании концентрации этифоксина 5 мкМ уровень мРНК GDNF увеличился в 1,5 раза ($p = 0,035$) по сравнению с плацебо (обработка физиологическим раствором) [10].

В культуре нейронов этифоксин способствовал росту GDNF-регулируемых нейритов: средняя длина аксона увеличилась с 22 ± 6 до 50 ± 9 мкм; достоверно повысился и уровень мРНК GDNF (в 1,6 раза) и белка GDNF (в 1,4 раза) [14]. При этом ингибирование GDNF-зависимых внутриклеточных сигнальных каскадов приводило к потере эффекта этифоксина. Так, использование специфических блока-

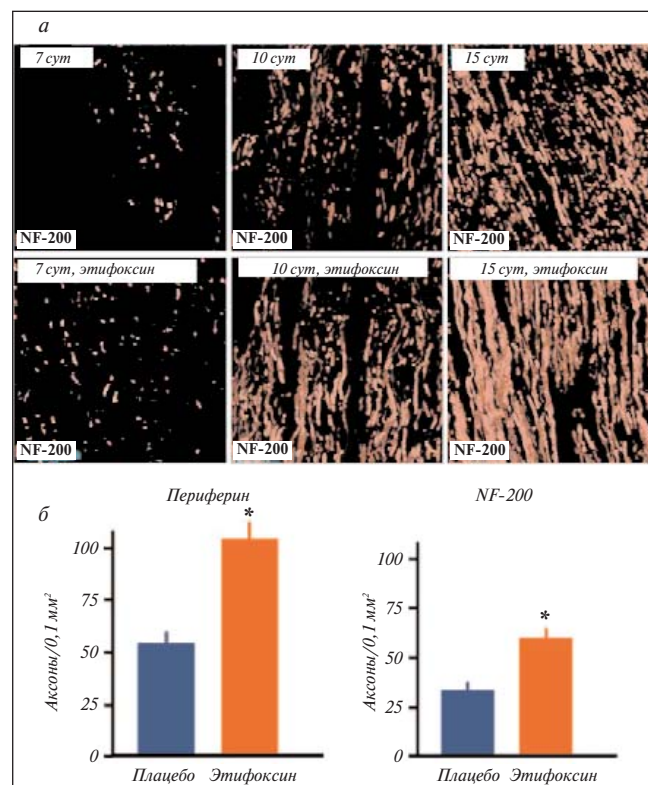


Рис. 4. Стимуляция роста аксонов в участках повреждения нервного волокна под влиянием этифоксина. а — иммуногистохимическое окрашивание на NF-200: 7-е, 10-е и 15-е сутки после травмы в области седалищного нерва. NF-200 и линейные структуры увеличены под воздействием этифоксина через 10 и 15 дней; б — количественная оценка числа аксонов различного размера. Периферин экспрессируется в малых и средних нейронах, а белок NF-200 — в миелинизированных аксонах большого диаметра. * $p < 0,001$

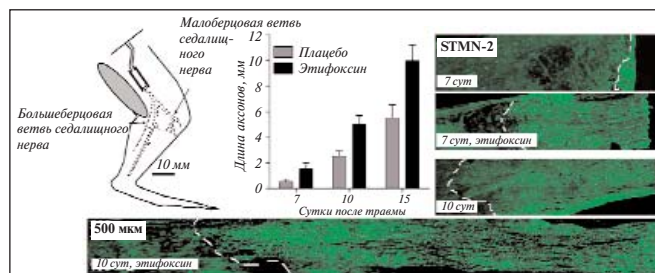


Рис. 5. Удлинение аксонов после травмы седалищного нерва при использовании этифоксина. Пунктирная линия — дегенерация Валлера нервной ткани. STMN-2-иммунореактивные аксоны (зеленое окрашивание) указывают на увеличение скорости удлинения аксона более чем в 2 раза (7-й и 10-й дни после травмы)

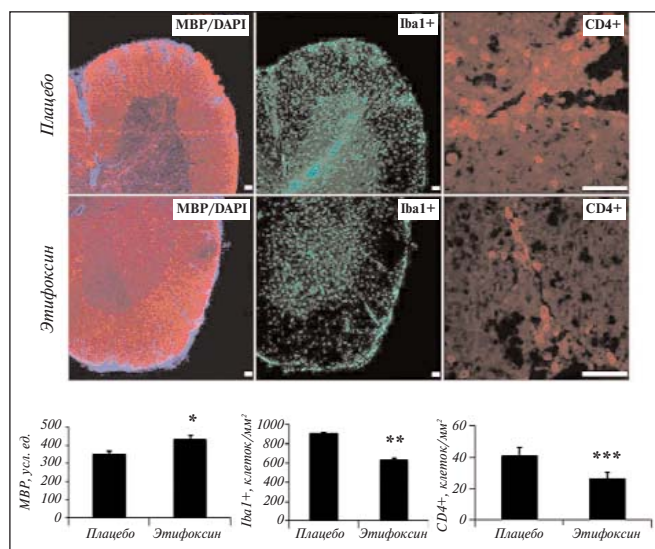


Рис. 7. Иммуногистохимические анализы мышей, получавших профилактику ЭАЭ этифоксином. На пике клинических симптомов ЭАЭ в группе этифоксина отмечены более высокий уровень MBP, $*p < 0,02$, а также меньшая плотность клеток с провоспалительными маркерами Iba1+, $**p < 0,004$ и CD4+, $***p < 0,03$. DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол) — гистохимический краситель ДНК

торов рецепторов GDNF, фосфоинозитидной фосфолипазы C PI-PLC (блокирует сигнал с помощью GFR α 1) и ингибитора PRI-1 (блокирует рецептор RET-тирозинкиназу) подтвердило влияние этифоксина через GDNF-рецепторы GFR α 1 и RET [14].

Ускорение регенерации нервов

Воздействуя на нейростероиды и экспрессию GDNF, этифоксин существенно ускоряет регенерацию нервов после травмы. Скорость регенерации аксонов и снижение провоспалительного ответа являются основными параметрами функционального восстановления нервов после травматического или нейродегенеративного повреждения.

В эксперименте ежедневное лечение этифоксином криповреждений седалищного нерва активировало белок-транслокатор TSPO, что приводило к двукратному ускорению регенерации аксонов, увеличению скорости и улучше-

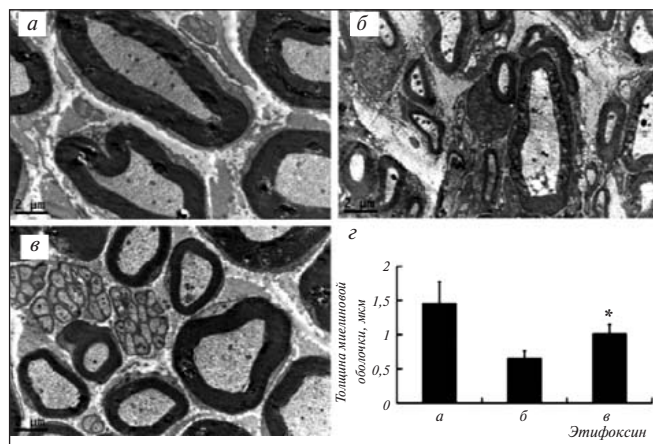


Рис. 6. Ускорение регенерации миелиновой оболочки под влиянием этифоксина, электронная микроскопия. а — ауто-трансплантат; б — безклеточные аллотрансплантаты; в — безклеточные аллотрансплантаты с этифоксином; г — толщина миелиновой оболочки. $*p = 0,03$

нию качества функционального восстановления (рис. 3). Кроме того, применение этифоксина сокращало число активированных макрофагов и уменьшало синтез и секрецию провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ1 β [15].

Белки-маркеры периферин и NF-200 являются промежуточными нейрофиламентами, повышенная экспрессия которых указывает на растущие аксоны малого диаметра (периферин) и зрелые аксоны большого диаметра (NF-200). Число аксонов NF-200 заметно увеличивалось под воздействием этифоксина по сравнению с плацебо (рис. 4). Через 10 сут после травмы экспрессия периферина стала уменьшаться, тогда как экспрессия NF-200 продолжала увеличиваться. Таким образом, уменьшение числа аксонов малого диаметра наряду с увеличением числа зрелых и крупных аксонов указывает на ускоренное созревание аксонов под воздействием этифоксина [15].

Этифоксин улучшает регенерацию периферических нервов и функциональное восстановление на модели экспериментальной периферической полиневропатии. Гистологические исследования показали, что терапия этифоксином способствует регенерации аксонов после повреждения. По данным функциональных тестов, в ответ на лечение этифоксином ускоряется восстановление двигательных функций, улучшаются координация движений и сенсорные показатели [16]. В частности, этифоксин усиливал рост аксонов вдоль силиконовой направляющей трубки (место травмы нервного волокна; рис. 5).

Противовоспалительное и нейротрофическое действие этифоксина сочетается с противоотечным и нейропротекторным. Профилактический и лечебный эффект этифоксина показан на модели отека мозга: этифоксин тормозил снижение массы тела, уменьшал неврологический дефицит, опорно-двигательную дисфункцию и смертность от отека мозга [6].

Восстановление миелиновых оболочек нервов

В эксперименте этифоксин усиливал регенерацию периферических нервов на протяжении 10 мм. Эксперимент осуществлялся посредством применения бесклеточ-

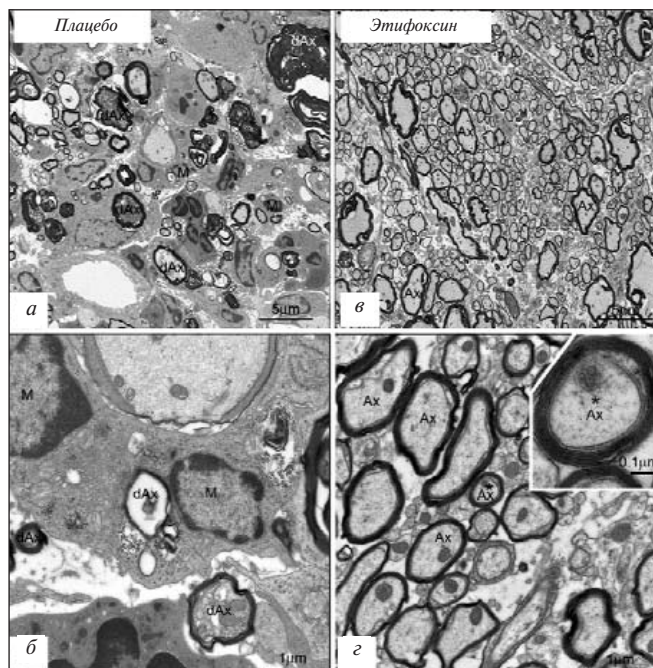


Рис. 8. Электронная микроскопия поясничного отдела спинного мозга мышей с ЭАЭ после воздействия этифоксина. а — в группе плацебо отмечено большее количество дегенерирующих миелинизированных аксонов (dAx) и микроглии/макрофагов (М). Дегенерирующие аксоны проявляли различные морфологические признаки, в том числе наблюдались дезорганизованные миелиновые оболочки и набухание аксоплазмы. Масштабная планка — 5 мкм; б — фрагмент слайда (а) при более высоком увеличении, демонстрирующий клетки микроглии, окружающие дегенерирующий аксон. Миелиновая оболочка почти полностью разрушена, аксоплазма прозрачна, так как в ней практически отсутствуют клеточные органеллы. Масштабная планка — 1 мкм; в — образцы спинного мозга после воздействия этифоксина. Большая часть аксонов (Ax) миелинизированы и содержат органеллы (прежде всего, митохондрии). Клетки микроглии или макрофаги не ассоциированы с аксонами. Масштабная планка — 5 мкм; г — при большом увеличении видны миелинизированные аксоны, митохондрии и сохранение нейрофиламентов в аксоплазме. Масштабная планка — 1 мкм. На врезке представлен увеличенный фрагмент этого слайда, отмеченный звездочкой (масштабная планка — 0,1 мкм): видны нормально сформированные слои миелиновой оболочки

ных нервных аллотрансплантатов — метода для восстановления повреждений нервов протяженностью 1–5 см. Бесклеточные нервные аллотрансплантаты, полученные из нативных периферических нервов, сохраняют структуру и компоненты внеклеточного матрикса исходного нерва и практически не стимулируют иммунного ответа организма-хозяина [10].

Важным результатом экспериментов являлось то, что этифоксин способствовал регенерации миелиновой оболочки нейронов. Просвечивающая электронная микроскопия подтвердила регенерацию миелинизированных волокон в средней части имплантата через 4 нед после имплантации. Эти миелиновые волокна были более компактными и равномерными при использовании этифоксина по сравнению с пла-

цебо. Средняя толщина миелиновой оболочки в группе этифоксина была несколько выше, чем в группе плацебо ($p=0,03$; рис. 6) [10]. Этифоксин улучшал регенерацию нервных волокон за счет увеличения экспрессии нейротрофинов (в частности, GDNF) [17].

Этифоксин *ослабляет тяжесть течения экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита* (ЭАЭ, модель рассеянного склероза) при профилактическом введении (до развития клинических признаков ЭАЭ) [18]. Неврологический дефицит при ЭАЭ оценивали по 5-балльной шкале в течение 40 сут эксперимента. При профилактическом введении этифоксина у животных наблюдалось уменьшение симптоматики, как в первый, так и в последующие дни заболевания. Кроме того, отмечено отсроченное появление первых клинических симптомов в ранней фазе заболевания.

Уменьшение тяжести течения ЭАЭ связано, в частности, с сохранением миелиновых оболочек. Иммуногистохимический анализ подтвердил, что в группе получавших этифоксин наблюдалось более выраженное сохранение уровня основного белка миелина (MBP), чем в контрольной группе (плацебо; рис. 7). Также на фоне применения этифоксина отмечены меньшая степень активации микроглии (число клеток с маркером Iba1+) и меньшая инфильтрация лимфоцитов (число клеток с маркером CD4+). Уменьшение активации микроглии также коррелировало с сохранением уровня основного белка миелина [18].

Этифоксин *способствует нейрорегенерации после частичной демиелинизации нервов, возникающей при ЭАЭ*. В частности, в группе животных, получавших профилактику этифоксином, показано увеличение числа нервных клеток-предшественников (т. е. клеток, несущих маркер NG2, нейронный/глиальный антиген 2). Рост числа клеток-предшественников нейронов был отмечен преимущественно вокруг поврежденных нервов, вызванных ЭАЭ. Установлено, что NG2-клетки мигрировали из спинного центрального канала по направлению к местам повреждения нервов [18]. Увеличение миелинизации нервов при применении этифоксина продемонстрировано также посредством электронной микроскопии (рис. 8).

Заключение

Известно, что пациента с тревожной депрессией трудно лечить. Тревожное расстройство осложняет послеоперационную реабилитацию, восстановление после травм, существенно затрудняет терапию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В частности, повышенная тревожность приводит к снижению уровня различных нейротрофических факторов, энкефалинов, разбалансировке выработки провоспалительных цитокинов [19].

Этифоксин используется для лечения тревожных состояний, нарушений адаптации. Однако один из основных механизмов его действия — модуляция метаболизма нейростероидов — также обуславливает и уникальные нейротрофические свойства препарата, заключающиеся в повышении экспрессии нейротрофических факторов, регенерации нервных волокон, сохранении и восстановлении миелиновых оболочек. Очевидно, что нейротрофический и противотревожный эффект этифоксина (стрезам), позволит ускорить восстановление и повысить качество нейрореабилитации пациентов с самыми разными неврологическими заболеваниями.

1. Stein D. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2015 Jan;32(1):57-68. doi: 10.1007/s12325-015-0176-6. Epub 2015 Jan 27.
2. Bouilliot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [(11)C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett.* 2016 Jan 26;612:74-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042. Epub 2015 Nov 28.
3. do Rego J, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One.* 2015 Mar 18;10(3):e0120473. doi: 10.1371/journal.pone.0120473. eCollection 2015.
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):106-12. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):106-12. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-3-106-112
5. Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favours inhibitory synaptic drive mediated by GABAA receptors in the basolateral nucleus of the amygdala efficiently reduces pain symptoms in neuropathic mice. *Eur J Neurosci.* 2016 Apr;43(8):1082-8. doi: 10.1111/ejn.13217. Epub 2016 Mar 17.
6. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009 Jul;36(7):655-61. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.05127.x. Epub 2009 Nov 28.
7. Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, et al. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology.* 2016 Sep;108:229-37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. Epub 2016 Mar 30.
8. Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol.* 2009 May;43(3):197-206. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.02.003.
9. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):44-49. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):44-49. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49
10. Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg.* 2014 Jul;30(6):381-8. doi: 10.1055/s-0034-1381751. Epub 2014 Jun 23.
11. Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Mar;48(2):72-7. doi: 10.1055/s-0034-1398507. Epub 2015 Feb 5.
12. Verleye M, Akwa Y, Liere P, et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Dec;82(4):712-20. Epub 2006 Jan 4.
13. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, et al. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001 Nov;37(1-3):343-59.
14. Zhou X, He X, He B, et al. Etifoxine promotes glial-derived neurotrophic factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Mol Med Rep.* 2013 Jul;8(1):75-80. doi: 10.3892/mmr.2013.1474. Epub 2013 May 13.
15. Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol.* 2012 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x.
16. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Dec 23;105(51):20505-10. doi: 10.1073/pnas.0811201106. Epub 2008 Dec 15.
17. Zhou X, He B, Zhu Z, et al. Etifoxine provides benefits in nerve repair with acellular nerve grafts. *Muscle Nerve.* 2014 Aug;50(2):235-43. doi: 10.1002/mus.24131. Epub 2014 May 15.
18. Daugherty D, Selvaraj V, Chechneva O, et al. A TSPO ligand is protective in a mouse model of multiple sclerosis. *EMBO Mol Med.* 2013 Jun;5(6):891-903. doi: 10.1002/emmm.201202124. Epub 2013 May 17.
19. Крыжановский ГН, Магаева СВ, Макаров СВ, Сепиашвили РИ; Черешнев ВА, редактор. Нейроиммунопатология: руководство. Москва: Издательство НИИ общей патологии и патофизиологии; 2005. 438 с. [Kryzhanovskii GN, Magaeva SV, Makarov SV, Sepiashvili RI; Chereshev VA, editor. *Neuroimmunopatologiya: rukovodstvo* [Neuroimmunopathology: guide]. Moscow: Izdatel'stvo NII obshchei patologii i patofiziologii; 2005. 438 p.].

Поступила 5.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

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.

Толмачева В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению

Постинсультная спастичность встречается у многих пациентов и часто затрудняет восстановление утраченных двигательных функций. Ведущее значение в лечении спастичности имеют лечебная гимнастика, постепенное увеличение двигательных нагрузок, социальной и бытовой активности. Высокоэффективным и безопасным методом лечения постинсультной спастичности признано использование ботулинического токсина типа А, что подтверждено данными клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. Использование индивидуальной программы постинсультной реабилитации позволяет добиться максимального результата у значительного числа больных. Представлены обзор литературы, посвященной спастичности, и клиническое наблюдение, демонстрирующее индивидуальный подход к лечению постинсультной спастичности.

Ключевые слова: инсульт; реабилитация; постинсультная спастичность; ботулинический токсин типа А.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева В.А. Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):71–76.

Poststroke spasticity: An individualized approach to treatment

Tolmacheva V.A.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Poststroke spasticity is common in many patients and frequently hampers the recovery of lost motor functions. Therapeutic exercises and a gradual increase in motion loads and social and daily living activities play a leading role in the treatment of spasticity. Botulinum toxin type A is recognized to offer a highly effective and safe treatment for poststroke spasticity, as confirmed by clinical trials conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine. The application of a personalized poststroke rehabilitation program permits the maximum result to be achieved in a considerable number of patients. The paper reviews the literature on spasticity and a clinical case that demonstrates an individual approach to treating poststroke spasticity.

Keywords: stroke; rehabilitation; poststroke spasticity; botulinum toxin type A.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva V.A. Poststroke spasticity: An individualized approach to treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):71–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-71-76>

Инсульт — третья по частоте причина смертности и первая по частоте причина инвалидности среди людей зрелого и пожилого возраста. Только 20% выживших после инсульта способны вернуться к работе [1, 2]

В России постинсультная инвалидизация составляет 3,2 на 10 тыс. населения [3]. Крайне актуальной остается проблема эффективного использования возможностей реабилитации для восстановления утраченных функций после инсульта. Цель реабилитации — восстановление самостоятельности и трудоспособности, улучшение качества жизни больного, а также, насколько возможно, уменьшение ограничений его активности, повышение резервов для участия в повседневной жизни, создание условий для благоприятного воздействия окружающей среды и нейтрализации факторов риска [2, 3].

Двигательные расстройства — основной инвалидизирующий фактор, ограничивающий ежедневную жизнедеятельность пациента [4–6].

Постинсультная спастичность

Центральный парез представляет собой сложную перестройку работы двигательной системы и включает симптомы выпадения («отрицательные», «минус-симптомы») и синдромы функциональной перестройки («положительные», «плюс-симптомы»). К симптомам выпадения относятся мышечная слабость (парез, паралич), потеря ловкости, быстрая утомляемость, атрофия мышц. Позитивные симптомы — это повышение мышечного тонуса по спастическому типу, гиперрефлексия и патологические рефлекс, клонусы, мышечные спазмы, спастическая дистония, контрактуры [7, 8]. Чаше всего наблюдается сочетание позитивных и негативных симптомов, при этом мышечная гиперактивность, или спастичность, выступает в качестве одного из ведущих симптомов в связи с процессами функциональной реорганизации, лежащими в основе восстановления нарушенных функций. В то же время именно с этим симптомом связано значимое ограничение функции конечности, ухуд-

шение жизнедеятельности в связи с трудностями выполнения гигиенических процедур, нарушением походки и социально-бытовой активности [8–10]. Кроме того, мышечная гиперактивность сопровождается болью, которая замыкает порочный круг.

Согласно классическому определению, которое сформулировал J.W. Lance (1980) [10], спастичность — это моторное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) с повышенными сухожильными рефлексам вследствие гиперактивности рефлекса растяжения как компонента синдрома верхнего мотонейрона.

По современным представлениям, это определение не является исчерпывающим, так как нейробиология двигательной системы полностью не изучена [11].

Основными факторами, приводящими к повышению мышечного тонуса, считаются:

- повышение возбудимости мотонейронов;
- снижение тормозного влияния на мотонейроны вследствие поражения пирамидных и экстрапирамидных путей;
- изменение состава мышцы и ее контрактильных свойств.

Изолированное поражение пирамидных путей не приводит к формированию спастичности, а вызывает лишь парез в дистальных отделах конечностей, особенно утрату тонких движений руки. В случае поражения головного мозга при инсульте обычно в процесс вовлекаются не только пирамидный путь, но и другие непиримидные волокна (предположительно из премоторных зон), которые располагаются близко к пирамидным волокнам, что и сопровождается спастичностью [12, 13]. В связи с этим постинсультная спастичность рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур внутри головного мозга [14].

Рассматривается еще один механизм возникновения спастичности — повышение рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне вследствие образования новых контактов между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга. Это приводит к развитию таких «динамических» феноменов спастичности, как клonus и синкинезии [15]. Изучение параметров Н-рефлекса (ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва) помогает оценить состояние сегментарного аппарата спинного мозга. Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [16].

Вследствие нарушения нейронального контроля скелетных мышц происходит изменение состава мышцы и ее сократительных свойств. Трансформация белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также изменение свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов) приводят к значительному увеличению доли «быстрых», но легкоутомляемых волокон, а ретракция сухожилий сопровождается формированием контрактур [16, 17].

Динамика постинсультной спастичности в конкретные временные интервалы требует дальнейшего изучения. Данные имеющихся исследований противоречивы. Так, P.P. Urban и соавт. [18] наблюдали спастичность через 6 мес после развития инсульта у 42,6% из 211 пациентов. E. Lundström и соавт. [19] отметили ее появление через 1–3 мес после начала

заболевания у 27% больных, к 6 мес — у 23%. В ряде работ показано, что спастичность формируется через 3–12 мес у 19–38% пациентов, выживших после инсульта [18]. Такой разброс данных связан с различными подходами к оценке двигательного и функционального дефицита, неоднородными группами пациентов. J. Wissel и соавт. [20] наблюдали повышение мышечного тонуса уже через 2 нед болезни у 24,5% пациентов.

Выраженность спастичности со временем увеличивается, и это связано со структурными изменениями в мягких тканях. Вопрос о важности выявления повышенного мышечного тонуса именно на ранних этапах инсульта становится особенно актуальным, поскольку снижение спастичности является одной из важных задач индивидуальной реабилитационной программы.

Выраженность спастичности неравномерна. В большей степени она затрагивает сгибатели руки и разгибатели ноги, приводящие мышцы плеча, пронаторы предплечья — так называемые антигравитационные мышцы. Спастичность чаще встречается и, как правило, наиболее выражена в верхней конечности. Изолированно спастичность в руке и ноге возникает в 15 и 18% случаев соответственно. У 68% пациентов повышенный тонус выявляется одновременно в верхней и нижней конечностях [21].

Общепринятым считается выделение так называемых паттернов спастичности, т. е. наиболее стереотипных поз. Так, X. Хеффнер выделил пять вариантов постинсультной спастичности верхней конечности: I — приведенное, ротированное кнутри плечо; II — согнутый локоть; III — согнутое запястье; IV — пронированное предплечье; V — сжатый кулак. Наиболее распространенным (41,8%) паттерном постинсультной спастичности является III тип [22, 23]. Безусловно, вариантов формирования различных мышечных поз намного больше. Правильное выделение и интерпретация паттерна спастичности необходимы для составления индивидуальной фармакотерапевтической и реабилитационной программы.

Интерес исследователей вызывает и выявление предикторов спастичности — глубокого пареза, гемипареза, плохого функционального восстановления по индексу Бартел [24]. Это позволит начать терапию, направленную на раннюю профилактику формирования спастичности. Клиницист должен иметь четкое представление о том, какой вклад вносит спастичность в развившийся двигательный дефицит, как она влияет на повседневную жизнь пациента и его семьи. В ряде случаев спастичность компенсирует выраженный парез в мышцах ноги и облегчает стояние и ходьбу. По данным G.E. Francisco и J.R. McGuire [25] и R.L. Rosales и соавт. [26], повышение тонуса разгибателей коленного сустава облегчает поддержание вертикальной позы и передвижение, способствует сохранению мышечной массы и профилактике остеопороза благодаря сохранению опорной функции пораженной конечности.

Для правильной оценки спастичности применяется ряд шкал. Наиболее часто используется шкала Эшворта, модифицированная R. Bohannon и V. Smith в 1987 г. Согласно этой шкале, 1 балл соответствует легкому повышению мышечного тонуса, проявляющемуся начальным напряжением и быстрым последующим облегчением; 1a балл — легкому повышению мышечного тонуса, характеризующемуся напряжением мышцы менее чем в половине всего объема

пассивных движений; 2 балла — умеренному повышению мышечного тонуса в течение всего объема движений (при этом пассивные движения легко осуществляются); 3 балла — значительному повышению мышечного тонуса (пассивные движения затруднены); 4 балла — невозможности полностью согнуть или разогнуть паретичную часть конечности (сгибательная или разгибательная контрактура).

Оценку угла и скорости движения проводят с помощью шкалы Тардье. Эта шкала позволяет определить состояние мышцы и ее тонуса. Шкала дает возможность оценить степень повышения мышечного тонуса, его влияние на функциональную активность пациента, а также сформировать индивидуальный план лечения и реабилитации.

На наш взгляд, чрезвычайно полезна оценка болевого синдрома, так как боль не только является самостоятельным симптомом, но и усугубляет другие симптомы. Болевой синдром, который возникает в результате перенесенного инсульта, может быть проявлением центрального постинсультного болевого синдрома (при поражении таламуса) или наблюдаться в рамках центрального пареза. По данным эпидемиологических исследований, центральная постинсультная боль развивается в течение первого года после инсульта у 8% пациентов [27].

Центральный парез также нередко сопровождается болью: флексорные и экстензорные спазмы, повышение мышечного тонуса приводят к развитию скелетно-мышечной боли, артропатий. Любые периферические нарушения, такие, например, как вросший ноготь или пролежни, вызывают усиление спастичности, что в свою очередь усиливает болевые ощущения. Формируется порочный круг: боль — спазм — боль [28].

Для оценки боли используют визуальную аналоговую шкалу и Лидсскую шкалу боли (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). Для получения информации о функциональных возможностях применяют шкалу оценки нетрудоспособности (Disability Assessment Scale), шкалу функциональной независимости (Functional independence measure), индексы Бартел, Рэнкина [28–30]. Измерение степени достижения пациентом отдельных целей осуществляется при помощи шкалы достижения цели (Goal Attainment Scoring). Использование шкал крайне важно не только для составления индивидуального реабилитационного плана и прогноза, но и для оценки терапевтического успеха и вторичной модификации дальнейшего лечения. Желательно обсуждать лечение вместе с пациентом и ухаживающими за ним лицами. Необходимо доступно и понятно формулировать цель и стратегию индивидуальной терапии [12].

Лечение спастичности

В случае, когда можно ожидать улучшения двигательной функции конечности, вертикальной позы и равновесия, уменьшения болевого синдрома, а также облегчения ухода за пациентом, целесообразно начинать лечение спастичности. Лечение может не только уменьшить тонус мышцы и улучшить пассивную подвижность, но и выявить остаточную произвольную активность, скрытую повышенным тонусом мышц или спастичностью антагонистов.

Базисные принципы лечения спастичности отражены в Европейском консенсусе 2009 г. Прежде всего необходимо

устранить факторы, способствующие повышению мышечного тонуса. К ним относятся: тесная одежда, неправильно наложенные биндажи и ортезы, постоянный мочевого катетер. Также выделяют внутренние причины, ухудшающие течение основного заболевания, — запор, расстройства мочеиспускания, пролежни, зоны внескелетной оссификации, переломы, вывихи, инфекционные осложнения [31]. Реабилитационные мероприятия после инсульта нужно начинать так скоро, как это возможно, поскольку пик восстановления утраченных функций приходится на конец 3-го месяца после инсульта и затем продолжается еще в течение 3 мес [7]. Для лечения спастичности используют как фармакологические, так и физические методы. Физические методы реабилитации являются наиболее эффективным направлением ведения постинсультных больных. Основу физиотерапии составляет лечебная гимнастика, которая направлена на восстановление движений в паретичных конечностях, формирование новых двигательных навыков, предотвращение контрактур [25]. Методы реабилитации включают кинезио- и эрготерапию, метод биологической обратной связи с электромиографией, использование функциональной электростимуляции. Особое значение приобретает лечение положением, применение ортопедических аппаратов. В условиях измененных функциональных возможностей требуется обучение пациента стоянию, сидению, ходьбе, использованию бытовых предметов и предметов личной гигиены. Массаж мышц, в которых отмечается высокий тонус, проводят в виде легкого поглаживания, в мышцах-антагонистах используют растирание и неглубокое разминание. Не рекомендуется проводить упражнения, которые могут усилить повышенный тонус в мышце, например сжатие резинового кольца или мяча, использование эспандера.

При уже сформировавшейся спастичности требуется специфическое лечение. С учетом формирования индивидуального спастического паттерна применение локальных миорелаксантов приобретает особое значение. Пероральные миорелаксанты характеризуются низкой эффективностью и высоким риском побочных эффектов. В связи с неселективностью они вызывают усиление мышечной слабости, когнитивные нарушения, обладают гепатотоксичностью. При длительном применении развивается привыкание к этим препаратам.

На сегодняшний день локальная терапия спастичности представляется высокоэффективным способом воздействия на мышцы и вызывает большой интерес у исследователей. Различают три типа нервно-мышечной блокады с использованием:

- местных анестетиков с полностью обратимым краткосрочным действием;
- деструктивных средств (этанол и фенол) с более длительным эффектом и выраженном побочном действии;
- препаратов ботулинического токсина с долгосрочным обратимым эффектом при отсутствии выраженного побочного действия.

По данным рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований, ботулинотерапия признана высокоэффективным и безопасным способом коррекции постинсультной спастичности. В 2016 г. Американская академия неврологии оценила применение ботулотоксина как лечение с самым высоким уровнем доказательности (уровень А) при постинсультной спастичности [32].



Рис. 1. Спастичность правой руки (а) и флексия пальцев с приведением большого пальца правой стопы (б) у пациентки 63 лет после перенесенного инсульта до ботулинотерапии



Рис. 2. Разгибание пальцев кисти (а), правильное положение пальцев стопы (б) у той же пациентки после ботулинотерапии

Мышцы-мишени при проведении ботулинотерапии у пациентки, перенесшей инсульт

Локализация	Мышцы-мишени	Доза IncobotulinumtoxinA, ЕД
Верхняя конечность	M. flexor digitorum superficialis	50
	M. flexor digitorum profundus	20
Нижняя конечность	M. flexor digitorum longus	40
	M. flexor digitorum brevis	30
	M. adductor hallucis	20

Впервые ботулотоксин был применен для лечения спастичности в 1989 г. Он блокирует нейромышечные синапсы и предотвращает взаимодействие везикул с ацетилхолином с пресинаптической мембраной, вследствие чего блокируется выход ацетилхолина в синаптическую щель. Клинически это выражается в расслаблении инъецированных мышц. Восстановление способности мышцы к сокращению происходит постепенно и связано с восстановлением транспортных белков пресинаптической мембраны и разрастанием нервных окончаний (спраутинг), приводящим к образованию новых нервно-мышечных синапсов. Эффект ботулотоксина длится примерно 3 мес. По данным исследований, именно столько времени требуется для восстановления работы основного синапса. В некоторых случаях эффект может сохраняться до года. Немаловажным является то, что никаких необратимых изменений в иннервации мышцы и ее структуре не происходит [33, 34]. Реабилитационный потенциал ботулинотерапии определяется управляемостью и предсказуемостью эффекта [5]. Расслабление мышцы под действием ботулотоксина приводит к уменьшению болевого синдрома. По-видимому, это связано не только со снятием спазма, но и с прямым противоболевым механизмом действия ботулотоксина, который сей-

час активно изучается: блокирование выработки медиаторов боли (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, глутамат).

Результаты более 50 клинических исследований, посвященных применению ботулотоксина для лечения спастичности верхней конечности, показали, что такая терапия статистически значимо снижает мышечный тонус по сравнению с плацебо или исходным уровнем. Более того, проведение ботулинотерапии специально обученным специалистом было абсолютно безопасно — в ходе исследований не зафиксировано ни одного жизнеугрожающего или серьезного нежелательного явления [35].

Применение ботулотоксина эффективно для лечения спастичности не только в верхней, но и в нижней конечности. Так, по данным исследований, использование ботулинотерапии при спастичности в нижней конечности приводило к значимому снижению мышечного тонуса, болевого синдрома, потребности в применении костылей и ходунков и уменьшению избыточного переразгибания колена в фазу переноса ноги, что в свою очередь улучшало качество ходьбы, увеличивая ее скорость [36–39].

В ряде работ рассматривается возможность применения ботулотоксина в качестве профилактического средства при ранней и доклинической стадии спастичности [8]. В таких случаях рекомендовано использовать

низкие дозы ботулинического токсина в остром периоде инсульта. Комплексный подход уже в ранние сроки после инсульта с применением ботулинотерапии, кинезио- и физиотерапии направлен на трансформацию патологического спастического паттерна, профилактику грубых двигательных нарушений и контрактур, а также уменьшение болевого синдрома. Согласно современной концепции ведения пациентов со спастичностью, главным становится уход от пассивной, выжидательной тактики. Поскольку спастичность представляет собой динамическое, изменчивое явление, для каждого пациента необходимо разрабатывать индивидуальный план лечения с конкретными целями на каждом этапе реабилитации.

В России зарегистрировано пять препаратов ботулинического токсина типа А. Четыре препарата содержат комплекс ботулинический токсин А — гемагглютинин: OnabotulinumtoxinA (ботокс, Ирландия), AbobotulinumtoxinA (диспорт, Великобритания), лантокс (Китай), релатокс (Россия). IncobotulinumtoxinA (ксеомин, Германия) представляет собой чистый ботулинический токсин типа А. Благодаря появлению ботулинического токсина второго поколения, лишённого комплексобразующих белков (ксеомин), стало возможным проводить инъекции в удобные для решения реабили-

литационных задач интервалы времени, не опасаясь возникновения вторичной иммунорезистентности. Дозы препарата описаны в инструкции, но их точный расчет и выбор мышечных мишеней должен проводить врач, имеющий достаточный опыт использования ботулотоксина, поскольку самым частым побочным эффектом ботулинотерапии является чрезмерная слабость инъецируемых и рядом расположенных мышц. Для повышения точности введения ботулотоксина используются электромиографический и ультразвуковой контроль. При этом УЗИ-навигация более предпочтительна, поскольку является неинвазивной методикой, не требует дополнительного дорогостоящего оборудования в виде специального электрода и, самое главное, обеспечивает хорошую визуализацию мышц.

Благодаря тому, что ксеомин содержит чистый нейротоксин, лишенный ненужной белковой нагрузки, появились работы, доказывающие безопасность введения его больших доз (840 ЕД) при спастичности верхней и нижней конечностей [40]. При хранении и транспортировке препарата не требуется особых температурных режимов, что придает врачу дополнительную уверенность в его активности, в том случае, если препарат хранился у пациента. Кроме того, ксеомин выпускается в двух формах — 50 и 100 ЕД, что также крайне удобно для точного дозирования.

В среднем максимальный эффект после использования ботулотоксина развивается на 2-й–3-й неделе после инъекций и длится около 3–6 мес. Затем требуется повторное его введение, при этом мышцы-мишени и дозы препарата могут отличаться от схемы, использованной в предыдущей сессии ботулинотерапии.

Мы использовали ботулотоксин для лечения спастичности руки у пациентки 63 лет, перенесшей инсульт.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 63 лет, поступила на восстановительное лечение через 3 года после перенесенного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. При осмотре выявлялись сгибание пальцев правой руки в кулак, нарушение ходьбы из-за флексии пальцев и приведения большого пальца правой стопы (рис. 1, а, б), трудности при ношении обуви. Пациентке введен ксеомин в заинтересованные мышцы под контролем электромиографа (см. таблицу). Результаты лечения оценены на 14-й день после введения препарата — стало возможным разгибание пальцев кисти, улучшилась ходьба за счет правильного положения пальцев стопы (рис. 2, а, б).

Уже через 2 нед после ботулинотерапии у пациентки отмечалось снижение мышечного тонуса в среднем на 1,5 балла. Восстановление положения пальцев правой стопы позволило улучшить функцию ходьбы и расширить использование реабилитационных методик по двигательным навыкам, также стало легче надевать обувь на эту ногу. Расслабление пальцев кисти препятствует формированию контрактуры в сгибателях, улучшает внешний вид пораженной руки, что немаловажно для психологического комфорта пациентки.

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, спастичность часто ухудшает двигательные функции и значительно снижает качество жизни. Ведущую роль в лечении и профилактике спастичности играют физиотерапевтические методики — устранение провоцирующих факторов, правильное положение конечности и ранняя комплексная реабилитация. Использование ботулотоксина позволяет устранить повышенный тонус мышцы и расширить реабилитационные возможности для восстановления функции конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p.]
3. Епифанов ВА, Епифанов АВ. Реабилитация больных, перенесших инсульт. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 243 с. [Epifanov VA, Epifanov AV. *Reabilitatsiya bol'nykh, perenesших insul't* [Rehabilitation of patients with stroke]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 243 p.]
4. Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АИ, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология, национальное руководство. Москва: Гэотар-медиа; 2009. С. 592–615. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: Gusev EI, Kononov AI, Skvortsova VI, editors. *Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. A national guide]. Moscow: Geotar-media; 2009. P. 592–615.]
5. Парфенов ВА. Спастичность. В кн.: Орлова ОР, Яхно НН, редакторы. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Москва: Каталог; 2001. С. 91–122. [Parfenov VA. Spasticity. In: Orlova OR, Yakhno NN, editors. *Primenenie botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei* [The use of Botox (botulinum toxin type A) in clinical practice: a guide for physicians]. Moscow: Katalog; 2001. P. 91–122.]
6. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
7. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 560 p.]
8. Mayer NH. Clinicophysiology concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve*. Suppl. 1997;6:S1–13.
9. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):552–71.
10. Lance JW. Symposium synopsis, in Spasticity: Disordered Motor Control., Feldman RG, Young RR, Koella WP, Editors. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. P. 485–94.
11. Завалишин ИА. Спастичность. Русский медицинский журнал. 2004;(5):261–6. [Zavalishin IA. Spasticity. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(5):261–6. (In Russ.).]
12. Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичность — дистонии. 1-е изд. Бремен: УНИ-МЕД; 2013. С. 12–3. [Raikhel' G. *Terapevticheskoe rukovodstvo spastichnost' — distonii* [Therapeutic guide spasticity — dystonia]. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2013. P. 12–3.]
13. Парфенов ВА. Патогенез и лечение спастичности. Русский медицинский журнал. 2001;(25):1170–4. [Parfenov VA. Pathogenesis and treatment of spasticity. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(25):1170–4. (In Russ.).]
14. Парфенов ВА. Постинсультная спастичность. Лечащий врач. 2008;(5):34–8. [Parfenov VA. Postinsul'tnaya spastichnost']

- [Post-stroke spasticity]. *Lechashchii vrach*. 2008;(5):34–8. (In Russ.).
15. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):535–51.
 16. Катушкина ЭА, Зиновьева ОЕ, Яхно НН и др. Постинсультная спастичность: нейрофизиологические характеристики состояния верхнего и нижнего мотонейронов. *Неврологический журнал*. 2011;16(4):11–8. [Katushina EA, Zinov'eva OE, Yakhno NN, et al. Post-stroke spasticity: neurophysiologic features of state of upper and lower motoneurons. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(4):11–8. (In Russ.).]
 17. Emre M, Leslie GC, Muir C, et al. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Nov;57(11):1355–9.
 18. Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):2016–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581991. Epub 2010 Aug 12.
 19. Lundström E, Smits A, Terent A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six month following first-ever stroke. *J Rehabil Med*. 2010 Apr;42(4):296–301. doi: 10.2340/16501977-0509.
 20. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1067–72. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1. Epub 2010 Feb 6.
 21. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):134–9. Epub 2003 Dec 18.
 22. Хатькова СЕ, Орлова ОР, Тимербаева СЛ. Оценка клинического профиля взрослых пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;(8):23–6. [Khat'kova SE, Orlova OR, Timerbaeva SL. Assessment of the clinical profile of adult patients with spasticity of the upper limb, which shows the injection of botulinum toxin type A (according to international survey). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(8):23–6. (In Russ.).]
 23. Bakheit AM, Zakine B, Maisonnobe P, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type a: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010 Sep;33(3):199–204. doi: 10.1097/MRR.0b013e328332f5e0.
 24. Wissel J, Verrier M, Simpson DM, et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. *PM R*. 2015 Jan;7(1):60–7. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.08.946. Epub 2014 Aug 27.
 25. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3132–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639831. Epub 2012 Sep 13.
 26. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Sep;26(7):812–21. doi: 10.1177/1545968311430824. Epub 2012 Feb 27.
 27. Данилов АБ, Давыдов ОС. Центральная нейропатическая боль: клинико-диагностические аспекты и возможности терапии на основе доказательств. *Неврология и ревматология*. 2009;(1):60–4. [Danilov AB, Davydov OS. Central neuropathic pain: clinical and diagnostic aspects and therapeutic options based on evidence. *Nevrologiya i revmatologiya*. 2009;(1):60–4. (In Russ.).]
 28. Bakheit M. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2nd ed. AuthorHouse; 2007. 216 p.
 29. Ward AB. Handbook of the management of adult spasticity course. Stoke on Trent; 2008. 264 p.
 30. Elovic E, Brashear A. Spasticity: Diagnosis and Management. 1st ed. Demos Medical Publishing; 2010. 412 p.
 31. Barnes MP, Johnson GR. UMN syndrome and spasticity. Cambridge University Press; 2008.
 32. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818–26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.
 33. Autti-Ramo J, Larsen T, Peltonen J. The use of botulinum toxin treatment in children with movement disorders. *Eur J Neurol*. 2007;(4):23–6.
 34. Royal M. The use of botulinum toxin in the management of myofascial pain and other conditions associated with painful muscle spasm. In: Brin M, Jankovic J, Hallett M, editors. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 204 p.
 35. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2282–303. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.005.
 36. Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, et al. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1419–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03084.x.
 37. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2010 Aug;257(8):1330–7. doi: 10.1007/s00415-010-5526-3. Epub 2010 Apr 1.
 38. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(4):289–300.
 39. Santamato A, Micello MF, Panza F, et al. Safety and efficacy of incobotulinum toxin type A (NT 201-Xeomin) for the treatment of post-stroke lower limb spasticity: a prospective open-label study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Aug;49(4):483–9. Epub 2013 Mar 13.
 40. Santamato A, Panza F, Ranieri M, et al. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexin proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Mar;120(3):469–76. doi: 10.1007/s00702-012-0892-x. Epub 2012 Sep 7.

Поступила 3.10.2016

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.

Шмидт Т.Е.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Глатирамера ацетат – препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) – самое частое и потенциально инвалидизирующее заболевание ЦНС у лиц молодого возраста. В патогенезе РС принимают участие не только воспалительные, но и нейродегенеративные процессы. Использование препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), привело к значимому снижению частоты обострений РС и замедлению развития необратимого неврологического дефицита. Глатирамера ацетат является одним из ПИТРС первого ряда и обладает двойным действием – противовоспалительным и нейропротективным. Доказана его эффективность и безопасность при длительном применении. Установлено, что терапия глатирамера ацетатом способствует продукции противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов, препятствующих развитию дегенеративного процесса и стимулирующих ремиелинизацию, замедляет нарастание атрофии мозга. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что препарат улучшает процессы нейрогенеза.

Известно, что эффективность лечения связана с приверженностью пациентов терапии. Это в значительной степени зависит от частоты и способа введения препарата, а также от развития нежелательных явлений (НЯ). С целью повышения приверженности терапии глатирамера ацетатом создана его новая форма 40 мг, что позволяет вводить препарат только 3 раза в неделю. Применение ее показало эффективность и безопасность и привело к значимому снижению частоты НЯ.

Ключевые слова: рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; глатирамера ацетат; противовоспалительное действие; нейродегенерация; нейропротекция; нейротрофические факторы; нейрогенез; атрофия мозга; приверженность терапии; безопасность; эффективность.

Контакты: Татьяна Евгеньевна Шмидт; schmidtkn@gmail.com

Для ссылки: Шмидт Т.Е. Глатирамера ацетат – препарат первого ряда с двойным действием для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):77–80.

Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis

Shmidt T.E.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Multiple sclerosis (MS) is the most common and potentially disabling disease of the central nervous system in young people. Not only inflammatory, but also neurodegenerative processes are involved in the pathogenesis of MS. The use of MS-modifying drugs (MSMDs) has led to a substantial reduction in the frequency of MS exacerbations and to the slower development of irreversible neurological deficit. Glatiramer acetate is one of the MSMDs of first choice and has a dual (anti-inflammatory and neuroprotective) action. The drug has proven to be effective and safe if administered long-term. Therapy with glatiramer acetate has been established to promote the production of anti-inflammatory cytokines and neurotrophic factors, which prevent the development of a degenerative process and stimulate remyelination, and to slow the progression of cerebral atrophy. Experimental findings suggest that the drug improves the processes of neurogenesis.

The efficiency of treatment is known to be associated with patient medication adherence. This largely depends on the frequency and route of drug administration and on the development of adverse events (AEs). To improve treatment adherence to glatiramer acetate, its new 40-mg formulation has been designed, which allows it to be administered only thrice weekly. The use of the formulation has demonstrated its efficacy and safety and resulted in a considerable reduction in the incidence rate of AEs.

Keywords: multiple sclerosis; multiple sclerosis-modifying drugs; glatiramer acetate; anti-inflammatory effect; neurodegeneration; neuroprotection; neurotrophic factors; therapy adherence; safety; efficacy.

Contact: Tatiana Evgenyevna Shmidt; schmidtkn@gmail.com

For reference: Shmidt T.E. Glatiramer acetate is a first-line dual-action drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):77–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-77-80>

Рассеянный склероз (РС) — одно из самых частых заболеваний ЦНС у лиц молодого возраста — является не только медицинской, но и социальной проблемой. В недалеком прошлом такой диагноз означал, что через несколько лет пациент будет значительно инвалидизирован. Однако в последние годы благодаря уточнению ряда вопросов патогенеза этой болезни был создан ряд препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Внедрение их в клиническую практику привело к существенному снижению частоты обострений болезни и замедлению инвалидизации.

Сегодня не подлежит сомнению, что в патогенезе РС участвуют как воспалительные процессы, вызывающие разрушение миелиновых оболочек проводников ЦНС, так и нейродегенерация, приводящая к повреждению аксонов не только в очагах демиелинизации, но и в «нормально выглядящем» белом и сером веществе, а также к атрофии головного и спинного мозга. Значимость вклада каждого из этих двух компонентов патогенеза зависит от стадии болезни. На первом этапе преобладают процессы активного аутоиммунного воспаления, что клинически проявляется острым дебютом, повторяющимися эскалациями, хорошим ответом на глюкокортикоидную терапию. При нейровизуализации на Т1-взвешенных изображениях (Т1-ВИ) в этой стадии РС видно, что часть очагов накапливает контрастное вещество, а морфологически в них выявляются воспалительные клетки — Т-лимфоциты и макрофаги. С течением времени воспалительная активность снижается, и на первый план выступают следствия нейродегенерации: заболевание начинает неуклонно прогрессировать, возникают когнитивные нарушения; при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме Т1-ВИ выявляются гипointенсивные очаги — «черные дыры» — участки необратимого повреждения, нарастает атрофия. В этой стадии проведение гормональной терапии, как правило, неэффективно. Однако важно понимать, что нейродегенеративные процессы в ЦНС, клинически не проявляясь до определенного периода, присутствуют с самого начала болезни. Уже в дебюте РС, в стадии так называемого клинически изолированного синдрома, имеется повреждение аксонов, что отражается в снижении уровня N-ацетиласпартата — основного аксонального и нейронального маркера. Но это аксональное повреждение незначительно и частично обратимо. Гистологическое исследование ткани мозга в поздних стадиях РС выявляет необратимые изменения в виде наличия терминальных аксональных овоидов и нефосфорилированных нейрофиламентов. Чем выше частота обострений на первом этапе РС, тем быстрее развиваются необратимые нейродегенеративные процессы. Понятно, что начинать лечение РС следует как можно раньше для предотвращения развития необратимых изменений [1–4].

На сегодняшний день имеется ряд ПИТРС, действующих на различные звенья патогенеза РС. К ПИТРС первого ряда относятся интерфероны бета, глатирамера ацетат и недавно причисленные к ним новые препараты — терифлуномид и диметилфумарат. Препаратами второго ряда, которые следует назначать при неэффективности указанных лекарственных средств или при тяжелом, «агрессивном» течении РС, являются митоксантрон, финголимод и натализумаб. Все ПИТРС действуют в основном на воспалительный компонент заболевания, сокращая частоту обострений и делая их менее тяжелыми, поэтому начинать их применение нуж-

но сразу же после установления диагноза. При выборе препарата следует учитывать несколько факторов: его доказанную эффективность при данном течении РС, переносимость, а также соотношение «польза/риск». Последнее обстоятельство обусловлено тем, что ряд лекарственных средств, обладая большей эффективностью в отношении снижения частоты обострений, чем «старые» препараты, в части случаев могут вызывать весьма серьезные нежелательные явления (НЯ), к тому же пока мало изучены последствия их длительного применения. Интерфероны бета и глатирамера ацетат, имеющие различный механизм действия, характеризуются одинаковой противовоспалительной эффективностью, снижая частоту обострений примерно на 30%. Их многолетнее применение показало, что и при длительном использовании они остаются эффективными и не вызывают значимых НЯ [1, 5].

Основным механизмом противовоспалительного действия глатирамера ацетата (Копаксон®) является инициация сдвига фенотипа Th1-лимфоцитов с образованием так называемых копаксон-специфичных Th2-лимфоцитов. Th2-лимфоциты после проникновения через гематоэнцефалический барьер и взаимодействия с аутоантигенами миелина выделяют противовоспалительные цитокины, которые оказывают иммунорегуляторный эффект, подавляя аутоиммунное воспаление [6].

Кроме того, показано, что глатирамера ацетат оказывает действие и на нейродегенеративный компонент РС. Это обусловлено тем, что копаксон-специфичные Th2-лимфоциты, помимо противовоспалительных цитокинов, выделяют и ряд нейротрофических факторов — мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), фактор роста нервов, нейротрофины 3 и 4. Их роль в ЦНС исключительно важна, прежде всего потому, что они обеспечивают трофическую поддержку поврежденных аксонов и нейронов и способствуют ремиелинизации. В эксперименте показано, что МНТФ и нейротрофин 3 вызывают пролиферацию миелин-образующих клеток (олигодендроцитов) и миелинизацию в спинальных очагах демиелинизации; нейротрофины замедляют микроглиальную индукцию главного комплекса гистосовместимости II класса, а фактор роста нервов снижает миграцию моноцитов в ЦНС. В сыворотке пациентов с РС уровень МНТФ заметно снижен по сравнению с нормой (40 нг/мл против 60 нг/мл). Применение глатирамера ацетата приводит к нормализации этого показателя [7–9].

Как уже отмечалось, при РС ткань мозга повреждается не только непосредственно в очагах демиелинизации, но и в макроскопически интактных зонах, что определяется с помощью МР-спектроскопии по снижению уровня N-ацетиласпартата (NAA). Уже на самых ранних этапах болезни этот уровень снижен более чем на 20% по сравнению с таковым у здоровых. В одной из работ показано, что уже через год применения глатирамера ацетата соотношение между NAA и креатином в очагах демиелинизации увеличилось на 10,7%, тогда как в группе пациентов, не получающих препарат, оно снизилось на 8,6%. Даже в «нормально выглядящем» белом веществе применение препарата привело к нарастанию этого показателя на 7,1%, а у пациентов не использовавших препарат, это соотношение уменьшилось на 8,9%. Такая тенденция сохранялась и в последующие 4 года. Кроме того, с помощью МР-спектроскопии выявлено, что применение

глатирамера ацетата приводит также к снижению уровня миоинозитола в ткани мозга. Этот показатель свидетельствует об уменьшении пролиферации глии, что способствует сохранению аксонов и нейронов [10, 11].

Известно, что при РС атрофия мозга развивается примерно в 5 раз быстрее, чем в норме, составляя 2% его массы в год. Это является следствием демиелинизации, но в еще большей степени зависит от диффузного повреждения аксонов. Атрофия нервной ткани при РС проявляется истончением коры головного мозга и мозолистого тела, расширением борозд и желудочковой системы, уменьшением поперечника спинного мозга. В одном из исследований было показано, что за 1 год объем головного мозга в группе пациентов, получающих плацебо, уменьшился на 1,8%, тогда как в группе леченных глатирамера ацетатом — только на 0,6%. В другой работе проводилось сравнение влияния четырех препаратов на развитие атрофии мозга при длительном (5 лет) их применении. Оценивалось действие интерферона бета-1b, интерферона бета-1a для подкожного и внутримышечного введения и глатирамера ацетата. Оказалось, что за этот период масса мозга в группе пациентов, получающих интерферон бета-1a для подкожного введения, уменьшилась на 3,21%, в группе леченных интерфероном бета-1b и интерфероном бета 1a для внутримышечного введения — на 2,62%, а в группе получающих глатирамера ацетат — на 2,27%. Таким образом, было показано, что их всех исследованных препаратов глатирамера ацетат наиболее выражено замедляет нарастание атрофии мозга [12].

При РС с течением времени на МРТ в режиме T1 выявляются очаги стабильной гипоинтенсивности — так называемые черные дыры. Эти участки являются зонами необратимой гибели нервной ткани, отражающими нейродегенеративные процессы и ответственными за необратимый неврологический дефицит. Показано, что за 9 мес применения глатирамера ацетата трансформировались в «черные дыры» 15,6% очагов, в то время как без такого лечения — 31,4%, т. е. применение препарата в 2 раза снизило частоту развития необратимых изменений в головном мозге.

Одной из основных задач иммуномодулирующей терапии при РС является замедление инвалидизации. Непрерывное применение глатирамера ацетата в течение 12 лет привело к снижению среднегодового числа обострений с 1,52 до 0,22. Можно было бы предположить, что это связано с переходом РС за столь длительный период в фазу вторичного прогрессирования, когда частота обострений естественным образом снижается и значительно нарастает инвалидизация. Однако средний балл инвалидизации по всей группе за это время вырос только на 0,9 балла, а доля пациентов со стабильной или уменьшившейся инвалидизацией составила 65% [13].

Известно, что при РС развиваются когнитивные нарушения, которые редко достигают степени деменции, но, тем не менее, выявляются даже в ранних стадиях заболевания. Когнитивная дисфункция при РС возникает вследствие как нарушения корково-подкорковых связей в результате очаговой демиелинизации, диффузного аксонального повреждения и атрофии мозга, так и поражения серого вещества головного мозга. Таким образом, когнитивные нарушения при РС имеют корково-подкорковое происхождение. На фоне применения глатирамера ацетата показано достоверное снижение когнитивной утомляемости, определяемой

при проведении теста PASAT. Возможным объяснением этого может служить то, что под влиянием препарата происходит увеличение содержания в мозге нескольких нейротрофических факторов, в том числе МНТФ, который, как было установлено, за счет нейропротекторного эффекта оказывает благоприятное действие на когнитивные функции [14, 15].

В качестве одного из возможных методов лечения РС обсуждается пересадка мезенхимальных стволовых клеток, которые могут трансформироваться в клетки с нейрональной морфологией. Введение глатирамера ацетата животным с экспериментальным аутоиммунным энцефаломелитом (ЭАЭ) стимулирует это превращение. Известно, что и во взрослом мозге при его повреждении возможен нейрогенез. В эксперименте показано, что вначале наблюдается пролиферация прогениторных стволовых клеток в воронке гиппокампа и субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Затем эти клетки через ростральный миграционный поток поступают к обонятельным луковицам, где превращаются в зрелые астроциты и нейроны. При ЭАЭ введение глатирамера ацетата приводит к распространению прогениторных клеток в те участки мозга, в которых в норме нейрогенез не происходит, — к местам повреждений. Через 1 мес после введения глатирамера ацетата с маркером пролиферации нейронов он обнаруживается в клетках, имеющих дендриты и аксоны, что свидетельствует о формировании зрелых нейронов. При индуцированном миелин-олигодендроцитарным гликопротеином ЭАЭ применение препарата приводит к уменьшению количества очагов демиелинизации, большей плотности аксонов и большему числу сохраненных аксонов [2, 7].

Таким образом, как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что глатирамера ацетат в ЦНС оказывает как противовоспалительный, так и нейропротекторный эффект. Подобное двойное действие глатирамера ацетата позволяет ему оставаться в ряду наиболее часто назначаемых препаратов при ремиттирующем РС.

Одним из условий успешного лечения является приверженность пациента терапии. Она зависит от ряда факторов, в том числе от частоты и способа введения препарата, а также от выраженности и спектра НЯ. Глатирамера ацетат вводится ежедневно подкожно в дозе 20 мг. Такое частое инъекционное введение препарата в некоторых случаях является причиной нерегулярного его применения.

Для оптимизации режима терапии глатирамера ацетатом проведено исследование GALA, в котором оценивалась его клиническая эффективность в дозе 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с плацебо [16]. Исследование продемонстрировало, что использование препарата в такой дозе при меньшем числе инъекций в течение 12 мес привело к значимому снижению числа подтвержденных обострений. Клиническая эффективность подтверждалась и снижением активности РС по данным МРТ. Анализ спектра НЯ показал, что он не отличался от такового при применении глатирамера ацетата в дозе 20 мг ежедневно. Самыми частыми НЯ были реакции в местах инъекций в виде покраснения, зуда, незначительной болезненности, изредка — липоатрофии. В подавляющем большинстве случаев они оценивались как легкие и привели к прекращению лечения только в 1% случаев. Таким образом, в исследовании GALA установлено, что применение глатирамера ацетата в дозе 40 мг 3 раза в не-

делю является безопасной и эффективной альтернативой и может быть рекомендовано пациентам, предпочитающим более редкое введение препарата. Здесь следует отметить, что опрос пациентов показал, что часть из них не хотели бы переходить на новый режим введения глатирамера ацетата, так как они уже привыкли к ежедневным инъекциям, а при новом способе применения «могут забывать, сколько раз они ввели препарат».

С целью подтвердить безопасность и продемонстрировать лучшую переносимость глатирамера ацетата при переходе с использования его в дозе 20 мг ежедневно на дозу 40 мг 3 раза в неделю было проведено исследование GLACIER [17]. До включения в это исследование пациенты получали препарат в дозе 20 мг ежедневно в среднем 6 мес. Хорошо известными НЯ при применении глатирамера ацетата являются реакции в месте введения и системные постинъекционные реакции. Последние проявляются чувством жара, «стягивания» в грудной клетке, гиперемией, сердцебиени-

ем, одышкой. Эти симптомы по сути являются вегетативным кризом, не представляют опасности для пациента и самостоятельно проходят через 20–30 мин. Однако в ряде случаев они могут служить причиной отказа от терапии или нерегулярного введения препарата. Исследование GLACIER продемонстрировало, что переход к введению 40 мг глатирамера ацетата 3 раза в неделю сопровождался уменьшением как всех НЯ, так и системных постинъекционных реакций на 50%. Более того, число тяжелых НЯ значительной и средней степени выраженности сократилось на 60%.

Таким образом, глатирамера ацетат, эффективность и хорошая переносимость которого при многолетнем применении доказаны в ряде исследований, остается надежным средством иммуномодулирующей терапии у пациентов с ремиттирующим РС. Снижение дозы и частоты инъекционного введения препарата позволяет уменьшить частоту и выраженность НЯ, повысить приверженность терапии, а значит, и получить лучший клинический результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 267 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 267 p.]
2. Aharoni R, Vainstein A, Stock A, et al. Distinct pathological patterns in relapsing-remitting and chronic models of EAE and neuroprotective effect of glatiramer acetate. *J Autoimmun.* 2011 Nov;37(3):228–41. doi: 10.1016/j.jaut.2011.06.003. Epub 2011 Jul 14.
3. Coustans M, Leray E, Le Page E, et al. Both relapsing-remitting and primary progressive MS are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying progression of disability in MS. *MS J.* 2004;10 Suppl. 2:70.
4. Lassman H. Recent neuropathological findings in MS. *J Neurol.* 2004;251 Suppl. 4:2–5.
5. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 315 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 315 p.]
6. Colman D, Lubetzki C, Reingold S. Multiple paths towards repair in multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 2003 Feb;26(2):59–61.
7. Arnon R, Aharoni R. Neuroprotection and neurodegeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Nov;116(11):1443–9. doi: 10.1007/s00702-009-0272-3. Epub 2009 Aug 11.
8. Chen M, Valenzuela R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci.* 2003 Nov 15;215(1–2):37–44.
9. Besser M, Wank R. Cutting edge clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. *J Immunol.* 1999 Jun 1;162(11):6303–6.
10. Khan O, Shen Y, Caon C, et al. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Dec;11(6):646–51.
11. Rieckman P, Maurer M. Axonal damage in MS: possible mechanisms. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):361–70.
12. Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci.* 2012 Jan 15;312(1–2):7–12. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.034. Epub 2011 Sep 13.
13. Ford C, Johnson K, Brooks B, et al. Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients over 10 years. *Proceeding of 19th Annual Meeting of theECTRIMS*; 2003. 485 p.
14. Елагина ИА, Шмидт ТЕ. Утомляемость при рассеянном склерозе. Неврологический журнал. 2008;(1):37–45. [Elagina IA, Shmidt TE. Fatigue in multiple sclerosis. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2008;(1):37–45. (In Russ.)].
15. Шмидт ТЕ. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(3):34–41. [Shmidt TE. Cognitive disorders and attempts of correction in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;(3):34–41. (In Russ.)].
16. Khan O, Reickmann P, Boyko A, et al. Three time weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):705–13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
17. Wolinsky J, Borresen T, Dietrich D, et al. GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-time weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jul;4(4):370–6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005. Epub 2015 Jun 14.

Поступила 30.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Тева». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск, Россия

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является наиболее распространенным типом апноэ сна. СОАГС обусловлен обструкцией верхних дыхательных путей. Это состояние характеризуется повторяющимися паузами в дыхании во время сна, несмотря на усилия дыхательных мышц, и, как правило, связано с уменьшением насыщения крови кислородом. В обзоре представлены данные литературы о промежуточных фенотипах СОАГС, в развитии которых, вероятно, имеет место генетический компонент. Указано, что изучение генетической основы различных фенотипов СОАГС поможет лучшему пониманию вклада генетических факторов в развитие заболевания. Описаны гены, отвечающие за предрасположенность к развитию четырех основных фенотипов СОАГС. Охарактеризованы два основных подхода к проведению молекулярно-генетического исследования при СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Учитывая широкую распространенность и социальное значение СОАГС, необходимо проводить его своевременную профилактику и диагностику. Адекватное лечение СОАГС и его последствий способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы.

Ключевые слова: сон; апноэ; гипопноэ; обструктивное апноэ сна; фенотип; генотип; генетика.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; nataliashnayder@gmail.com

Для ссылки: Шнайдер НА, Петрова ММ, Демко ИВ, Алексеева ОВ. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):81–86.

Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

Shnayder N.A., Petrova M.M., Demko I.V., Alekseeva O.V.

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

1, Partisan Zhelenyak St., Krasnoyarsk 660022

Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the most common type of sleep apnea. OSAHS is due to upper airway obstruction. This condition is characterized by repetitive pauses in breathing during sleep despite the efforts of the respiratory muscles and it is generally associated with decreased blood oxygen saturation. The review presents the data available in the literature on the intermediate phenotypes of OSAHS, in the development of which there may be a genetic component. It is stated that a study of the genetic basis for various OSAHS phenotypes will give a better insight into the contribution of genetic factors to the development of the disease. The review describes the genes responsible for a predisposition to the development of four major phenotypes of OSAHS. It characterizes two basic approaches to a molecular genetic study in OSAHS; these are a genetic association analysis and a linkage analysis. Taking into account the wide prevalence and social importance of OSAHS, the latter should be timely prevented and diagnosed. The adequate treatment of OSAHS and its consequences is able not only to reduce the risk of fatal complications of the disease, but also to completely eliminate its symptoms.

Keywords: sleep; apnea; hypopnea; obstructive sleep apnea; phenotype; genotype; genetics.

Contact: Natalia Alekseevna Shnayder; nataliashnayder@gmail.com

For reference: Shnayder NA, Petrova MM, Demko IV, Alekseeva OV. Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):81–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-81-86>

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) — это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющегося частичного или полного прекращения дыхания во время сна, достаточно продолжительного, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и дневной сонливости [1]. СОАГС является распространенной патологией и регистрируется в любом возрасте. СОАГС страдает 5–7% населения мира в возрасте старше 30 лет, при этом СОАГС тяжелой степени подвержены около 1–2% популяции [2, 3]. В Российской Федерации распространенность СОАГС составляет от 10% у женщин до 30% у мужчин [4]. В целом распростра-

ненность СОАГС в популяции — от 1 до 13%, при этом цифры сильно разнятся в зависимости от страны, группы населения и возраста. По данным ВОЗ, СОАГС регистрируется в средней возрастной группе у 4% мужчин и 2% женщин, что близко к распространенности сахарного диабета и вдвое превышает частоту тяжелой бронхиальной астмы [5]. Выделяют три степени тяжести СОАГС по таким критериям, как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и возраст [6–8]. За прошедшие десятилетия медицина сна достигла значительного прогресса не только в понимании патофизиологических основ нарушения дыхания во сне, но и в лечении этих расстройств [5], однако вопросы генетики СОАГС далеки от разрешения [9].

Гены, отвечающие за предрасположенность к развитию четырех основных фенотипов СОАГС [9]

Фенотип	Ген-кандидат, кодирующий белок или фермент
Ожирение и СОАГС	<i>FTO</i> , ген рецептора 4 меланокортина, ген лептина, ген промеланокортина, ген меланоцитарного стимулирующего гормона, ген нейротрофического фактора <i>TrkB</i> , ген инсулин-подобного фактора роста, ген глюкокиназы, ген аденозиндезаминазы, ген фактора некроза опухоли α , ген глюкозорегулируемого протеина, белок Агути (<i>ASIP</i>), ген β -адренорецептора, ген карбоксипептидазы Е, ген резистина, ген грелина, ген адипонектина, ген транспортера ГАМК, ген НАДФ-Н-оксидазы
Челюстно-лицевая дисморфия и СОАГС	Гомеобоксные гены класса 1, ген рецептора гормона роста, ген эндотелина 1, ген коллагена 1-го и 2-го типов, ген <i>ФНОα</i>
Нарушение вентиляционного контроля и СОАГС	<i>RET</i> -протоонкогены, <i>PHOX2B</i> , <i>HLA DQB1*0602</i> , <i>HOX 11L2</i> , <i>KROX 20</i> , ген рецептора тирозинкиназы, ген NGF, ген BDNF, ген GDNF, ген PDGF, ген нейротрофического фактора 4, ген eNOS, ген рецептора ацетилхолина, ген дофаминергического рецептора, ген субстанции Р, ген глутаминтранспептидазы, ген эндотелина 1, ген эндотелина 3, ген лептина, <i>EN1</i> , <i>GSH2</i> , ген 5-HT2A
Нарушение циркадных ритмов сна и СОАГС	Ген орексина, ген <i>ФНОα</i> , ген лептина, ген рецептора меланокортина 4, ген аденозин диаминазы

Примечание. *FTO* — ген, ассоциированный с жировой массой; *TrkB* (Tyrosine receptor kinase B) — В-киназа тропомиозинового рецептора; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; НАДФ — никотинамидаденилиндуклеотидфосфат; *ФНО α* — фактор некроза опухоли α ; *PHOX2B* — Paired-like homeobox 2b; *HLA* (Human Leucocyte Antigens) — человеческий лейкоцитарный антиген; *RET* — rearranged during transfection; NGF — нейротрофический фактор роста; BDNF — мозговой нейротрофический фактор роста; GDNF — глиа-производный нейротрофический фактор роста; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; eNOS — синтаза окиси азота; *EN1* — Homeobox protein engrailed-1 gene; *GSH2* — глутатион-синтаза 2; 5-HT2A — серотониновый рецептор 2A.

Промежуточный фенотип и определяющий его генотип

Появляется все больше доказательств того, что генетические факторы участвуют в развитии СОАГС. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано. Взаимодействие генов, которые влияют на ожирение, черепно-лицевую морфологию, возникновение дыхательных расстройств, дневную сонливость, при «благоприятных» внешних факторах может обусловить формирование предрасположенности к СОАГС, в связи с чем СОАГС следует рассматривать как мультифакторное (полигенное) наследственное заболевание. В целом около 35–40% всех случаев СОАГС можно объяснить генетическими факторами [10]. Так, ряд исследователей полагает, что при наличии в семье родственников первой степени родства, страдающих СОАГС, риск развития этого заболевания у пробанда повышается более чем в 2 раза по сравнению со среднепопуляционным [11]. Зная вклад генетических факторов в развитие СОАГС, легче понять патогенез этого сложного заболевания, которое может быть самостоятельной нозологией или частью более крупного синдрома, связанного с дыхательной, сердечно-сосудистой или эндокринной дисфункцией. Выявление генетических вариантов, которые могут увеличить риск появления СОАГС, должно привести к снижению заболеваемости, своевременной диагностике и лечению этого синдрома на ранних стадиях развития.

Увеличение генетического риска возникновения СОАГС может происходить по крайней мере по четырем промежуточным путям патогенеза: 1) ожирение и метаболический синдром [10, 12]; 2) черепно-лицевая морфология [13]; 3) вентиляционный контроль и возникновение дыхательных расстройств [14]; 4) контроль сна и циркадных ритмов сон — бодрствование [15]. Идентификация генов, которые определяют эти четыре основных промежуточных фенотипа, очень важна, так как эти же гены могут быть решающими и в фор-

мировании СОАГС (см. таблицу) [9, 16]. Например, основными причинами формирования СОАГС у детей являются аденонозиллярная гипертрофия, челюстно-лицевая дисморфия и ожирение. Важную роль у детей и взрослых играет аллергический ринит, который рассматривается как самостоятельный фактор риска СОАГС у детей [17].

Существует два основных подхода к проведению молекулярно-генетического исследования при СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Анализ генетических ассоциаций (исследование однонуклеотидных полиморфизмов — ОНП) в генах-кандидатах является ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе мультифакторных заболеваний человека, при которых важнейшую роль в наследственной предрасположенности играет совокупное действие комплекса генов, определяющих характер ключевых биохимических и иммунологических процессов в организме (особенности метаболизма, характер иммунного ответа, эффективность энергетических реакций и т. д.). Выделение из общего «генетического фона» наиболее значимых генов-кандидатов, влияющих на вероятность развития СОАГС, и составляет сущность анализа ассоциаций [18]. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы группы людей с СОАГС с геномами контрольной группы, включающей сопоставимых по возрасту, полу и другим признакам здоровых добровольцев. Материалом для исследования являются образцы ДНК каждого участника. Выявляемые варианты геномов (точнее, совокупность аллелей), которые значимо чаще встречаются у пациентов с СОАГС, относят к связанным с болезнью. В отличие от методов, с помощью которых проверяют один или несколько конкретных участков генома, при полногеномном поиске ассоциаций используется полная последовательность ДНК. Этот подход не выявляет мутаций, ставших причиной СОАГС, а позволяет определить только более или менее значительную корреляцию с заболеванием

или другим признаком. Если при сравнении те или иные аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом СОАГС значимо чаще, чем у обследованных с другим фенотипом, есть основание полагать, что именно эти аллели ответственны за проявление данного фенотипа. Исследования мощности статистических тестов, применяемых для полногеномного поиска ассоциаций, показали, что такой анализ лучше, чем другие методы (например, исследование сцепления), подходит для обнаружения слабых генетических эффектов.

Линкадный анализ — метод генетического картирования, основанный на прослеживании косегрегации генов или генетических маркеров при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений. Анализ сцепления представляет собой проверку наблюдаемой картины сегрегации признаков и генетических маркеров в родословной на соответствие определенной модели наследования. При этом рассчитываются вероятности «за» и «против» сцепления в данной семье [11]. ОНП — наиболее распространенный тип полиморфизма в геноме человека, они позволяют точно выявить генетический маркер без предварительного знания гена-кандидата. Гены-кандидаты, ответственные за развитие СОАГС, в настоящее время находятся в процессе изучения (см. таблицу) [9].

Промежуточный фенотип «ожирение и СОАГС»

Одним из факторов риска СОАГС у взрослых и детей является ожирение [19]. У взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $>29 \text{ кг/м}^2$ (ожирение $\geq \text{I}$ степени) вероятность наличия СОАГС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [20]. Более 60% пациентов с ожирением III степени (ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$) страдают тяжелой формой СОАГС [21]. При этом ведущая роль принадлежит отложению жира в области глотки, поэтому окружность шеи является одним из значимых факторов риска развития СОАГС [22]. L.J. Palmer и соавт. [10] при скрининге генома пациентов с целью выявления ассоциаций между ожирением и СОАГС показали роль нескольких генов-кандидатов на хромосомах 1p, 2p, 19p, связанных с высоким ИАГ. На хромосомах 2q, 7q и 12q установлено наличие локусов, ассоциированных с высоким ИМТ. Однако после поправки на ИМТ только гены-кандидаты локусов на хромосомах 2p и 19p оказались ассоциированными с ИАГ. В то же время в исследованиях генома в афроамериканских родословных выявлен только один ген на хромосоме 8q, связанный с ИАГ, после корректировки на ИМТ [10]. В целом развитие нарушений дыхания во сне при ожирении может определяться множеством факторов, основными из которых являются анатомическое сужение верхних дыхательных путей из-за отложения жира в латеральных глоточных карманах, изменение эластических свойств стенок глотки в результате жировой инфильтрации. Весомый вклад вносят также изменения костных и мягкотканых структур (увеличение окружности шеи, увеличенный гипотоничный язык, назальная обструкция и др.), которые повышают способность верхних дыхательных путей к коллапсу. Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения верхних дыхательных путей и возникновение эпизодов их обструкции.

Промежуточный фенотип «челюстно-лицевая дисморфия и СОАГС»

У трети людей вариабельность объема мягких тканей верхних дыхательных путей, включая язык и латеральные стенки глотки, генетически детерминирована и наследуется по вертикали. Несколько исследователей предположили, что характерные особенности челюстно-лицевой морфологии у представителей различных расовых и этнических групп могут способствовать увеличению распространенности и степени тяжести СОАГС в этих группах. Результаты энцефалометрических измерений у жителей Азии и Европы, страдающих СОАГС, показали, что параметры мягких тканей у азиатских мужчин сопоставимы с параметрами мягких тканей у европейцев, в то время как костные структуры, в том числе верхняя и нижняя челюсти, значительно отличаются: азиатские мужчины имеют укороченное основание черепа и более острый угол основания черепа [23]. Кроме того, у жителей Азии меньше щитоподбородочное расстояние, более крутая тироментальная плоскость, чем у европейцев со схожими параметрами ИМТ и окружности шеи [24]. Морфология черепно-лицевой анатомии в патогенезе СОАГС у азиатов по сравнению с другими расовыми группами является более сильным фактором риска по сравнению с ожирением [25]. Особенности строения костей черепа наследуются от родителей. Многочисленные исследования показали тенденцию к более высокой частоте СОАГС в семьях с отягощенным анамнезом по данному заболеванию. Риск развития СОАГС был тем выше, чем больше родственников страдали СОАГС. Наследственный фактор имеет место в 30–35% всех случаев СОАГС. При этом черепно-лицевая дисморфия, включающая особенности строения твердых и мягких тканей носоглотки и ротоглотки, носовую обструкцию, представляет собой один из механизмов влияния генетики на СОАГС [26–28]. К другим известным факторам риска относятся повышенное сопротивление в области носа (хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки), оро- или гипотаринкса. При некоторых наследственных (моногенных и хромосомных) болезнях риск СОАГС выше, чем в среднем в популяции: например, высокая частота СОАГС у детей с мукополисахаридозами [29]. Встречаемость СОАГС у детей с синдромом Дауна составляет 70%. Врожденные пороки развития (ВПР) нижней и верхней челюстей включают как минимум 50 синдромов, многие из которых связаны с респираторными нарушениями и обструкцией верхних дыхательных путей. Исследования различных хромосомных синдромов и генетических мутаций при мультифакторных ВПР показали роль генов семейства фактора роста фибробластов (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*), а также генов *TGFBR1*, *TGFBR2*, *MSX1*, *MSX2*, *PTCH*, *SHH*. Дальнейшее изучение роли этих генов может способствовать выяснению роли краниофациального дисморфизма в генезе СОАГС. К структурным особенностям черепно-лицевой морфологии, которые были описаны у пациентов с СОАГС, относятся: значительно меньшие размеры и более острый угол основания черепа, укорочение щитоподбородочного расстояния, макроглоссия (крупный язык), лимфоидная гипертрофия, увеличение нижней части лица, ретрогнатия (смещение нижней челюсти назад) и микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти). Наследование челюстно-лицевой дисморфии, вероятно, объясняет некоторые случаи семейной агрегации СОАГС [30]. Кроме того, в патогенезе СОАГС

может иметь место и генетическая предрасположенность к функциональной дискоординации между сокращениями дилаторных мышц глотки и мышц диафрагмы.

Промежуточный фенотип «нарушение вентилиационного контроля и СОАГС»

Генетические детерминированные нарушения вентилиационного контроля, влияя на дыхание во время сна, могут предрасполагать к развитию СОАГС и способствовать коллапсу верхних дыхательных путей. Во время сна нарушение акта дыхания может возникнуть в результате снижения чувствительности рецепторов к гипоксии и гиперкапнии. Роль наследственных нарушений регуляции дыхания, влияющих на восприимчивость к СОАГС, доказана в ряде исследований. Так, Е. Bayadi и соавт. [31] сообщили о результатах анатомических и физиологических исследований, проведенных в трех поколениях семьи пробанда с СОАГС: у 9 из 10 членов семьи, не страдающих ожирением (ИМТ <29 кг/м²), выявлен СОАГС, который авторы объяснили нарушением вентилиационного контроля. Исследование на животной модели (ноккаунтные мыши) рассматриваемого промежуточного фенотипа СОАГС помогло идентифицировать гены-кандидаты, ассоциированные с изменением чувствительности хеморецепторов к гипоксии (*HIF1*, *5ht*), гены эндотелиальной дисфункции (*ECE1*, *NOS3*, *EDN3*) и гены-регуляторы (*Phox2b*, *BDNF*, *GDNF*, *RET*) [32, 33].

Промежуточный фенотип «нарушение контроля за циркадными ритмами сна и СОАГС»

Изменения уровня бодрствования (например, перевозбуждение, снижение внимания, проявления астенического синдрома), а также расстройства сна (его избыточность или недостаточность, нарушение качества) могут оказывать весьма существенное влияние на дыхание во сне. Так, генетически детерминированный недостаток нейромедиатора гипокретина (орексин) приводит к ухудшению нейротрансмиссии и как следствие — к нарушениям цикла сон — бодрствование, являющимся причиной развития нарколепсии, при которой коморбидным состоянием является СОАГС [34, 35]. Важным компонентом процесса нейротрансмиссии является рецептор гипокретина 2-го типа, кодируемый геном *Hcrtr2*. Мутация *G461A (Glu54Lys)* приводит к существенному снижению способности данного рецептора связывать орексин и, соответственно, к снижению его функциональности. Низкий уровень орексина в плазме был обнаружен также у пациентов с СОАГС. Содержание орексина коррелировало с тяжестью СОАГС [36].

Гены гистосовместимости (HLA) могут быть непосредственно вовлечены в патогенез СОАГС. Показана тесная связь между нарколепсией и мутацией гена *HLA-DR2*, наследующейся аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью (степенью проявлена гена в признаке), достигающей у родственников пробанда в первом поколении 30%. *HLA DQB1*0602* можно рассматривать как генетический маркер нарколепсии с катаплексией, значимость которого коррелирует с чувствительностью дыхательного центра к гипоксии [37]. Т. Manzotte и соавт. [38] продемонстрировали, что этот ген ассоциирован с особенностями биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с СОАГС, что оказывает влияние на физиологию сна.

Серотонин (5-НТ) — нейромедиатор, занимающий исключительно важное место в нейробиологии и играющий центральную роль во многих физиологических процессах, таких как сон, пищевое поведение, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов, сердечно-сосудистая регуляция и сексуальное поведение. Серотонин имеет важное значение для проходимости верхних дыхательных путей во время сна, что связано с его выходом из мотонейронов и способствует коллапсу и обструкции верхних дыхательных путей. Синаптический серотонин инактивируется путем пресинаптического обратного захвата, который контролирует транспорт серотонина. М. Ylmaz и соавт. [39] предположили, что ОНП гена транспорта серотонина ассоциированы с возникновением СОАГС, особенно у пациентов мужского пола. Несколько исследований показали, что ОНП гена *5-HT2A*, кодирующего серотониновые рецепторы, значительно отличаются у больных с СОАГС и здоровых по частоте гетерозиготного носительства ОНП (*-1438 G/A*), при этом частота носительства минорного гомозиготного генотипа (*-1438 A/A*) статистически значимо выше у пациентов с СОАГС [40].

Другие промежуточные фенотипы СОАГС

Помимо рассмотренных промежуточных фенотипов СОАГС, в настоящее время внимание ученых и клиницистов привлекают и другие фенотипы, среди которых приоритетное значение имеют: 1) сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия) и СОАГС; 2) воспаление и СОАГС. Сосудистый эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, секретируя вазодилаторы, оксид азота и простациклин (PGI₂), а также вазоконстриктор эндотелин. Накоплено достаточно доказательств того, что СОАГС тесно связан с сердечно-сосудистой заболеваемостью, независимой от ожирения. Наличие эндотелиальной дисфункции в настоящее время рассматривается в качестве раннего маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний. Биодоступность оксида азота зависит от фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Проведенные исследования показали, что ОНП гена *eNOS296* ассоциированы с возникновением СОАГС, но не с его тяжестью [32]. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что развитие СОАГС ассоциировано с воспалением. ФНОα является одним из наиболее важных воспалительных цитокинов. Полиморфизм *308G>A* гена *TNF-α*, в частности гомозиготное и гетерозиготное носительство нуклеотида А (аденин) в позиции 308 гена *TNF-α*, достоверно ассоциировано с СОАГС. При этом, уровень ФНОα в сыворотке крови не зависит от наличия ожирения, но коррелирует с ИАГ сна и дневной гиперсомнией у пациентов с СОАГС. Гомозиготное носительство аллеля 308А гена *TNF-α* в значительной степени связано с диагнозом СОАГС [41]. Различные генетические варианты гена *IL-6*, кодирующего провоспалительный цитокин интерлейкин 6, особенно носительство высоко продуцирующего аллеля С, могут способствовать развитию СОАГС даже у пациентов без избытка массы тела [42, 43].

Заключение

Результаты молекулярно-генетических исследований отражают гендерную и этническую неоднородность СОАГС, что объясняется различиями экологических воздействий, влиянием генетических детерминант СОАГС и ожирения, а также иными факторами, нуждающимися в изучении. За

последние десятилетия накоплены новые знания о СОАГС как у детей, так и у взрослых. Последствия нарушений дыхания во сне могут быть разрушительными и не должны недооцениваться. Снижение кислородной сатурации, вызываемое нарушением дыхания во сне, приводит к изменениям всех систем организма. Необходима настороженность в отношении СОАГС, особенно при отягощенном семейном анамнезе, поэтому столь важно выявление промежуточных фенотипов СОАГС, носительства мутаций в локусах генов-

кандидатов, ответственных за предрасположенность к его развитию. Задача врача совместно со специалистом по нарушениям сна — назначить соответствующее лечение. Учитывая широкую распространенность и социальное значение СОАГС, особое значение приобретают его своевременная профилактика и диагностика. Адекватное лечение СОАГС и его последствий способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы, проявляющиеся как в ночное, так и в дневное время.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Dec;150(6 Pt 1):1738-45.
2. Lindberg E, Elmasyr A, Gislason T, et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):2024-7.
3. Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol*. 1997 Apr;26(2):381-6.
4. Ротарь ОП, Свиричев ЮВ, Звартау НЭ и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. 2004;2(1):91-4. [Rotar' OP, Sviryayev YuV, Zvartau NE i dr. The prevalence of sleep apnea/hypopnea in sleep among patients with cardiovascular disease. *Byulleten' nauchno-issledovatel'skogo instituta kardiologii im. V.A. Almazova*. 2004;2(1):91-4. (In Russ.)]
5. Тардов МВ. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. Русский медицинский журнал. 2011;19(6):415-9. [Tardov M. Snoring and obstructive sleep apnea. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(6):415-9. (In Russ.)]
6. Chan J, Edman JC, Koltal PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician*. 2004 Mar 1;69(5):1147-54.
7. Вейн АМ, Елигулашвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне. Москва: Эйдос Медиа; 2002. 310 с. [Vein AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. *Sindrom apnoe vo sne* [Apnea syndrome in sleep]. Moscow: Eidos Media; 2002. 310 p.]
8. Шнайдер НА, Алексеева ОВ, Строчкая ИГ и др. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и эпилепсии у детей (пилотное исследование). Справочник врача общей практики. 2015;(10):35-40. [Shneider NA, Alekseeva OV, Strotskaya IG, et al. Comorbidity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and epilepsy in children (a pilot study). *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2015;(10):35-40. (In Russ.)]
9. Шнайдер НА, Демко ИВ, Алексеева ОВ и др. Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Проблемы женского здоровья. 2015;10(2):55-64. [Shneider NA, Demko IV, Alekseeva OV, et al. Phenotypical and genetic risk factors of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015;10(2):55-64. (In Russ.)]
10. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):340-50. Epub 2002 Dec 23.
11. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15;166(6):833-8.
12. Щербаква МЮ, Порядина ГИ, Ковалева ЕА. Проблема ожирения в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(7):74-82. [Shcherbakova MYu, Poryadina GI, Kovaleva EA. The problem of childhood obesity. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;(7):74-82. (In Russ.)]
13. Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001 Jun;2(6):458-68.
14. Колядич ЖВ, Макарина-Кибак ЛЭ, Пашкевич СГ и др. Медуллярные хемочувствительные структуры и симптоматика синдрома обструктивного апноэ сна. Оториноларингология Восточная Европа. 2013;1(10):62-73. [Kolyadich ZhV, Makarina-Kibak LE, Pashkevich SG, et al. Medullary homosensitive structures and symptoms of obstructive sleep apnea. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*. 2013;1(10):62-73. (In Russ.)]
15. Кельмансон ИА. Экологические и клинко-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование у детей и подростков. Биосфера. 2015;7(1):131-145. [Kel'manson IA. Environmental, clinical and biological aspects of circadian rhythms disorders in children and adolescents. *Biosfera*. 2015;7(1):131-145. (In Russ.)]
16. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):688-91.
17. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Sep;32(3):222-7.
18. Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):936-50. Epub 2001 Sep 14.
19. Полуэктов МГ. Синдром обструктивного апноэ во сне: современные представления и роль. Ожирение и метаболизм. 2005;(1):2-7. [Poluektov MG. Obstructive sleep apnea: modern concepts and role. *Ozhirenie i metabolism*. 2005;(1):2-7. (In Russ.)]
20. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):736-40.
21. Бузунов РВ, Ерошина ВА. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа. Терапевтический архив. 2004;76(3):59-62. [Buzunov RV, Eroshina VA. Dependence of severity of obstructive sleep apnoea syndrome on body mass gain in patients after emergence of snoring symptom. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;76(3):59-62. (In Russ.)]
22. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):869-94.
23. Li KK, Kushida C, Powell NB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000 Oct;110(10 Pt 1):1689-93.
24. Li KK, Powell NB, Kushida C, et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 1999 Dec;109(12):1937-40.
25. Liu Y, Lowe AA, Zeng X, et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000 Apr;117(4):479-85.
26. Решетников СВ, Решетникова ОВ, Решетников ВН. Носовая обструкция и насыщение крови кислородом у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Российская ринология. 2010;18(3):61. [Reshetnikov SV, Reshetnikova OV, Reshetnikov VN. Nasal obstruction and oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rossiiskaya rinologiya*. 2010;18(3):61. (In Russ.)]
27. Колядич ЖВ, Тишкевич ЕС,

- Головачева ОИ., Буценко ТН. Анатомические особенности орофарингеальной области как predisposing фактор синдрома обструктивного апноэ во сне. *Otorinolaringologia Vostochnaya Evropa*. 2014;4(17):8-12. [Kolyadich ZhV, Tishkevich ES, Golovacheva OI., Butsenko TN. The anatomical features of the oropharyngeal region as a predisposing factor for obstructive sleep apnea. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*. 2014;4(17):8-12. (in Russ.)].
28. Рогинский ВВ, Дубин СА, Комелягин ДЮ и др. Устранение синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с деформациями лицевого скелета методом компрессионного distractionного остеосинтеза. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2006;5(1-2):3-5 [Roginskii VV, Dubin SA, Komelyagin DYu, et al. Elimination of obstructive sleep apnea in children with deformations of the facial skeleton by compression distraction osteosynthesis. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2006;5(1-2):3-5. (in Russ.)].
29. Намазова-Баранова ЛС, Вашакмадзе НД, Геворкян АК и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера). *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(6):76-81. [Namazova-Baranova LS, Vashakmadze ND, Gevorkyan AK, et al. Obstructive sleep apnea in children with MPS type II (Hunter syndrome). *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(6):76-81. (in Russ.)].
30. Wilkie AO, Morriss Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001 Jun;2(6):458-68.
31. Bayadi E, Millman RP, Tishler PV, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*. 1990 Sep;98(3):554-9.
32. Bayazit YA, Yilmaz M, Erdal E, et al. Role of nitric oxide synthase gene intron 4 and exon 7 polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Mar;266(3):449-54. doi: 10.1007/s00405-008-0763-0. Epub 2008 Jul 24.
33. Dager S, Pattyn A, Lofaso F, et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development*. 2003 Dec;130(26):6635-42. Epub 2003 Nov 19.
34. Шнайдер НА. Нарколепсия. Справочник врача общей практики. 2014;(12):32-41. [Shnaider NA. Narcolepsy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2014;(12):32-41. (in Russ.)].
35. Шнайдер НА, Садыкова АВ, Дюжакова АВ. Проблемы диагностики нарколепсии с катаплексией: клинический случай. Справочник врача общей практики. 2015;(9):47-54. [Shnaider NA, Sadykova AV, Dyuzhakova AV. Problems of diagnosis of narcolepsy with cataplexy: case report. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2015;(9):47-54. (In Russ.)].
36. Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, Takahashi K. Plasma orexin A like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Peptides*. 2003 Mar;24(3):407-11.
37. Han F, Lin L, Schormair B, et al. HLA DQB1*06:02negative narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1601-8. doi: 10.5665/sleep.4066.
38. Manzotte T, Guindalini C, Mazzotti DR, et al. The human leucocyte antigen DQB1*0602 allele is associated with electroencephalograph differences in individuals with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 2013 Apr;22(2):217-22. doi: 10.1111/jsr.12005. Epub 2012 Nov 9.
39. Ylmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):832-6.
40. Zhao Y, Tao L, Nie P, et al. Association between serotonin 2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2013 Nov 10;530(2):287-94. doi: 10.1016/j.gene.2013.08.012. Epub 2013 Aug 26.
41. Riha RL, Brander P, Vennelle M, et al. Tumour necrosis factor alpha (-308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):673-8.
42. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;992:9-20.
43. Krueger JM, Obal F, Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *J Sleep Res*. 1999 Jun;8 Suppl 1:53-9.

Поступила 10.02.2016

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.

Зайцев О.С.¹, Царенко С.В.², Челяпина М.В.³, Шарова Е.В.³, Александрова Е.В.¹, Потапов А.А.¹

¹ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ³УРАН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

¹125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; ²125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; ³117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А

Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний

Принцип учета «слабого» медиаторного звена рассматривается как один из наиболее специфичных и перспективных для изучения и внедрения в практику терапии посткоматозных состояний. Излагаются проблемы точного определения недостатка и избытка медиаторов с помощью современных методов исследования (биохимические и нейрофизиологические, магнитно-резонансная спектроскопия). Приводятся причины клинических сомнений и трудностей, возникающих при практическом использовании представлений о зависимости клинической картины от того или иного нарушения медиаторного обмена и возможностей его эффективной коррекции. Делается вывод, что основным способом индивидуализации терапии посткоматозных состояний является клинический анализ неврологической и психопатологической симптоматики, только после его осуществления может быть принято во внимание соображение о «слабом медиаторном звене». Рассматриваются основные возможные и предпочтительные в настоящий момент пути коррекции холинергической и ГАМК'ергической недостаточности, избыточности и недостаточности глутамата и дофамина.

Ключевые слова: посткоматозные состояния; тяжелые поражения мозга; мозговая дисфункция; нейромедиаторы; фармакотерапия.

Контакты: Олег Семенович Зайцев; OZaitsev@nsi.ru

Для ссылки: Зайцев ОС, Царенко СВ, Челяпина МВ и др. Вопросы «учета слабого медиаторного звена» в фармакотерапии посткоматозных состояний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):87–90.

Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states

Zaitsev O.S.¹, Tsarenko S.V.², Chelyapina M.V.³, Sharova E.V.³, Alexandrova E.V.¹, Potapov A.A.¹

¹N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047; ²3, Ivankovskoe Shosse, Moscow, 125367; ³5A, Butlerov St., Moscow 117485

The principle in the accounting of a weak neurotransmitter component is considered as one of the most specific and promising ones for the study and practical introduction of therapy for postcomatous states. The paper outlines problems in the accurate determination of the lack and excess of neurotransmitters by up-to-date techniques (biochemical and neurophysiological tests, magnetic resonance spectroscopy). It gives the reasons for clinical doubts and difficulties in the practical use of ideas about the relationship of the clinical picture to one or another disorder of neurotransmitter metabolism and to the feasibilities of its effective correction. It is concluded that the main method for the individualized therapy of postcomatous states is the clinical analysis of neurological and psychiatric symptoms, only upon its completion, the consideration of a weak neurotransmitter component can be taken into account. The main possible and currently preferable ways to correct cholinergic and GABAergic deficiency and redundancy and deficiency in glutamate and dopamine are considered.

Keywords: postcomatous states; severe brain injuries; cerebral dysfunction; neurotransmitters; pharmacotherapy.

Contact: Oleg Semenovitch Zaitsev; OZaitsev@nsi.ru

For reference: Zaitsev OS, Tsarenko SV, Chelyapina MV, et al. Issues of the accounting of a weak neurotransmitter component in the pharmacotherapy of postcomatose states. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):87–90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-87-90>

Повсеместно наблюдается увеличение числа пациентов, спасенных нейрореаниматологами и нейрохирургами после все более тяжелых повреждений мозга. В связи с этим особую актуальность приобретает оптимизация посткоматозной фармакотерапии, направленной на максимально возможное восстановление не только сознания, но и психи-

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

ческой деятельности в целом. Однако эта тема крайне мало изучена. Несмотря на интенсивные усилия ученых и практических врачей до настоящего времени так и не удалось создать ни стандартов, ни полноценных рекомендаций лечения разнообразной психической патологии в посткоматозном периоде [1]. Между тем, например, после комы, возникшей вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы

(ЧМТ), всего 10% пострадавших достигают преморбидного уровня психической деятельности, у остальные 90% обнаруживаются те или иные психические нарушения [2], приводящие к снижению трудоспособности и качества жизни [3].

Специфическими для посткоматозных состояний принципами выбора фармакологической стратегии считаются [4]: а) учет уровня поражения мозга (стволового, подкоркового, полушарного); б) стимуляция межполушарного взаимодействия; в) влияние на «слабое» медиаторное звено путем стимуляции или торможения отдельных систем (холин-, глутамат-, дофамин- и ГАМК-ергической и др.). Предполагается, что использование этих принципов может существенно повысить эффективность терапии.

Однако учет уровня преимущественного поражения мозга имеет в основном не дифференциально-терапевтическое, а прогностическое значение: чаще всего (но не всегда), чем глубже структурное поражение мозга, тем меньше эффективность терапии (в основном нейрометаболической). Синергисты ацетилхолина (например, ипидакрин) более предпочтительны при поражении стволовых структур, синергисты дофамина (амантадина сульфат, ПК-Мерц®) — при поражении подкорковых образований, антиглутаматные (акатинол мемантин) и ГАМКергические средства (гирохлорид аминифенилмасляной кислоты, гопантевая кислота, пирацетам) — при глубоких корково-подкорковых очагах.

О влиянии на межполушарное взаимодействие пока достоверно можно судить только с помощью анализа межполушарных связей по когерентности альфа-ритма [5] или по вайвлет-синхронности [6], что требует специального оборудования, программного обеспечения, существенных затрат времени и наличия нейрофизиологов высокой квалификации.

Таким образом, именно принцип учета «слабого нейромедиаторного звена» представляется наиболее перспективным для дальнейшей научной и практической разработки. И отдельные предварительные исследования подтверждают, что при использовании этого принципа доля пациентов, вышедших из бессознательного состояния, может возрасти с 34 до 74% [7].

Однако остается проблематичным, особенно в остром периоде поражения мозга, достоверное определение дефицита или избытка в различных участках мозга какого-либо одного из ключевых медиаторов, обеспечивающих нервно-психическую деятельность. Надежды, возлагаемые в этом плане на магнитно-резонансную спектроскопию (МР-спектроскопия), пока не оправдываются в связи с ее недостаточной клинической разработанностью (она еще редко выходит за пределы научно-исследовательских лабораторий [8]), а также с относительно малой разрешающей способностью — в частности, для построения достоверного спектра требуется получить данные от большого объема ткани, что препятствует анализу содержания медиаторов в отдельных «ключевых», часто небольших структурах головного мозга; кроме того, МР-спектроскопия дает «моментальный снимок» локального обмена веществ, а для анализа клинического симптомокомплекса необходима картина обмена медиаторов в динамике.

Определение уровня нейромедиаторов в крови обычно малоинформативно, поскольку слабо отражает или вовсе не отражает ситуацию в головном мозге. При посттравмати-

ческих бессознательных состояниях только для глутамата [9] установлены корреляции между уровнем его концентрации в крови, с одной стороны, и клиническими признаками недостаточности или избыточности этого медиатора — с другой.

Нейрофизиологические исследования пациентов с тяжелой ЧМТ продемонстрировали различия в показателях электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при дофаминергической и холинергической недостаточности [10–11]. Дофаминергическая недостаточность характеризовалась изменениями на ЭЭГ в виде усиления (преимущественно в лобных и передневисочных областях) выраженности синхронизированной бета-активности частотой 13–14 Гц с эквивалентными дипольными источниками (ЭДИ) доминирующей активности подкорковой, мозжечковой и лобно-базальной локализации, а также патологического усиления правополушарных когерентных связей в тета- и бета-диапазонах. При холинергической недостаточности обнаружены замедление, асимметричность альфа-активности на ЭЭГ с ЭДИ доминирующей активности стволовой и гиппокампальной локализации, стойкое усиление внутриволновых когерентных связей, особенно слева. В случаях успешного лечения холинергической недостаточности ипидакрином [12] и дофаминергической недостаточности амантадином сульфатом [13] указанные патологические изменения на ЭЭГ регрессировали, что подтверждает информативность нейрофизиологического анализа. Однако выявленные закономерности нуждаются в дальнейшем уточнении и подтверждении на более представительном материале. Кроме того, остаются невыясненными ЭЭГ-характеристики дисфункции других нейромедиаторных систем (глутамат-, ГАМК-, серотонинергической и др.)

К клиническим причинам, обуславливающим сомнения и трудности при использовании принципа учета «слабого медиаторного звена» в терапии посткоматозных состояний, можно отнести следующие:

1. Клинически сходные состояния могут объясняться дисфункцией разных нейромедиаторных систем. Например, блокада произвольной активности может отмечаться как при холинергической, так и при дофаминергической недостаточности, агрессия может быть связана как с ГАМКергической недостаточностью, так и с дофаминергической избыточностью, гиперестезия — как с холинергической избыточностью, так и с ГАМКергической недостаточностью. Кроме того, клинически практически идентичны проявления синдромов, обусловленных патологией систем-антагонистов (ГАМК и глутамата, ацетилхолина и дофамина и т. д.). Например, в случаях бессознательных состояний как при глутаматергической избыточности, так и при ГАМКергической недостаточности отмечаются спастический мышечный тонус, повышение сухожильных рефлексов, а дофаминергическая недостаточность по многим признакам подобна холинергической избыточности (экстрапирамидные нарушения, пластический мышечный тонус, гиперсаливация и т. д.).

2. Клинически различные состояния могут быть обусловлены одной и той же нейромедиаторной дисфункцией. Так, холинергическая недостаточность на ранних посткоматозных этапах проявляется апсонантностью, а после восстановления ориентации — ослаблением внимания и памяти (преимущественно вербальной). ГАМКергическая недостаточность может сопровождаться гиперестезией, дисфорично-

стью, тревожностью, эмоциональной и вегетативной лабильностью, а серотонинергическая недостаточность — приводить не только к депрессии, но и, например, к обсессивным расстройствам и агрессивному поведению.

3. Многие препараты обладают полимодальностью, одновременно действуют на разные нейромедиаторные системы. Например, ипидакрин не только оказывает холиномиметический эффект (за счет антихолинэстеразного механизма), но и улучшает (вследствие блокады калиевых каналов нейрональной мембраны) действие других медиаторов, амантадина сульфат обладает не только антиглутаматными, но и дофаминомиметическими свойствами, а гидрохлорид аминокислоты — не только ГАМКергическими, но и дофаминотонизирующими.

4. Один и тот же препарат с определенным спектром нейромедиаторного действия может по-разному влиять на клиническую картину. Это, в частности, зависит от используемой дозы. Например, использование многих типичных нейролептиков (галоперидол) в малых дозах сопровождается некоторым стимулирующим эффектом (что не соответствует признакам блокады дофамина), а в больших дозах — отчетливым седативным; гидрохлорид аминокислоты при назначении в дозе до 750 мг оказывает преимущественно ноотропное действие, а в больших дозах — транквилизирующее (более соответствующее «тормозному» влиянию ГАМК).

Все это свидетельствует о том, что в настоящее время основным достоверным принципом индивидуализации выбора терапии должен оставаться клинический анализ, включающий оценку как мышечного тонуса, рефлексов, вегетативной регуляции, так и психопатологической симптоматики, которая все еще недостаточно принимается во внимание исследователями посткоматозных состояний. Такой подход предполагает соответствие фармакологической стратегии текущему состоянию пациента, при этом в посткоматозном периоде обязательно определение не только дефицитарных симптомов, характеризующих выпавшие нервно-психические процессы, но и признаков восстановления нервно-психической деятельности, а также продуктивной симптоматики — патологического продукта неполной (из-за поражения мозга) функциональной системы, обеспечивающей целостную нервно-психическую деятельность [14].

Таким образом, принцип «учета слабого нейромедиаторного звена» может использоваться только после тщательного анализа клинической ситуации и принятия взвешенного решения, учитывающего потенциальную пользу и риск назначения того или иного препарата.

Из холиномиметических средств для пациентов, выходящих из коматозного состояния, наиболее предпочтительным, на наш взгляд, является ипидакрин в дозе от 20–120 мг/сут. Препарат не только облегчает выход из бессознательного состояния с ослабленным тонусом и рефлексами, но и ускоряет регресс спутанности с аспонтанностью, облегчает контроль за физиологическими отправлениями. Несколько менее эффективны по сравнению с ипидакрином, но более специфичны в плане устранения синдрома холинергической недостаточности предшественники ацетилхолина — цитиколин 400–2000 мг/сут и холина альфосцерат 800–2000 мг/сут.

При нейрокогнитивных расстройствах, вызванных поражением мозга, чаще используют донепезил 5–10 мг/сут,

реже — ривастигмин. Последний имеет некоторые преимущества из-за наличия особой лекарственной формы — пластыря, удобного при отказе пациентов от перорального приема лекарств. Эти препараты, как и ипидакрин, наиболее успешно устраняют левополушарный когнитивный дефицит, проявляющийся снижением абстрактно-вербальных компонентов памяти и мышления, апраксией и аспонтанностью.

Выбор антиглутаматергических средств невелик. К этому классу относятся два препарата, существенно различающихся по спектру клинического действия, а следовательно, и по предпочтительному использованию: амантадина сульфат в дозе от 100–400 мг и акатинол мемантин, обычно в дозе 20 мг/сут. Амантадина сульфат, обладая антиглутаматергической и дофаминомиметической активностью, является препаратом выбора при состояниях с ослаблением активности, повышенным тонусом и гиперрефлексией на выходе из комы. Акатинол мемантин, имея холиномиметический компонент действия, весьма эффективен при когнитивных расстройствах, характерных для преимущественно левополушарного поражения, в том числе речи, праксиса, абстрактно-вербального мышления и памяти.

Глутаматомиметические препараты, как и антиглутаматные средства, не только скудно представлены, но и пока мало опробованы в ситуации выхода из комы, особенно в начальных стадиях. Ранее показана эффективность деанола ацеглумата при посттравматических астенических состояниях и глутаминовой кислоты при задержках психического развития, различных видах олигофрении. Кроме того, в реабилитационном отделении НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко накоплен ограниченный, но положительный опыт введения нейрохирургическим пациентам L-глутаминовой кислоты путем эндонозального электрофореза. Судя по отдельным наблюдениям, такая терапия способствовала регрессу переходных амnestических синдромов (в первую очередь корсаковского), а также правополушарных когнитивных дисфункций. Однако иногда лечение вызывало перевозбуждение, а также эпилептические судороги.

ГАМКергическая терапия на фоне угнетенного сознания эффективна у пациентов с гиперестезией, гиперкинезами, вегетативными пароксизмами, моторным беспокойством и практически во всех случаях при дезинтегрированном сознании (спутанность, грубые амnestические синдромы), кроме протекающих с аспонтанностью. Наиболее эффективны гидрохлорид аминокислоты в дозе 500–3000 мг и рацемат D- и L-гопантеновой кислоты в дозе 600–3000 мг. ГАМКергическая терапия оказывает положительное действие и при когнитивных расстройствах на фоне ясного сознания, особенно при правополушарном дефиците (снижение чувственно-образных компонентов памяти и мышления, расстройства пространственно-временного восприятия и не критичность), а также при эмоциональной неустойчивости с возбудимостью, раздражительностью и тревожностью. Именно ГАМКергический компонент действия, по-видимому, обуславливает антиагрессивный эффект вальпроатов (например, депакина хроно в дозе 1000–3000 мг/сут).

Популярность использования дофаминергических препаратов для лечения выходящих из комы пациентов, которая наблюдалась 20–30 лет назад, в настоящее время неуклонно снижается. Тем не менее на фоне признаков

дофаминергической недостаточности, при затяжных и особенно при хронических (свыше полугода) состояниях угнетенного сознания, эти препараты незаменимы. Часто их приходится назначать на фоне или вместо длительно используемого амантадина сульфата. Наиболее часто применяют наком (комбинацию леводопы 250 мг и карбидопы 25 мг), суточная доза которого варьируется от 1/2 до 8 таблеток в сутки.

Дофаминергическая терапия показана для купирования нецеленаправленного возбуждения (при неэффективности ГАМКергических препаратов) и психотических расстройств. В связи с крайней нежелательностью экстрапиримидных побочных эффектов лучше всего использовать атипичные нейролептики. При стойком нецеленаправленном беспокойстве назначают кветиапин 50–300 мг/сут или оланзапин 5–30 мг/сут, а при наличии определяющих поведение психотических (галлюцинаторные, бредовые) расстройств — рисперидон от 1 до 6 мг/сут. При неуправляемом

поведении со злобностью и агрессией (в случаях неэффективности ГАМКергической терапии) предпочтителен перидазин в виде раствора для перорального применения по 2–7 капель (2–7 мг) 2–3 раза в день, начиная с минимальной дозы. При необходимости дозу медленно увеличивают на 1–2 капли каждые 2–3 дня из-за опасности экстрапиримидных явлений.

В заключение хочется выразить надежду на то, что по мере накопления и обобщения клинического опыта существующие предпочтения при выборе определенных препаратов в рассмотренных клинических ситуациях будут уточняться и совершенствоваться. Необходимы рандомизированные клинические исследования, которые позволят создать рекомендации и стандарты дифференцированной фармакотерапии посткоматозных состояний у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, в том числе с учетом «слабого медиаторного звена».

ЛИТЕРАТУРА

1. Warden DL, Gordon B, McAllister TW, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006 Oct;23(10):1468–501.
2. Зайцев ОС. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: Медпресс-информ; 2011. 336 с. [Zaitsev OS. *Psikhopatologiya tyazhelei cherepno-mozgovoï travmy* [The psychopathology of severe traumatic brain injury]. Moscow: Medpress-inform; 2011. 336 p.]
3. von Steinbüchel N, Wilson L, Gibbons H, et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J Neurotrauma*. 2010 Jul;27(7):1157–65. doi: 10.1089/neu.2009.1077.
4. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). Москва: Литасс; 2012. 120 с. [Zaitsev OS, Tsarenko SV. *Neirokeanimatologiya. Vykhod iz komy (terapiya postkomatoznykh sostoyaniy)* [Neurotraumatology. The recovery from coma (therapy of post-coma states)]. Moscow: Litass; 2012. 120 p.]
5. Гриндель ОМ, Романова НВ, Зайцев ОС и др. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(12):47–51. [Grindel' OM, Romanova NV, Zaitsev OS, et al. Mathematical analysis of electroencephalograms in recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; (12):47–51. (In Russ.).]
6. Окнина ЛБ. Нейрофизиологический анализ механизмов слухового восприятия в норме и при патологии центральной нервной системы. Автореф. дисс. докт. биол. наук. Москва; 2013. 45 с. [Oknina LB. Neurophysiological analysis of the mechanisms of auditory perception in normal and pathological conditions of the central nervous system. Autoref. diss. doct. biol. sci. Moscow; 2013. 45 p.]
7. Александрова ЕВ, Зайцев ОС, Потапов АА. Фармакологическая модуляция сознания: терапия посткоматозных бессознательных состояний. В кн.: Александрова ЕВ, Тенедиева ВД, Потапов АА, редакторы. Посттравматические бессознательные состояния (фундаментальные и клинические аспекты). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. С. 306–37. [Aleksandrova EV, Zaitsev OS, Potapov AA. Pharmacological modulation of consciousness: therapy of post-coma unconscious states. In: Aleksandrova EV, Tenedieva VD, Potapov AA, editors. *Posttravmaticheskie bessoznatel'nye sostoyaniya (fundamental'nye i klinicheskie aspekty)* [Posttraumatic unconscious states (basic and clinical aspects)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. P. 306–37.]
8. Александрова ЕВ. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2013. 313 с. [Aleksandrova EV. Syndromes of dysfunction of the neurotransmitter systems in the process of recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2013. 313 p.]
9. Коростышевская АМ. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений). Медицинская визуализация. 2007;(3):130–43. [Korostyshevskaya AM. The diagnostic capabilities of magnetic resonance spectroscopy (a review of promising directions). *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2007;(3):130–43. (In Russ.).]
10. Челяпина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Синдром дофаминергической недостаточности в картине тяжелой травмы мозга на фоне длительного угнетения сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(6): 31–9. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Dopaminergic deficiency syndrome in the picture of severe brain injury in the presence of protracted depression of consciousness. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika*. 2014;6(4):31–9. (In Russ.).]
11. Челяпина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(7):17–24. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Syndrome of cholinergic failure in prolonged depression of consciousness after severe traumatic brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(7):17–24. (In Russ.).]
12. Челяпина МВ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС. Эффекты Ипидакрина («Нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга. Успехи современного естествознания. 2008;(1):38–40. [Chelyapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. Effects of Ipidakrin («Neuromidin») in the parameters of the EEG in severe brain trauma. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008;(1):38–40. (In Russ.).]
13. Челяпина МВ, Зайцев ОС, Шарова ЕВ. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантадина (ПК-Мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 2011;(5):24–9. [Chelyapina MV, Zaitsev OS, Sharova EV. Clinical and electroencephalographic effects of amantadine sulfate (PK-Merz) on the background of depressed consciousness due to severe brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im.S.S. Korsakova*. 2011;(5):24–9. (In Russ.).]
14. Зайцев ОС. Продуктивные расстройства в структуре нарушенного сознания после травмы мозга. Вопросы нейрохирургии. 2014;(1):46–9. [Zaitsev OS. Productive disorders in the structure of impaired consciousness after traumatic brain injury. *Voprosy neirokhirurgii*. 2014;(1):46–9. (In Russ.).]

Поддержано грантом РФФИ №16-04-01472А.

Поступила 23.09.2016

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.

Науменко А.А., Громова Д.О., Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Диагностика и лечение болезни Альцгеймера

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера (БА) — одна из важнейших задач современной медицины. В настоящее время БА может быть диагностирована еще до развития выраженных клинических симптомов на основании данных функциональной нейровизуализации, в том числе с питтсбургской субстанцией (что позволяет выявить накопление амилоидного белка в церебральных структурах), а также анализа биомаркеров в цереброспинальной жидкости. При наличии клинических симптомов установить диагноз помогает правильная оценка мнестических расстройств — при БА они носят так называемый гиппокампальный характер. Лечение БА должно быть начато как можно раньше; активно разрабатываются патогенетические методы терапии. В лечении БА необходимо придерживаться комплексного подхода, предполагающего использование препаратов базисной симптоматической терапии, лекарственных средств, увеличивающих эффективность препаратов базисного лечения, а также нелекарственных методов (когнитивный и моторный тренинг). Важны своевременное выявление и устранение потенциально обратимых состояний, работа с ухаживающими за больными лицами и опекунами.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; церебральный амилоидоз; базисное симптоматическое лечение; ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы; блокаторы NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; гантенерумаб; ноотропная терапия; церебролизин; нелекарственные методы воздействия; когнитивно-моторный тренинг.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):91–97.

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment

Naumenko A.A., Gromova D.O., Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is one of the most important tasks of modern medicine. Even before its obvious clinical symptoms develop, AD can be now identified from the data of functional neuroimaging, including that with the Pittsburgh compound, which can detect amyloid protein accumulation in the brain structures, and from those of an analysis of biomarkers in the cerebrospinal fluid. If there are clinical symptoms, a diagnosis can be established by the correct evaluation of mnemonic disorders; the latter in BA are so-called hippocampal. Treatment for AD should be initiated as early as possible; methods for pathogenetic therapy are being actively developed. When treating AD, one should adhere to a comprehensive approach involving the use of drugs for basic symptomatic treatment and those enhancing its efficiency, and non-drug treatments (cognitive and motor training). It is important to timely identify and eliminate potentially reversible conditions and to work with caregivers and guardians.

Keywords: Alzheimer disease; cerebral amyloidosis; basic symptomatic treatment; central acetylcholinesterase inhibitors; NMDA receptor blockers; akatinol memantine; gantenerumab; nootropic therapy; cerebrolysin; non-drug exposures; cognitive-motor training.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):91–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-91-97>

Ранняя диагностика и лечение заболеваний, приводящих к когнитивным расстройствам, — одна из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В свою очередь интерес к когнитивным нарушениям обусловлен разными факторами — старением населения планеты, увеличением числа пациентов с когнитивными расстройствами, в частности с болезнью Альцгеймера (БА). Так, по данным ВОЗ, в 2006 г. зарегистрировано около 26,6 млн пациентов с деменцией, в то время как к 2050 г. предполагается увеличение заболеваемости в 3–4 раза, т. е. примерно до 100 млн человек [1–3]. Катастрофический рост за-

болеваемости БА сделал важнейшей задачей создание методов раннего выявления заболевания с возможностью его последующего патогенетического лечения.

Этиология и патогенез

БА — генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций (праксис, гнозис, речь, интеллект) вследствие постепенной гибели нейронов коры больших полушарий головного мозга.

При наследственных формах БА (около 10% случаев) основными генами, отвечающими за ее развитие, являются: ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (amyloid precursor protein, APP, 21-я хромосома), гены, кодирующие ферменты, метаболизирующие APP: пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома). При спорадических формах БА особого внимания заслуживает гетеро- или гомозиготное носительство 4-й изоформы аполипопротеина E (APOE4) [4] — у таких пациентов БА развивается раньше и обычно имеет более злокачественное течение, чем у людей со 2-й или 3-й изоформами APOE.

В физиологических условиях белок-предшественник амилоида расщепляется на растворимые полипептиды и выводится из организма. При генетически обусловленном изменении строения APP или функции ферментов, участвующих в его катаболизме, вместо растворимых субъединиц образуются нерастворимые фрагменты амилоидного белка (альфа-бета-42), которые затем откладываются в веществе головного мозга. Традиционно наибольшая концентрация амилоида — в отделах мозга с ацетилхолинергической медиацией, особенно в медиобазальной лобной коре и структурах гиппокампового круга. Нерастворимый бета-амилоид оказывает токсическое влияние на церебральные нейроны. Морфологически патологический процесс проявляется образованием сенильных бляшек (собственно отложением амилоидного белка) и нейрофибриллярных сплетений (предположительно — следствие нейродегенеративного процесса и гибели нейронов, хотя есть мнение о возможном влиянии нейрофибриллярных сплетений и соединений, их формирующих, на патогенез БА), микроглиальной активацией, нейрональной дегенерацией [5, 6].

С момента начала морфологических изменений в головном мозге до развития первых симптомов болезни проходит примерно 10–15 лет. Первыми симптомами БА являются субъективное снижение памяти, ощущаемое пациентом, но не выявляемое при нейропсихологическом исследовании. Дальнейшее течение заболевания — постепенно прогрессирующее. Следует отметить, что развитие и прогрессирование БА определяются генетическими факторами лишь у 10% всех пациентов с БА (так называемая «чистая» БА, или БА с ранним началом). В остальных случаях на скорость развития нейродегенеративного процесса оказывают влияние многие факторы — наличие и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, гиперхолестеринемии, коагулопатии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии. Принципиально важным является интеллектуальное развитие пациента — так, многие исследования показали, что БА развивается раньше и прогрессирует быстрее у людей, занимающихся неинтеллектуальным трудом и имеющих низкий уровень образования [7–10]. Результаты исследований нашли отражение в теории когнитивного резерва.

Согласно концепции А.М. Brickman и соавт. [9], следует различать церебральный и когнитивный резерв. *Когнитивный резерв* представляет собой потенциальную возможность увеличения объема и эффективности уже существующих нейрональных путей, а также создания новых нейрональных связей. Под *церебральным резервом* подразумевают анатомические особенности вместимости черепа, размеры мозга, плотность нейронов и плотность синапсов между ними. У людей с большим резервом предположительно имеют большее число нейрональных путей (высокий цереб-

ральный резерв) и большая гибкость когнитивных процессов (высокий уровень когнитивного резерва), что в свою очередь создает основу для более длительной компенсации когнитивных функций даже при потенциально неизлечимом и неуклонно прогрессирующем заболевании.

Диагностика и течение

В настоящее время БА может быть диагностирована до развития клинических симптомов. Так, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) при БА можно выявить уменьшение объема гиппокампа, миндалины [11–14], медиальных отделов височной доли [14], задней части поясной извилины [15]. Выраженность атрофии обычно не коррелирует с тяжестью симптомов болезни при уже сформированной клинической картине БА, но данные нейровизуализации могут быть полезными как дополнительный, подтверждающий заболевание признак.

При выполнении функциональной нейровизуализации можно установить диагноз БА с высокой степенью достоверности, в том числе и на доклинических стадиях заболевания. Так, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питтсбургской субстанцией (PIB) позволяет выявить накопление амилоидного белка в церебральных структурах до развития симптомов нарушения памяти [16]. На клинических стадиях БА подтверждающим заболевание методом может быть выявление функционально гипоактивных зон коры (оценка перфузии и метаболизма глюкозы с помощью ПЭТ).

Определение биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) позволяет выявить уже существующую БА как на доклинических, так и на ранних клинических стадиях. Биомаркеры — соединения, встречающиеся при определенной патологии, их наличие является подтверждением диагноза. Для БА это бета-амилоид и тау-протеин. В норме бета-амилоид также может присутствовать в ЦСЖ, при этом его концентрация у здоровых выше, чем у пациентов с БА — при развитии БА происходит накопление амилоидного белка в тканях головного мозга, и его концентрация в ЦСЖ снижается. Указанные изменения сочетаются с повышением уровня тау-протеина и появлением его особой формы — гиперфосфорилированного тау-протеина. Концентрация тау-протеина в ЦСЖ повышается при гибели нейронов церебральных структур, например при инсульте, энцефалите, генерализованном эпилептическом припадке и т. д. Гиперфосфорилированный тау-протеин считается специфическим для БА соединением. Таким образом, заболевание может быть установлено при одновременном снижении уровня амилоидного белка и повышении уровня тау-протеина в ЦСЖ в сочетании с появлением гиперфосфорилированных форм тау-белка [17].

В ряде случаев, особенно при семейных формах БА, может быть полезно генетическое исследование [18].

В развитии БА можно выделить 5 стадий:

1. *Стадия бессимптомного церебрального амилоидоза.* Заболевание может быть диагностировано с помощью анализа концентрации биомаркеров в ЦСЖ, а также при проведении ПЭТ с PIB. Клинических проявлений болезни нет.

2. *Стадия амилоидоза, синаптической дисфункции и/или ранней нейродегенерации.* При проведении функциональной нейровизуализации можно выявить снижение метаболизма глюкозы в височно-теменных отделах, задней части поясной извилины; возможна атрофия латеральных и медиаль-

ных отделов теменной коры, задней части поясной извилины и гиппокампа [15]. Продолжающееся снижение уровня бета-амилоида и повышение содержания тау-протеина в ЦСЖ. Клинических проявлений болезни нет; возможно субъективное ощущение снижения памяти.

3. Стадия амилоидоза, нейродегенерации и легких когнитивных нарушений. Пациент жалуется на нарушения памяти, которые подтверждаются при нейропсихологическом исследовании. Нарушения памяти выражены легко, не приводят к дезадаптации в быту, на работе и при других видах деятельности. При выполнении функциональной нейровизуализации наблюдаются продолжающаяся нейродегенерация, гипоперфузия и гипометаболизм подкорковых структур, преимущественно структур гиппокампового круга, и коры больших полушарий головного мозга. При МРТ отмечается атрофия коры теменных, височных и затылочных отделов головного мозга, а также гиппокампа.

4. Стадия умеренных когнитивных нарушений. Пациент жалуется на нарушения памяти, в большей степени касающиеся недавних событий; припоминание событий отдаленного прошлого обычно сохранено. Нарушения памяти не приводят к дезадаптации в быту, на работе и при других видах активности, однако сохранение прежнего образа жизни дается пациенту с некоторыми усилиями — использование стратегий запоминания и заучивания (памятки, записки, возвращение к уже сделанной работе с целью проверить, выполнена ли она, и т. д.), для осуществления привычных и необходимых действий требуется больше времени. Результаты инструментальных исследований схожи с таковыми у пациентов с легкими когнитивными расстройствами — атрофия, гипометаболизм и гипоперфузия коры височных, теменных и затылочных отделов головного мозга, гиппокампа, отложение амилоидного белка в церебральных структурах. Продолжающееся снижение уровня бета-амилоида и повышение концентрации тау-протеина в ЦСЖ. Часто выраженность атрофии, а также степень отложения амилоидного белка в церебральных структурах не коррелируют с тяжестью когнитивных расстройств, в то время как прогрессирующее снижение концентрации амилоидного белка в ЦСЖ обычно взаимосвязано с дальнейшим развитием когнитивных нарушений.

5. Стадия деменции. Характеризуется дальнейшим нарастанием когнитивных нарушений и утратой независимости. Последующее течение когнитивных расстройств также прогрессирующее, до полной утраты когнитивных функций.

Таким образом, появление когнитивных нарушений при БА — свидетельство декомпенсации и снижения когнитивного резерва. Когнитивные нарушения — проявление финальной стадии заболевания, когда патологический процесс поразил значительную часть церебральных структур.

При появлении клинических симптомов болезни особое внимание следует уделять характеру нарушений памяти. Нарушения памяти — первый симптом заболевания. Типично нарушение припоминания недавних событий, хотя с развитием заболевания утрачивается память об отдаленных событиях, а затем — припоминание ключевых моментов жизни (брак, имя супруга или супруги, количество, имена и даты рождения детей, профессия, собственное имя и дата рождения). Нарушения памяти носят особый «гиппокампальный» характер — при запоминании слов или зрительных образов у пациента снижен объем отсроченного (через 5 мин или бо-

лее) воспроизведения информации по сравнению с непосредственным (сразу же после заучивания). Организующие методики (подсказки, помогающие заучиванию материала) не облегчают запоминания. При воспроизведении заученного материала отмечаются «посторонние впадения» — так, пациент может называть слова, которые он не учил.

Современные представления о диагностике БА нашли отражение в новых «исследовательских» критериях данного заболевания.

Исследовательские критерии диагноза болезни Альцгеймера по B. Dubois и соавт. (цит. по [4]):

- Нарушения памяти, которые характеризуются:
 - постепенным прогрессированием (не менее 6 мес), по свидетельству пациента или его родственников;
 - объективными нарушениями эпизодической памяти по данным нейропсихологического тестирования; при этом нарушения памяти не корректируются подсказками при воспроизведении или предоставлении множественного выбора;
 - нарушениями эпизодической памяти, которые носят изолированный характер или сочетаются с другими когнитивными расстройствами.
- Один из следующих признаков:
 - атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;
 - специфические для БА изменения в ЦСЖ (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение содержания тау-протеина);
 - гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным ПЭТ.

Лечение

Лечение БА должно быть комплексным, включающим патогенетическую терапию, целью которой является устранение причины болезни — церебрального амилоидоза. Принципиально сочетание патогенетического лечения с базовой симптоматической терапией, коррекцией эмоциональных и поведенческих расстройств, а также с нелекарственными методами воздействия (когнитивно-моторный тренинг, психосоциальная поддержка пациента и его родственников и т. д.).

Патогенетическое лечение. Создание патогенетической терапии БА — одна из важнейших целей неврологии. За последние десятилетия было предпринято множество попыток разработки таких препаратов, которые, однако, в большинстве своем потерпели поражение. Субстратом действия патогенетической терапии является сам амилоидный белок (связывание и выведение его из вещества головного мозга) либо амилоидный каскад (активация альфа-секретазы или ингибирование бета- и гамма-секретаз). К сожалению, большая часть созданных лекарственных средств оказались либо неэффективными (преимущественно вследствие плохой проходимости гематоэнцефалического барьера), либо токсичными (преимущественно вследствие связывания не только с амилоидным белком, но и с другими белками мозга и развития воспалительных реакций, в том числе тяжелых).

В настоящее время разработка препаратов, влияющих на амилоидный каскад (семагестат, авагестат, R-фурбипрофен), продолжается. Однако ввиду значительного числа побочных эффектов их по-прежнему нельзя рекомендовать к клиническому применению [19].

Представляется перспективным использование препаратов на основе моно- и поликлональных антител к амилоидному белку. В данном случае бета-амилоид связывается с моноклональным антителом в единый комплекс и затем выводится из вещества головного мозга. Исследования последних лет позволили создать препараты, обладающие достаточной эффективностью, высокой аффинностью к бета-амилоиду и низкой токсичностью. В настоящее время проводятся клинические исследования таких препаратов, как бапинеизумаб [20], соланезумаб [4] и гантенерумаб [21]. III стадии клинического исследования (испытания на большом числе пациентов с БА) достигли два лекарственных средства: соланезумаб и гантенерумаб. Согласно представленным данным, применение бапинеизумаба не привело к достоверному клиническому улучшению в виде уменьшения выраженности когнитивных нарушений или снижения скорости их прогрессирования у пациентов с БА [22].

Гантенерумаб в отличие от бапинеизумаба и соланезумаба — первый препарат, созданный полностью на основе человеческих анти-Аβ-моноклональных антител. Его действие основано на проникновении через гематоэнцефалический барьер с последующей активацией микроглии, запуском микроглиально-опосредованного механизма фагоцитоза и как следствие — связыванием и удалением бета-амилоида из вещества головного мозга [23].

Опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования гантенерумаба. Согласно представленным данным, препарат эффективен у пациентов с легкой и умеренной деменцией при БА. В исследовании приняли участие 16 пациентов 50–90 лет [24]. Анализ данных функциональной нейровизуализации (ПЭТ с PIB, оценка церебральной перфузии и метаболизма) показал достоверное уменьшение плотности церебральных амилоидных отложений в основной группе и дальнейшее накопление амилоидного белка в группе контроля.

В отличие от пассивной иммунизации активная иммунизация оказалась эффективной только на моделях БА у трансгенных мышей. У людей исследования были прекращены из-за высокой частоты развития на фоне лечения менингоэнцефалита [25].

К патогенетическим методам лечения БА следует отнести также профилактику сердечно-сосудистой патологии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии и других сосудистых факторов риска. Как упомянуто выше, часто скорость амилоидогенеза не так высока, и заболевание развивается в позднем возрасте или не развивается вовсе. Текущий и активный процесс, поражающий сердце и сосуды, приводит к возникновению церебральной ишемии, микро- и макроангиопатии и как следствие — к ускорению амилоидогенеза.

Базисное симптоматическое лечение. К препаратам базисной симптоматической терапии при БА относят два класса лекарственных средств: ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты N-метил D-аспартат (NMDA)-рецепторов [7, 26]. В многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях с участием большого количества пациентов показано, что препараты этих фармакотерапевтических групп эффективно уменьшают выраженность когнитивных

расстройств, скорость прогрессирования заболевания, стоимость лечения и ухода. Были отмечены снижение нагрузки на ухаживающих лиц и улучшение качества их жизни, уменьшение потребности в психотропных препаратах и корректорах поведения, а также (особенно при тяжелой деменции) выраженности поведенческих нарушений, апатии и депрессии у пациентов с БА.

АХЭС-И рекомендованы ВОЗ для лечения деменции альцгеймеровского типа как препараты первого ряда. Эти рекомендации основываются на анализе результатов многих двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, согласно которым препараты этой фармакотерапевтической группы эффективны при БА, особенно в стадии легкой и умеренной деменции [7, 8, 26].

По данным исследований, терапевтический эффект наблюдается у 60% пациентов с БА (когнитивные функции улучшались в среднем на 4 балла по шкале оценки когнитивных функций при БА, ADAS-Cog). Это обусловлено рядом причин, в том числе невозможностью достичь максимальной дозы из-за побочных эффектов, кратковременностью и поздним началом терапии, а также быстрым прогрессированием заболевания [27].

Лечение АХЭС-И должно быть длительным и начинаться с высоких доз (эффект лечения зависит от дозы). Терапия считается эффективной как при клинически доказанном улучшении познавательных функций (нейропсихологическое исследование с оценкой по количественным нейропсихологическим шкалам), так и при отсутствии ухудшения в течение по крайней мере 3 мес. Дополнительными критериями эффективности являются улучшение адаптации пациента в повседневной жизни, уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств, снижение дозы или отказ от сопутствующих психотропных препаратов. При отсутствии терапевтического эффекта одного препарата его можно заменить на другой препарат этой же группы.

Распространенными побочными эффектами АХЭС-И являются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, ощущение вздутия живота, снижение аппетита, потеря веса). С целью их предотвращения рекомендуют прием пролонгированных пероральных или трансдермальных форм препаратов [28].

Мемантина гидрохлорид (акатинол мемантин), относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов, обладает как симптоматическими, так и патогенетическими свойствами. Препарат оказывает влияние на NMDA-рецепторы, стабилизируя мембрану нейрона и уменьшая эксайтотоксичность как при церебральной ишемии, так и при нейродегенеративном процессе. Акатинол мемантин также опосредованно влияет на состояние дофаминергических и ацетилхолинергических церебральных структур, повышая содержание ацетилхолина и дофамина и, соответственно, уменьшая выраженность как преимущественно дофаминергических (скорость психических процессов), так и ацетилхолинергических (уровень внимания, способность к длительному удержанию внимания, память) когнитивных симптомов. Многочисленные двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования позволили рекомендовать этот препарат как средство базовой симптоматической те-

рапии при БА [7]. Исследования последних лет показывают, что препарат может быть эффективен при БА, в том числе на стадии умеренных когнитивных расстройств [8]. Побочные эффекты при приеме мемантина, как правило, минимальны.

Ноотропная терапия. К сожалению, для большей части препаратов из группы ноотропной терапии нет доказывающих их эффективность результатов двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, что не соответствует современным стандартам оценки фармакоэффективности лекарственных средств. В связи с обязательным наличием необходимой доказательной базы для рекомендации препарата к использованию следует отметить церебролизин. Выполненные в соответствии с необходимыми стандартами клинические исследования показали эффективность его применения как дополнительного симптоматического средства при БА.

Церебролизин — препарат, полученный из головного мозга свиней, содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, оказывающие положительное действие на головной мозг. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об активации внутринейронального метаболизма и нейрогенеза, увеличении нейрональной пластичности и числа дендритов, образовании новых синапсов и сосудов. Влияние церебролизина на нейроны головного мозга аналогично таковому фактора роста нервов. Таким образом, церебролизин является препаратом с доказанным нейротрофическим действием.

В нескольких исследованиях церебролизин при совместном применении с АХЭС-И показал достоверное уменьшение числа нон-респондеров (пациентов, не отвечающих на лечение АХЭС-И). Так, в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании применения церебролизина на фоне постоянного лечения пациентов с БА донепезилом был отмечен достоверно лучший клинический эффект в группе комбинированной терапии [29]. В исследовании С.И. Гавриловой и соавт. [1] на фоне совместного применения АХЭС-И и церебролизина при БА число респондеров достоверно увеличилось в 1,7 раза (исследование включало 60 пациентов с вероятной БА, критерием эффективности было улучшение оценки по шкале ADAS-cog и шкале общего клинического впечатления, CGI).

Предполагается также антиамилоидное действие церебролизина. Так, в эксперименте, проведенном на животных моделях БА, было показано снижение скорости церебрального амилоидогенеза при введении церебролизина [30, 31].

Выполненные в 2007 и 2015 гг. метаанализы, посвященные оценке эффективности церебролизина при БА [32, 33], подтвердили достоверное положительное влияние терапии на когнитивные функции у пациентов с БА и ее безопасность. Доза церебролизина во включенных в метаанализ исследованиях составляла от 10 до 60 мл. Средней эффективной дозой можно считать 20–30 мл. Так, согласно данным D. Chan и соавт. [11] и M.W. Weiner [34], введение церебролизина в дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 нед привело к достоверному уменьшению выраженности клинических проявлений БА; достигнутый терапевтический эффект сохранялся 6 мес.

Ввиду взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и БА интересно действие церебролизина при нарушениях мозгового кровообращения и наличии сосудистых факторов риска. Так, исследования эффективности церебролизина на разных этапах развития ишемического инсульта показали его положительное мультимодальное влияние. Назначение церебролизина в острейшем периоде инсульта уменьшало выраженность нарушений познавательных функций и положительно влияло на скорость и полноту восстановления двигательных расстройств, а также снижало летальность и потенцировало эффективность выполненного пациентам тромболизиса; в данном исследовании церебролизин назначали в дозе 30 мл [3, 7, 33]. Отечественное исследование эффективности церебролизина в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с участием 76 пациентов показало влияние препарата на скорость и качество реабилитации пациентов; доза церебролизина составила 20 мл [2].

Когнитивно-моторный тренинг. К нелекарственным методам лечения когнитивных нарушений относятся: диета, когнитивно-моторный тренинг, психологические и поведенческие методы коррекции, психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Когнитивный тренинг при БА на стадии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции обязателен и входит в стандарты лечения [35, 36]. Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы и методики для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального интеллектуального уровня, развитие сниженных когнитивных функций, а также на обучение стратегиям компенсации. Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный и восстановительный [37]. При применении компенсаторного когнитивного тренинга пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи через сохранение когнитивных функций. При восстановительном когнитивном тренинге мероприятия нацелены на улучшение поврежденных когнитивных функций.

R. Kawashima [38] представил дополнительные результаты исследований, посвященных оценке эффективности обучающей терапии у пациентов с БА и сосудистой деменцией. Пациенты основной группы получали базисную симптоматическую терапию и выполняли задания на тренировку рабочей памяти (запоминание и пересказ истории, решение арифметических задач); пациентам контрольной группы назначали только базисную симптоматическую терапию. Каждому пациенту основной группы была подобрана индивидуальная программа когнитивного тренинга. Занятия проводились в течение 15 мин 3–5 раз в неделю. По истечении 6 мес в основной группе отмечено увеличение общего балла краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) с 15,8 до 18,2, общего балла шкалы оценки лобной дисфункции (frontal assessment battery) с 6,6 до 7,7. У пациентов контрольной группы, напротив, наблюдалось снижение общего балла КШОПС на 2,5. Интересно, что когнитивные функции, которые не использовались в когнитивном тренинге, также улучшались. Сходные результаты были представлены L. Rozzini и соавт. [39].

Когнитивная стимуляция — один из видов когнитивного тренинга. Проведение когнитивной стимуляции подразумевает одновременные занятия с пациентом и ухажива-

ющим лицом под контролем специалиста (врача или психолога). Согласно имеющимся данным, пациенты и ухаживающие лица высоко оценивают значимость когнитивной стимуляции и отмечают улучшение на фоне тренировок качества жизни, настроения и памяти [40].

Причины улучшения когнитивных функций на фоне умственных занятий обсуждаются. Так, ряд исследователей предполагает, что когнитивный тренинг может оказывать положительное влияние на познавательные функции вследствие изменения активности определенных отделов головного мозга: вентролатеральной префронтальной коры, дорсолатеральной префронтальной коры, левой средней лобной извилины, островковой зоны, угловой извилины, базальных ганглиев слева, правой задней поясной извилины и левой клинообразной извилины [41, 42]. Обсуждаются не только функциональные, но и структурные изменения. Так, исследование, выполненное S. Belleville и L. Bherer [43] с целью оценки влияния когнитивного тренинга у здоровых пожилых испытуемых, показало увеличение толщины некоторых отделов коры больших полушарий головного мозга.

Физическая активность и тренировки также положительно влияют на когнитивные функции. Часто используемыми методами являются аэробные нагрузки, упражнения на сопротивление, растяжение, силовой и баланс-тренинг, а также обучение выполнению двойной задачи. Предпочтение отдается аэробному тренингу. Так, в исследовании

L.D.Baker и соавт. [44], участвовали 33 пожилых пациента (17 женщин и 16 мужчин 55–85 лет) с БА без деменции. Пациенты основной группы выполняли высокоинтенсивные аэробные упражнения, пациенты контрольной группы — упражнения на растяжение. Когнитивные функции оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал до включения в исследование, а также через 3 и 6 мес занятий. Определяли также соматические и биохимические параметры. Через полгода занятий у пациентов основной группы отмечена положительная динамика когнитивных функций, метаболизма глюкозы, деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Сходные результаты были получены и другими исследователями [45]. Предполагается также, что на фоне моторного тренинга улучшается функциональная церебральная активность и, возможно, формируются новые межсинаптические взаимодействия, снижается степень церебральной гипоперфузии и гипометаболизма [46]. Несомненно, эти предположения требуют дальнейшего подтверждения.

Таким образом, современный подход к лечению БА подразумевает использование как лекарственных, так и нелекарственных методов. Приоритетными являются ранняя диагностика когнитивных расстройств, а также применение патогенетических методов лечения в сочетании со средствами базисной симптоматической терапии, когнитивно-моторным тренингом и ноотропными препаратами с доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Колыхалов ИВ и др. Терапевтический потенциал Церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(8): 24-9. [Gavrilova SI, Fedorova YaB, Kolykhalov IV, et al. The therapeutic potential of Cerebrolysin in the preventative treatment of Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(8):24-9. (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Белоусов ЮБ и др. Клинические и фармакоэкономические особенности применения Церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(10):26-33. [Gusev EI, Gekht AB, Belousov YuB i dr. Clinical and pharmacoeconomic peculiarities of application of Cerebrolysin in rehabilitation of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(10):26-33. (In Russ.).]
3. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 160 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairments]. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 160 p.]
4. Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Jun;11(6):787-98. doi: 10.1517/14712598.2011.578573. Epub 2011 Apr 20.
5. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 53-75. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 53-75.]
6. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):501-8. Epub 2006 Oct 25.
7. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
8. Преображенская ИС, Громова ДО. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций. Медицинский совет. 2014;(10):36-42. [Preobrazhenskaya IS, Gromova DO. Some aspects of the therapy of neurodegenerative dementia. *Meditsinskii sovet*. 2014;(10):36-42. (In Russ.).]
9. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste DV, editors. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2010. P. 157-72.
10. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*. 2007 Feb;28(2):272-83. Epub 2006 Feb 9.
11. Chan D, Fox NC, Scallan RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):433-42.
12. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Sep-Oct;22(5): 747-54.
13. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1188-96.
14. Scallan RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Apr 2;99(7):4703-7.
15. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82:239-59.
16. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
17. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
18. Whitwell JL. Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4):410-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830719d4.
19. Toyn JH, Rowley A, Matsuka Y, et al.

- γ -Secretase Pharmacology: What Pharmacology Will Work for Alzheimer's Disease? *Int J Alzheimers Dis.* 2013;2013:849128. doi: 10.1155/2013/849128. Epub 2013 Apr 18.
20. Kerchner GA, Boxer AL. Bapineuzumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Jul;10(7):1121-30. doi: 10.1517/14712598.2010.493872.
21. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Nov 13;7:1359-64. doi: 10.2147/DDDT.S53401. eCollection 2013.
22. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, et al; EU/US/CTAD Task Force Members. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):438-44. doi: 10.1016/j.jalz.2013.03.007.
23. Koenigsknecht-Talboo J, Meyer-Luehmann M, Parsadanian M, et al. Rapid microglial response around amyloid pathology after systemic anti-A β antibody administration in PDAPP mice. *J Neurosci.* 2008 Dec 24;28(52):14156-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4147-08.2008.
24. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol.* 2012 Feb;69(2):198-207. doi: 10.1001/archneurol.2011.1538. Epub 2011 Oct 10.
25. Senior K. Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurol.* 2002 Mar;1(1):3.
26. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med.* 2004 Oct;10(10):1055-63.
27. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):370-8.
28. Oertel W, Ross JS, Eggert K, et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S4-9.
29. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Jan;13(1):43-54.
30. Rockenstein E, Adame A, Mante M, et al. Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound cerebrolysin. *J Neural Transm (Vienna).* 2005 Feb;112(2):269-82. Epub 2004 Jul 7.
31. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, et al. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2006 May 15;83(7):1252-61.
32. Gauthier S, Proal J, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(5-6):332-47. doi: 10.1159/000377672. Epub 2015 Mar 26.
33. Wey ZH, He QB, Wang H, et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):629-34. Epub 2007 Feb 23.
34. Weiner MW. Commentary on «Diagnosis of Alzheimer's disease: two decades of progress.» Central role of technology in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2005 Oct;1(2):112-3.
35. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003 Mar;14(2):125-30.
36. Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;21(11):1086-97. doi: 10.1016/j.jagp.2013.02.018. Epub 2013 Jul 3.
37. Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med.* 2015 Jun-Oct;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003. Epub 2015 Jun 10.
38. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health.* 2013 Jan;46 Suppl 1:S22-7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S22. Epub 2013 Jan 30.
39. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, et al. Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Patients with Mild Cognitive Impairment Treated with Cholinesterase Inhibitors. 4th ed. John Wiley & Sons; 2007. P. 356-60.
40. Yates LA, Orrell M, Spector A, Orgeta V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2015 Feb 6;15:4. doi: 10.1186/s12877-015-0004-5.
41. Boripuntakul S, Kothan S, Methapatara P, et al. Short-Term Effects of Cognitive Training Program for Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment: a Pilot Study. 2nd ed. Taylor & Francis; 2012. P. 138-49.
42. van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, et al. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013 Jun;27(5):448-59. doi: 10.1177/1545968312471902. Epub 2013 Jan 31.
43. Belleville S, Bherer L. Biomarkers of cognitive training effects in aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep.* 2012 Apr 19;1(2):104-110. Print 2012 Jun.
44. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2010 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
45. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012 Oct 31;12:128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128.
46. Schmidt WJ, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061. Epub 2013 Apr 10.

Поступила 25.09.2016

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.

Мкртчян В.Р.¹, Брылев Л.В.^{1,2}, Шпак И.А.¹, Сергеев А.М.³

¹ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ГКБ им В.М. Буянова, Москва, Россия; ³Институт прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

¹115419, Москва, ул. Донская, 43; ²115516, Москва, ул. Бакинская, 26; ³119606, Москва, Проспект Вернадского, 84

Клинико-экономический анализ применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза

В статье представлен обзор современных данных о сравнительном фармакоэкономическом анализе применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза (РС) в европейских странах. Проведена фармакоэкономическая оценка использования перорального препарата первой линии диметилфумарата в сравнении с другим пероральным препаратом первой линии терифлуномидом в лечении РС в Российской Федерации (горизонт — 1 год) и с препаратами второй линии натализумабом и финголимодом. Показано, что среди пероральных препаратов первой линии диметилфумарат по показателю «затраты/эффективность» значительно превосходит терифлуномид, а также ненамного опережает препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), второй линии натализумаб и финголимод. По клинико-экономическим показателям диметилфумарат является препаратом выбора среди ПИТРС в лечении РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; фармакоэкономика; диметилфумарат; терифлуномид; финголимод; натализумаб.

Контакты: Виолетта Рафаэлевна Мкртчян; vr1958@gmail.com

Для ссылки: Мкртчян ВР, Брылев ЛВ, Шпак ИА, Сергеев АМ. Клинико-экономический анализ применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):98–103.

Use of dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Clinical and economic analysis

Mkrtychyan V.R.¹, Brylev L.V.^{1,2}, Shpak I.A.¹, Sergeev A.M.³

¹Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia; ³Institute of Applied Economic Researches, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

¹43, Donskaya St., Moscow 115419; ²26, Bakinskaya St., Moscow 115516; ³84, Vernadsky Prospect, Moscow 119606

The paper presents a review of an update on the comparative pharmacoeconomic analysis of using dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis (MS) in European countries. A pharmacoeconomic evaluation was made to study the use of first-line oral dimethyl fumarate versus another first-line oral teriflunomide in the treatment of MS in the Russian Federation (for 1 year) and second-line natalizumab and fingolimod. Among first-line oral drugs, dimethyl fumarate was shown to be superior to teriflunomide in a cost-effectiveness ratio and to be slightly ahead of the MS-modifying drugs (MSMDs) and the second-line drugs natalizumab and fingolimod. According to clinical and economic indicators, dimethyl fumarate is the drug of choice among other MSMDs in the treatment of MS.

Keywords: multiple sclerosis; pharmacoeconomics; dimethyl fumarate; teriflunomide; fingolimod; natalizumab.

Contact: Violetta Rafaelyevna Mkrtychyan; vr1958@gmail.com

For reference: Mkrtychyan VR, Brylev LV, Shpak IA, Sergeev AM. Use of dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Clinical and economic analysis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):98–103.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-98-103>

В последние три десятилетия наблюдается существенный прогресс в лечении больных рассеянным склерозом (РС). Наиболее эффективными при данном заболевании считаются лекарственные препараты (ЛП), влияющие на аутоиммунный процесс. С начала 90-х годов стали доступны препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). В последние годы увеличилось число новых ПИТРС, по-разному влияющих на отдельные механизмы становления аутоиммунного процесса.

Учитывая, как правило, молодой возраст и высокий уровень инвалидизации пациентов с РС [1], а также значи-

тельную стоимость диагностических и лечебных мероприятий, государство берет на себя существенную часть затрат, связанных с диагностикой и лечением РС, а также обеспечением жизни больных. Таким образом, как для государства, так и для самих пациентов и членов их семей экономические аспекты диагностики и лечения РС являются не менее значимыми, чем клинические, особенно это касается медикаментозной терапии.

До последних лет основу терапии заболевания составляли главным образом ПИТРС первой линии: интерферон

(ИФН) $\beta 1a$, ИФН $\beta 1b$ и глатирамера ацетат. Однако даже эти препараты являются весьма дорогостоящими. Появление высокоэффективных ЛП второй линии, таких как натализумаб (препарат моноклональных антител к молекулам интегринов) и финголимод (препарат, модулирующий рецепторы сфингозин-1-фосфата, блокирующий способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, вызывающий перераспределение лимфоцитов в организме, но не уменьшающий их общее количество), позволило значительно снизить частоту обострений и замедлить инвалидизацию больных. При этом проблема выбора ЛП для лечения РС из клинической все больше превращается в экономическую, так как стоимость ПИТРС второй линии значительно превышает таковую препаратов первой линии.

В последнее время появились новые пероральные формы ПИТРС первой линии, такие как диметилфумарат и терифлуноид. Механизм действия диметилфумарата при РС окончательно неясен. Диметилфумарат и его метаболит монометилфумарат активируют путь нуклеарного фактора Nrf2, участвующего в клеточном ответе на оксидативный стресс, и таким образом ингибируют провоспалительные цитокины и молекулы адгезии. Антиоксидантный потенциал ЛП, по-видимому, обусловлен двумя разными молекулярными путями с участием ядерного фактора Nrf2 и рецептора никотиновой кислоты [2].

Терифлуноид относится к иммуномодулирующим средствам с противовоспалительным действием: ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу — митохондриальный фермент, вовлеченный в синтез пиримидина. Механизм действия препарата при РС продолжает изучаться, но считается, что он снижает количество активных лимфоцитов в ЦНС [3].

В России не проводилось работ, посвященных фармакоэкономическому анализу этих двух препаратов и их сравнению с натализумабом и финголимодом. Цель нашего исследования — анализ современных данных о сравнительной клинико-экономической эффективности диметилфумарата в лечении РС; на основании этих данных выполнен фармакоэкономический анализ применения перорального препарата первой линии диметилфумарата в Российской Федерации в сравнении с другими новыми ПИТРС.

В 2011 г. Р. О'Коннор и соавт. [4] представили результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования терифлуноида в дозе 7 или 14 мг 1 раз в сутки в течение 108 нед у больных РС 18–55 лет ($n=1088$). Терифлуноид по сравнению с плацебо значительно уменьшал количество рецидивов, прогрессирование нетрудоспособности (в большей дозе) и признаки активности процесса, определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ),

В это же время (в 2011–2016 гг.) во Франции, Великобритании, Норвегии были официально опубликованы данные, в том числе и экспертные, рекомендующие включение диметилфумарата наряду с другими препаратами в лечение пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (PPPC).

В статье R.J. Fox и соавт. [5], подготовленной по результатам исследования CONFIRM, было показано, что диметилфумарат (в двух дозах) и глатирамера ацетат по сравнению с плацебо статистически значимо снижали частоту рецидивов и улучшали результаты лечения по нейрорадиологическим данным. В исследование включены данные 1417 пациентов с PPPC из 200 центров, расположенных в 28 странах, получавших либо плацебо перорально, либо диметилфумарат в дозе 240 мг 2 или 3 раза в сутки, либо подкожные ежедневные инъекции глатирамера ацетата в дозе 20 мг на протяжении 96 нед.

Полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований, посвященных оценке эффективности диметилфумарата, в частности исследования DEFINE, в котором терапия препаратом 2 и 3 раза в сутки приводила к снижению частоты рецидивов в течение года на 53 и 48% соответственно по сравнению с плацебо, а также снижала расчетную долю пациентов с рецидивом до 27 и 26% соответственно по сравнению с 46% в группе плацебо [6].

И хотя в исследовании DEFINE диметилфумарат в двух дозах статистически значимо влиял на прогрессирование функциональных нарушений, в исследовании CONFIRM статистически значимые изменения в прогрессировании функциональных нарушений не наблюдались ни при приеме диметилфумарата (в любой дозе), ни при приеме глатирамера ацетата. Предполагается, что на отличия результатов в этих исследованиях могла повлиять более низкая доля пациентов с прогрессированием функциональных нарушений в группе плацебо (17%) в исследовании CONFIRM, чем в исследовании DEFINE (27%).

В обоих исследованиях число очагов на T1- и T2-взвешенных изображениях и при МРТ с контрастированием по итогам 2 лет было значительно меньше в группе диметилфумарата, чем в группе плацебо.

Как в исследовании DEFINE, так и в исследовании CONFIRM пациенты, рандомизированные в группу диметилфумарата, имели достоверно более высокие показатели качества жизни, связанные со здоровьем, по сравнению с плацебо (по показателям визуальной аналоговой шкалы общего благополучия, физического компонента, а также субшкал 3 и 8 опросника SF-36).

Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима в группах диметилфумарата и плацебо в обоих исследованиях. Наиболее частыми побочными реакциями в группе диметилфумарата оказались покраснение кожных покровов, абдоминальная боль, тошнота и рвота. Большинство побочных реакций, зафиксированных в клинических исследованиях, имели легкую и среднюю степень тяжести, при этом их частота была максимальной в течение первого месяца терапии с последующей стойкой тенденцией к уменьшению. В исследовании DEFINE из-за побочных явлений прекратили лечение 16% больных, принимавших диметилфумарат, и 13% больных в группе плацебо, а в исследовании CONFIRM — соответственно 12 и 10%. Частота серьезных побочных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших диметилфумарат и плацебо (18% против 21% в исследовании DEFINE и 17% против 22% в исследовании CONFIRM).

В 2014 г. в Великобритании было опубликовано экспертное заключение Национального института улучшения качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence) [7], в котором диметилфумарат рекомендуется как вариант лечения пациентов с активным PPPC в случае, если у них нет высокой активности или быстро прогрессирующего PPPC. Следует подчеркнуть, что в докюме представлены показатели соотношения затрат и эффективности (инкрементальный показатель эффективности затрат — Incremental cost-effectiveness ratio, iCER) для диметилфумарата с авонексом, ребифом, бетафероном, глатимера ацетатом, финголимодом, натализумабом в виде соотношения «затра-

Таблица 1. *ОР прогрессирования инвалидизации при терапии ПИТРС по сравнению с плацебо [9]*

МНН, доза	ОР [95%ДИ]	Уровень доказательности
Первая линия терапии		
Диметилфумарат 240 мг 2 раза в сутки	0,65 [0,49–0,85]	Высокий
Терифлуномид 14 мг	0,73 [0,51–1,05]	Низкий
ИНФβ1а 22 мкг	0,84 [0,61–1,19]	Низкий
ИНФβ1b 250 мкг	0,72 [0,54–0,92]	Низкий
ИНФβ1а 44 мкг	0,77 [0,60–1,01]	Низкий
Глатирамера ацетат 20 мг	0,78 [0,63–0,96]	Низкий

Вторая линия терапии

Финголимод 0,5 мг	0,71 [0,55–0,9]	Высокий
Натализумаб 300 мг в/в 1 раз в 4 нед	0,59 [0,42–0,84]	Умеренный

Примечание. Здесь и в табл. 2: МНН – международное непатентованное наименование; в/в – внутривенное введение.

Таблица 2. *ОР ежегодных обострений при терапии ПИТРС по сравнению с плацебо [9]*

МНН, доза	ОР [95%ДИ]	Уровень доказательности
Первая линия терапии		
Диметилфумарат 240 мг 2 раза в сутки	0,50 [0,42–0,6]	Высокий
Терифлуномид 14 мг	0,67 [0,58–0,77]	Высокий
ИНФβ1а 22 мкг	0,69 [0,57–0,83]	Умеренный
ИНФβ1b 250 мкг	0,66 [0,57–0,76]	Умеренный
ИНФβ1а 44 мкг	0,64 [0,56–0,72]	Высокий
Глатирамера ацетат 20 мг	0,65 [0,59–0,73]	Высокий

Вторая линия терапии

Финголимод 0,5 мг	0,46 [0,39–0,54]	Высокий
Натализумаб 300 мг в/в 1 раз в 4 нед	0,30 [0,24–0,36]	Умеренный

ты/эффективность» на выигранный QALY. При этом во всех сравнениях диметилфумарат показал превосходство. В экспертном заключении представлены промежуточные результаты продолжающегося открытого продленного исследования диметилфумарата ENDORSE (n=1736), в котором показатели эффективности указывают на сохраняющийся эффект лечения через 4 года без ухудшения по критериям безопасности.

В 2014 г. во Франции было опубликовано мнение Комитета независимых экспертов [8], в котором признается дополнительная выгода доступности перорального патентованного ЛП диметилфумарата как изменяющего течение болезни при РС и одобряется его включение в список лекарств, оплачиваемых государственным медицинским страхованием и в список лекарств, одобренных для использования в больницах для лечения РППС.

Представленные результаты клинических исследований, а также клиничко-экономической оценки являются для ряда стран основой для принятия решений в области здравоохранения. Это касается, в частности, возмещения стоимости терапии заболеваний за счет средств государственного бюджета. Оценка медицинских технологий (ОМТ), или в более широком смысле – оценка технологий здравоохранения (Health Technology Assessment) – это междисциплинарный процесс, который обобщает информацию о медицинских, экономических, социальных и этических аспектах, связанных с применением технологий здравоохранения, на основе систематических открытых объективных и достоверных данных. Его цель заключается в предоставлении информации для разработки безопасных и эффективных политик в области здравоохранения, в центре внимания которых находятся пациент и достижение наилучших результатов лечения.

Наиболее актуальным по дате опубликования и, соответственно, представляющим наибольшую ценность по полноте обобщенных данных является отчет Института общественного здоровья Норвегии (февраль, 2016 г.) «Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения рассеянного склероза, – оценка медицинских технологий» [9]. Цель этого отчета – анализ клинической и экономической эффективности ПИТРС, применявшихся в Норвегии для лечения пациентов с РППС (диметилфумарат, терифлуномид, ИНФβ, пегилированный (ПЕГ) ИНФ, глатирамера ацетат, натализумаб, финголимод и алетмизумаб) на момент составления и публикации документа. В анализ включено 37 рандомизированных клинических исследований с общим числом пациентов 24 224. Уровень доказательности варьировал от очень низкого до высокого.

В табл. 1 приведены данные отчета об относительном риске (ОР) прогрессирования инвалидизации при терапии ПИТРС по сравнению с плацебо. Терапия диметилфумаратом 240 мг 2 раза в день позволяет снизить риск прогрессирования инвалидизации на 35% по сравнению с плацебо при высоком уровне доказательности (ОР прогрессирования инвалидизации – 0,65). Большей эффективностью в отношении этого показателя обладает только натализумаб, при терапии которым риск прогрессирования инвалидизации снижается на 41%, однако при умеренном уровне доказательности (ОР прогрессирования инвалидизации – 0,59). Этот показатель не достиг статистической значимости для терифлуномида и ИНФβ1а 22 и

44 мкг: 95% доверительный интервал (ДИ) пересекает единицу на шкале ОР.

По данным отчета, алемтузумаб 12 мг наиболее эффективно уменьшал количество ежегодных рецидивов (уровень доказательности для ЛП высокий). Однако на момент проведения исследования алемтузумаб не был зарегистрирован на территории Российской Федерации и далее в статье не обсуждается.

ОР ежегодных обострений при терапии ПИТРС по сравнению с плацебо, при исключении алемтузумаба, по данным отчета, приведен в табл. 2.

Терапия препаратами второй линии натализумабом и финголимодом приводила к максимальному снижению частоты ежегодных рецидивов (уровень доказательности умеренный и высокий соответственно). Среди препаратов первой линии терапии диметилфумарат являлся наиболее эффективным в отношении снижения среднегодовой частоты обострений, составляющей 50% по сравнению с плацебо (ОР ежегодных обострений — 0,5, уровень доказательности высокий), тогда как инъекционные ПИТРС и терифлуномид снижали частоту обострений на 31–36% (уровень доказательности умеренный и высокий).

В то же время из-за умеренной степени доказательности снижения ОР прогрессирования инвалидизации и ежегодных обострений для натализумаба экспертами было сделано заключение о том, что наиболее эффективными в отношении замедления прогрессирования инвалидизации и количества ежегодных рецидивов являются диметилфумарат 240 мг 2 раза в день и финголимод 0,5 мг внутрь.

ИНФβ1а 44 мкг и ПЭГИНФβ1а ассоциировались с более частым по сравнению с плацебо прекращением лечения вследствие НЯ. Рассмотренные методы лечения не влияли на показатели смертности (по сравнению с плацебо) [9].

Дизайн использованных в Норвежском отчете исследований не позволял провести отдельный анализ препаратов первой и второй линии терапии или сделать выводы относительно последовательного применения первой и второй линии терапии, поэтому анализ экономической эффективности отдельно первой и второй линии терапии не проводился.

В Норвегии имеющиеся доказательства клинической и клинико-экономической эффективности послужили основой для решения о 100% возмещении стоимости терапии диметилфумаратом в рамках национальной системы здравоохранения. В 26 странах стоимость диметилфумарата возмещается на государственном и (или) муниципальном уровнях, а также за счет бюджетов страховых систем. Это такие страны, как Австрия, Бельгия, Болгария, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Канада, Люксембург, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Португалия, США, Финляндия, Франция, Хорватия, Чехия, Швейцария Швеция, Шотландия (IHS market, 2016 г.).

Несмотря на качество и обоснованность представленных в отчетах результатов клинико-экономической оценки применения ПИТРС, принцип принятия решений с использованием фармакоэкономических данных не предполагает их экстраполяции на другие страны. Выборочный или сплошной перенос данных фармакоэкономического анализа, полученных в одной стране, на другие страны сопряжен с ошибочностью получаемых результатов. Это обусловлено множеством факторов: различиями в стоимости ЛП и структуре стоимости медицинских услуг и исследований в разных странах, а

также в критериях определения нетрудоспособности и, что особенно важно для РС, инвалидизации больных. Как правило, в разных странах различаются и стандарты медицинской помощи при одном и том же заболевании. Таким образом, принятие решений на основе фармакоэкономических данных должно базироваться на результатах фармакоэкономических исследований, выполненных именно в этой стране.

Нами проведен сравнительный ретроспективный фармакоэкономический анализ применения перорального препарата первой линии диметилфумарата в лечении РС с другим пероральным препаратом первой линии терифлуномидом и препаратами второй линии. Рассматривали следующие ЛП: диметилфумарат (текфидера) per os в дозе 120 мг 2 раза в день в первую неделю и 240 мг 2 раза в день в дальнейшем, терифлуномид (абаджио) per os в дозе 14 мг 1 раз в день, финголимод (несклер) per os 0,5 мг 1 раз в день, натализумаб (тизабри) 300 мг в/в 1 раз в 4 нед. Выбор генерика несклер в рамках МНН финголимод обусловлен, в том числе требованием постановления Правительства, регламентирующего правила формирования перечней ЛП для медицинского применения в Российской Федерации [10]. Целевая популяция анализа — взрослые пациенты с РРС.

Анализ включал расчет только прямых затрат:

- стоимость лечения основного заболевания ПИТРС;
- стоимость введения ПИТРС;
- стоимость врачебного наблюдения, лабораторной

диагностики и реабилитационных мероприятий в период ремиссии;

- стоимость врачебного наблюдения, лабораторной диагностики и реабилитационных мероприятий в период обострений (стационар);
- стоимость других препаратов в период ремиссии;
- стоимость других препаратов в период обострений.

Горизонт исследования составил 1 год. Все расчеты проводили на основании действующих государственных стандартов для лечения больных РС и цен государственных закупок на лекарственные средства на март 2016 г., расценок медицинских услуг по стандартам обязательного медицинского страхования (ОМС) в Москве на 2015 г. [11, 12].

Расчет стоимости (СТ) проводили по следующим формулам:

$$\text{СТ стационарного лечения} = \Sigma (\text{СТ медицинской услуги} \times \text{Кратность}) \times \text{Вероятность.}$$

$$\text{СТ амбулаторного лечения} = \Sigma (\text{СТ медицинской услуги} \times \text{Кратность}) \times \text{Вероятность.}$$

$$\text{СТ ЛП} = \Sigma \frac{\text{Цена упаковки} \times \text{СКД} \times \text{Вероятность применения}}{\text{Количество СКД в упаковке,}}$$

где СКД — средняя курсовая доза.

$$\text{Критерий эффективности} = \frac{\text{Частота обострений на плацебо} - \text{Частота обострений на ЛП}}{\text{Частота обострений на плацебо}}$$

$$\text{Показатель «затраты/эффективность»} = \frac{\text{Полная стоимость лечения}}{\text{Критерий эффективности}}$$

Таблица 3. *Затраты (в рублях) на пероральные препараты для лечения 1 пациента с РС в течение года*

ТН	Доза	Способ применения	Раз в неделю	Раз в 1 год	Количество доз в упаковке	Количество упаковок на 1 год	Цена производителя	Затраты на терапию на 1 год
Текфидера	120 мг 2 раза в день в 1-ю неделю	Перорально	14	14	14	1	7675,00	7675,00
Текфидера	240 мг 2 раза в день в дальнейшем	Перорально	14	714	56	13	61400,00	785042,86
Текфидера	Всего за год	Перорально	—	—	—	—	—	792717,86
Абаджио	14 мг 1 раз в день	Перорально	7	364	28	13	43358,00	565202,50

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ТН — торговое название.

Таблица 4. *Результаты анализа «затраты/эффективность» первой линии терапии ПИТРС для перорального применения (количество пациентов — 1, горизонт исследования — 1 год)*

ТН	Значение критерия эффективности	Затраты на терапию препаратом, руб.	Затраты в период ремиссии, руб.	Затраты в период обострений, руб.	Суммарные затраты, руб.	CER, руб.
Текфидера	0,50	792 717,86	157 759,93	15 146,57	965 624,36	19 312,49
Абаджио	0,33	565 202,50	156 171,20	20 296,41	741 670,11	22 474,85

Примечание. Здесь и в табл. 5: CER — соотношение «затраты/эффективность».

Таблица 5. *Результаты анализа «затраты/эффективность» при использовании диметилфумарата в сравнении с ПИТРС второй линии терапии (количество пациентов — 1, горизонт исследования — 1 год)*

МНН	ТН	Снижение ОР ежегодных обострений по сравнению с плацебо [9], %	Суммарные затраты, руб.	CER, руб.
Диметилфумарат	Текфидера	50	965 624,36	19 312,49
Финголимод	Несклер	54	1 073 229,21	19 874,62
Натализумаб	Тизабри	70	1 353 139,35	19 330,56

Затраты на пероральные препараты первой линии для лечения РС в течение года представлены в табл. 3.

Ввиду отсутствия требуемых прямых сравнительных исследований для расчетов использовали данные об эффективности терапии, приведенные в метаанализе отчета ОМТ Норвежского института общественного здравоохранения 2016 г. [9]. Критерием оценки эффективности служил показатель снижения ОР ежегодных обострений по сравнению с плацебо.

Показатели «затраты/эффективность» при лечении РС пероральными ПИТРС первой линии терапии приведены в табл. 4. Как следует из результатов, представленных в этой таблице, суммарные затраты на терапию диметилфумаратом на 1 больного превосходили таковые на лечение терифлуномидом. При этом благодаря более высокому значению критерия эффективности показатель «затраты/эффективность» был лучшим при лечении диметилфумаратом.

С учетом эффективности, превосходящей эффективность других препаратов первой линии ПИТРС, было проведено фармакоэкономическое сравнение диметилфумарата с ПИТРС второй линии. Результаты анализа «затраты/эффективность» приведены в табл. 5. Как видно из данных этой таблицы, суммарные затраты на лечение диметилфумаратом были меньше, чем на терапию ПИТРС второй линии. Показатель «затраты/эффективность» для диметилфумарата также был минимальным, хотя

разница между показателями для сравниваемых препаратов в данном случае была не столь существенной, как при сравнении с терифлуномидом.

Полученные результаты показывают, что в настоящее время в Российской Федерации при более низкой стоимости диметилфумарат даже превосходит препараты второй линии по показателю «затраты/эффективность».

Заключение

1. Среди пероральных препаратов первой линии в лечении РС диметилфумарат по показателю «затраты/эффективность» значительно превосходит терифлуномид.

2. По показателю «затраты/эффективность» диметилфумарат превосходит ПИТРС второй линии натализумаб и финголимод.

3. Диметилфумарат является препаратом выбора первой линии по клинико-экономическим показателям среди ПИТРС в лечении РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Завалишина ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishina IA, Boiko AN. Rasseyannyi skleroz [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
2. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Mar 2;12:339-50. doi: 10.2147/TCRM.S85099. eCollection 2016.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения терифлуноמיד. [Instructions for use of teriflunomide.]
4. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
5. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
6. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
7. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Published: 27 August 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320>
8. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 7 May 2014 TECFIDERA 120 mg, gastro-resistant hard capsule B/14 (CIP: 34009 274 978 8 9) TECFIDERA 240 mg, gastro-resistant hard capsule B/56 (CIP: 34009 274 979 4 0) Applicant: BIOGEN IDEC FRANCEHAS – Medical, Economic and Public Health Assessment Division, 24 P.
9. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, et al. Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment. Norwegian Institute of Public Health. <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/Medicines+used+for+Multiple+Sclerosis+A+Health+Technology+Assessment?vis=sammendrag>.
10. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [The decree of the RF Government dated 28.08.2014 No. 871 «On approval of Rules of forming of lists of medicinal preparations for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering of medical care»].
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1542н «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 24 December 2012 No. 1542n «Standard of primary health care in multiple sclerosis in remission»].
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме)» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 20 December 2012 № 1085n «On approval of the standard of specialized medical care at the first clinical manifestation of multiple sclerosis (clinically isolated syndrome)»].

Поступила 30.05.2016

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.

Уважаемые читатели!

В журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» №3 за 2016 г. допущена опечатка. В статье Хайруллина И.Х. и соавт. на с. 48 вместо ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России следует читать: ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Редакция приносит свои извинения авторам статьи.

Фролова В.И., Фофанова Ю.С.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

II Ежегодная межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016»

20 марта 2016 г. в Москве состоялась II Ежегодная межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016», участниками которой стали более 330 врачей из 19 городов и регионов России: психиатры, наркологи, психотерапевты, неврологи, терапевты, семейные врачи, кардиологи, гематологи, гастроэнтерологи, дерматологи, пластические хирурги, косметологи, стоматологи и др.

Ключевые слова: конференция; психосоматическая медицина.

Контакты: Вероника Игоревна Фролова; sar_2003@mail.ru

Для ссылки: Фролова В.И., Фофанова Ю.С. II Ежегодная межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):104–106.

Second Annual Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects-2016
Frolova V.I., Fofanova Yu.S.

Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

On March 20, 2016 Moscow hosted the Second Annual Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects-2016", which was attended by more than 330 physicians from 19 cities and regions of Russia: psychiatrists, narcologists, psychotherapists, neurologists, internists, family doctors, cardiologists, hematologists, gastroenterologists, dermatologists, plastic surgeons, beauticians, dentists etc.

Keywords: conference; psychosomatic medicine.

Contact: Veronica Igorevna Frolova; sar_2003@mail.ru

For reference: Frolova V.I., Fofanova Yu.S. *Second Annual Interuniversity Scientific and Practical Conference on Psychosomatic Medicine in Russia: Advances and Prospects-2016*. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):104–106.

20 марта 2016 г. в Москве состоялась II Ежегодная межвузовская научно-практическая конференция «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016». В конференции участвовали более 330 врачей из 19 городов и регионов России: психиатры, наркологи, психотерапевты, неврологи, терапевты, семейные врачи, кардиологи, гематологи, гастроэнтерологи, дерматологи, пластические хирурги, косметологи, стоматологи и др.

Предложено два определения психосоматических расстройств: «функциональные расстройства органов и систем, в происхождении и течении которых ведущая роль принадлежит воздействию психотравмирующих факторов (внутриличностному конфликту, стрессу, конфликту) и несовершенству механизмов антиципации (вероятностного прогнозирования) и психологической защиты (копинг-процесса)» (профессор В.Д. Менделевич); «психические расстройства, имитирующие, провоцирующие (способствующие формированию), сопровождающие или осложняющие соматические заболевания» (к.м.н. В.Э. Медведев).

Подчеркивая важную роль психической и соматической патологии в развитии психосоматических расстройств, к.м.н. В.Э. Медведев привел данные о высокой частоте психических расстройств в общей медицинской практике и на-

значения (до 37% пациентов) психотропных средств (антидепрессанты, анксиолитики) стационарным больным общего профиля, а также о значительных затратах на их лечение. В свою очередь соматическая патология увеличивает риск психического заболевания, депрессия вдвое чаще наблюдается у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, и втрое чаще — у пациентов с почечной недостаточностью, хроническим обструктивным заболеванием легких и сосудистой патологией мозга. К основным проблемам терапии психических расстройств в общей медицине докладчик отнес ошибки диагностики (гипо-, гипердиагностика), самолечение, попытки воздействия на отдельные соматические симптомы психических расстройств, недостаточное развитие психотерапевтической помощи, ограниченные возможности применения психотропных препаратов и неблагоприятный профиль безопасности некоторых лекарственных средств этой группы.

В качестве основного фактора развития психосоматических расстройств и трудности их терапии профессор В.Д. Менделевич выделил антиципацию, или «катастрофизацию», — чрезмерное преувеличение опасности тех или иных явлений, обращение к мыслям, явно завышающим разру-

шительную силу того, что было испытано. Это приводит к тяжелой дезадаптации и эмоциональному дистрессу. По мнению автора, при психосоматозах отмечается сочетание низкой способности к прогнозированию стрессовых ситуаций (антиципационная несостоятельность) со слабой выраженностью копинг-механизмов. В связи с этим при проведении психотерапии акцент в совладающем поведении должен смещаться на психологические защиты.

Последствиям «самолечения» психосоматических расстройств алкоголем было посвящено выступление профессора *Ю.П. Сиволана*. Среди факторов, predisposing к такому виду «терапии» он назвал особую психическую конституцию с гедонистическими установками и сниженной переносимостью алкоголя («аддиктивная личность»), наличие коморбидных расстройств (депрессия, тревога, расстройство личности), нарушение синтеза и нейротрансмиссии серотонина, изменение структуры и функции префронтальной коры и миндалина, а также активности системы гамма-аминомасляной кислоты и глутамата. Несмотря на серьезные последствия злоупотребления алкоголем, лечение проходят не более 10% пациентов, 75% больных не могут избавиться от этой зависимости. Терапия должна быть направлена на максимальное смягчение болезни (не исключая полное трезвости) с целью уменьшения вредных последствий неумеренного употребления алкоголя. Эффективно воздействие на kappa-опиоидные рецепторы наряду с ингибированием мю-опиоидных рецепторов.

Аспекты типологии и клинико-динамических характеристик ВИЧ-ассоциированных психических расстройств нашли отражение в сообщении профессора *Д.Ф. Хритинина* и доцента *В.В. Новикова*. Авторы представили «социальный портрет» больного с ВИЧ-ассоциированными психическими расстройствами: возраст от 21 года до 40 лет (89,3%), состоит в официальном (8,8%) или гражданском (11,6%) браке, не имеет детей (66,7%), воспринимает себя как «одинокое» (72%), не работает и не учится (63,6%), не имеет определенных занятий, увлечений (58,4%), получил среднее или среднее специальное образование (88,5%), имеет расстройства поведения в анамнезе (84,6%).

В докладе профессора *В.В. Марилова и соавт.* подробно описаны коморбидные с нервной анорексией психопатологические синдромы: астенический, ипохондрический, деперсонализационный, психоорганический, паранойяльный, дисморфобии — дисморфомании и др. Авторы подчеркнули опасность соматических осложнений при расстройствах пищевого поведения: электролитные нарушения, гипогликемия, повышение уровня печеночных ферментов, аритмия, уменьшение размеров сердца, гипотензия, невриты, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение уровня гонадотропинов, эстрогенов, тестостерона, эутиреоидный синдром, повышение концентрации кортизола, мышечные и костные нарушения (судороги, остеопения, эрозии эмали), расширение входа в желудок, тяжелый запор, уменьшение содержания липазы, лактозы, бактериальные инфекции.

Данные о психических расстройствах при заболеваниях системы крови представил д.м.н. *Д.Э. Выборных*. Наиболее частую угрозу здоровью больных несут соматогенные психозы, в частности делирий (61,9%), обострения шизо-

френии (5,9%), эндогенные психозы (32,2%). Наиболее статистически достоверными факторами риска соматогенных психозов являются заболевания, лечение которых требует применения цитостатиков и глюкокортикоидов — ГК (лимфосаркома, острый лейкоз, множественная миелома). Во время курсов полихимиотерапии, в которых применяются сочетание цитостатиков с ГК или только цитостатики, развиваются все типы соматогенных психозов, причем при сочетании этих препаратов психопатологические нарушения манифестируют чаще. Также обращает на себя внимание алкоголизм, на фоне которого часто развивается делирий и эндогенные психозы. При этом у пациентов, перенесших делирий, установлена более высокая частота алкоголизма в анамнезе (26,1%), чем при других типах соматогенных психозов (менее 2%).

Патологическим телесным ощущениям (ПТС) в практике стоматолога и челюстно-лицевого хирурга было посвящено сообщение доцента *В.И. Фроловой и соавт.* ПТС — неприятные, в том числе болезненные, ощущения, органическую причину которых не удается установить и свойства которых не могут быть объяснены выявленной органической патологией. ПТС отмечаются у 10% пациентов, обращающихся за помощью к стоматологам. Основные диагнозы, которые устанавливают пациентам с ПТС до обращения к психиатру: G50.1 — атипичная лицевая боль (атипичная невралгия) и атипичная одонтоалгия; K07.60 — синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена); G44.847 — синдром «пылающего рта»/синдром жжения полости рта/глоссалгия. ПТС страдают преимущественно женщины (до 80%) среднего возраста (39,5±14,7 года) после перенесенного стоматологического лечения. Для ПТС характерны неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие влияния на сон, четкой топической локализации, миграция и распространение на соседние анатомические области. Коллективом исследователей установлено, что ПТС реализуются в виде идиопатических алгий, конверсий, телесных иллюзий и сенестопатий, развивающихся в рамках гетерогенной психической патологии (аффективные и тревожные расстройства, расстройства личности, шизофрения). Авторами разработана и внедрена методика эффективной психофармакотерапии ПТС с использованием психотропных средств всех классов.

Особое внимание было уделено обсуждению проблемы диагностики и терапии депрессивных расстройств в общей медицине. Профессор *Л.В. Ромасенко* напомнила об основных механизмах влияния депрессии на течение соматических заболеваний: как патофизиологических (активация свертывающей системы крови, адренергической системы и воспалительных механизмов, нарушение регуляции просвета сосудов), так и поведенческих (снижение приверженности лечению, соблюдению мер вторичной профилактики, реабилитационного потенциала).

Профессор *Л.Н. Горобец* привела данные о высокой распространенности депрессии при эндокринной патологии: сахарном диабете (СД) 2-го типа (62,4%), аутоиммунном тиреоидите (47,9–89,5%), метаболическом синдроме (61,5%), в послеродовом периоде (13–22%). Отмечено, что риск развития депрессии при СД в 3 раза выше, чем в популяции (5–10%). При эндемическом зобе (гипотиреоз) в 87,5% случаев формируются депрессия, ангедония, нару-

шение внимания. Взаимосвязь эндокринных и депрессивных расстройств становится вполне объяснимой, если проанализировать современную модель патогенеза депрессии, которая основывается на особенностях функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатико-адреналовой, иммунной и некоторых других систем. При этом нейроэндокринная составляющая стресса, являющегося пусковым звеном депрессии, регулируется именно этими системами. Стресс сопровождается выбросом кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) из гипоталамуса. КРФ, воздействуя на одноименные рецепторы передней доли гипофиза, стимулирует выброс адренотропного гормона, который в свою очередь стимулирует высвобождение ГК (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. Гиперреактивность этих систем сопровождается иммунными нарушениями, активацией тромбоцитарного звена гемостаза, дисфункцией эндотелия с повышенной продукцией вазоконстрикторов и развитием дислипидемии. Очевидно, что высокая распространенность и коморбидность депрессии у больных с эндокринной патологией обуславливает необходимость более углубленного сотрудничества между эндокринологами и психиатрами с целью оказания адекватной помощи больным с указанными расстройствами для улучшения качества жизни и социального функционирования.

Профессор Г.Э. Мазо рассказала о проблеме депрессии у женщин в период менопаузального перехода. Риск развития депрессии у женщин в перименопаузальный период в 2–14 раз выше по сравнению с таковым в репродуктивном возрасте. Риск манифестации депрессивного расстройства в период менопаузального перехода составляет 15,8%, при рекуррентном депрессивном расстройстве – 57%, при биполярном расстройстве – 68%. Обычно такие депрессии развиваются в возрасте 45–55 лет на фоне проблем, связанных с изменением роли в семье, социального функционирования, материального статуса, появления соматических заболеваний и специфических гормональных изменений, которые могут играть роль в патофизиологических механизмах формирования патологии и требуют специфических терапевтических подходов. Клиническая картина депрессии инволюционного периода характеризуется тяжестью симптомов, высоким уровнем тревоги, множественными соматовегетативными проявлениями и ипохондрией. У 75% женщин, обращающихся за помощью в период менопаузы, основными жалобами являются нарушения сна, раздражительность, снижение и резкие смены настроения со специфическим синдром «on-off», который определяет резкое начало и столь же резкое окончание выраженных приступов тревоги и тоски. Депрессии в перименопаузальном периоде представляют собой гетерогенную группу, в которую входят как обострения аффективного расстройства (рекуррентного или биполярного), так и впервые манифестирующая депрессия. Эти состояния

имеют различные патофизиологические механизмы формирования и нуждаются в различной терапии.

Возможности использования биологической обратной связи (БОС) для лечения мигрени описали к.м.н. О.Р. Добрушина и к.п.н. Г.А. Арина. По данным литературы, у 54% пациентов, получавших терапию БОС, отмечается полная редукция приступов головной боли, у 39% – снижение их частоты более чем на 50%. Сходные результаты получены при проведении клинического исследования, в котором БОС по инфранизким частотам в межполушарном отведении приводила к уменьшению частоты мигренозных приступов.

Оптимальные формы курации и реабилитации пациентов с психосоматической патологией обязательно включают в себя психотерапию. Варианты терапевтического альянса представил профессор И.В. Белокрылов. Среди «плохих» вариантов он выделил следующие: а) в целом негативная мотивация к психотерапии; ориентация на исцеление, но без столкновения с болезненными аффектами и переживаниями, по отношению к которым заболевание выступает как средство защиты; запрос на мероприятия, непосредственно блокирующие болезненные сенсации; противоречие между мотивацией к лечению и психотерапии; опасение пациента, что обсуждение его проблем может принести вред, сделает его неспособным «бороться с болезнью»; б) мотивация к психотерапии не связана с избавлением от симптомов; понимание пациентом психотерапии как возможности заинтересованного отношения к его жизни и проблемам, возможность выражения своих чувств и лучшего понимания своих желаний; восприятие избавления от психосоматических симптомов как отсутствие подлинного интереса к его личности и страданиям; в) ориентация на психотерапию как на еще одно лекарство; охотное выполнение внешних требований психотерапевтической работы (самораскрытие, обсуждение, выполнение упражнений и т. д.), но сохранение позиции внешнего, невовлеченного наблюдателя; отсутствие истинной психотерапевтической мотивации. Хорошим вариантом психотерапевтического альянса автор предлагает считать способность пациента рефлексировать ассоциации и чувства, связанные с телесными сенсациями, подвергать свои выводы сомнениям и перепроверкам, анализировать свои телесные страдания в символически-образных категориях, находить их связь с негативными интрапсихическими факторами; нарастающую мотивацию к психотерапии.

Блестящее, по оценкам слушателей, сообщение д.м.н. Л.Д. Фирсовой было посвящено 10-летнему опыту работы психотерапевта с больными гастроэнтерологического профиля.

Конференция завершилась обсуждением докладов, обменом мнениями, ответами на вопросы. Ее участники выразили надежду на продолжение подобных встреч с ведущими специалистами в области психосоматической медицины и отметили большую научную и практическую ценность представленных материалов.

Поступила 1.06.2016

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.