

РАЗДЕЛ 7
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
И ФАРМАКОТЕРАПИИ

ГЛАВА 7.1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

М.Н. Захарова, Л.Ш. Аскарлова, И.С. Бакулин,
М.Е. Журавлева, И.В. Закройщикова, Ю.Е. Коржова,
И.А. Кочергин, Н.В. Полехина, О.В. Трифонова

6-е неврологическое отделение
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) является не только важной медицинской, но и социальной проблемой, что связано с молодым возрастом (20–30 лет) и постепенно нарастающей инвалидизацией больных. В настоящее время в мире насчитывается более 2,5 миллионов пациентов, страдающих РС. В связи с этим проводится активное изучение этиологии и патогенеза РС, а также разрабатываются новые подходы к терапии данного заболевания.

1990-е годы отмечены большими успехами в терапии обострений РС, достигнутыми благодаря внедрению в клиническую практику внутривенного введения метилпреднизолона, который заменил использование пероральных глюкокортикостероидов и АКТГ. В 2011 году после ряда мультидисциплинарных исследований было показано, что в случае кортикостероидной резистентности плазмаферез является методом выбора для купирования тяжелых обострений. В последние годы разрабатываются методы избирательной иммуносорбции в сочетании с плазмаферезом (Doshi A. et al., 2016).

Существенным прорывом в терапии рассеянного склероза является применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). К первым препаратам из этой группы относятся бета-интерфероны и глатирамера ацетат. Более 20 лет опыта использования этих препаратов подтвердили их клиническую эффективность в виде снижения частоты обострений (на 30%) и уменьшения степени инвалидизации. «Золотым стандартом» оценки эффективности ПИТРС стала МРТ-диагностика.

В настоящее время одобрено еще 6 новых ПИТРС, в том числе и таблетированные препараты (таб. 1). Они могут быть условно разделены на нескольких линий: первой (интерферон-бета-1a, интерферон-бета-1b, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат), второй (натализумаб, финголимод), третьей (митоксантрон, циклофосфамид), четвертой (алемтазумаб) (Коржова Ю.Е. и др., 2016). На стадии клинических испытаний находится целый ряд ПИТРС: ритуксимаб, даклизумаб, окрелизумаб, офатумумаб, трансплантация костного клеток мозга (Wingerchuk D.M., 2016).

Таблица 1. Препараты ПИТРС

	Нагализумаб	Финголимод	Терифлуноמיד	Диметилфумарат	Алемтузумаб
Доза	300 мг	0,5 мг	7/14 мг	240 мг	12 мг
Способ приема	в/в	внутри	внутри	внутри	в/в
Частота	каждые 4 недели	ежедневно	ежедневно	дважды в день	1 раз в год
Количество обострений					
Относительный риск	68%	54%	31% (обе дозировки)	51-53%	55% (naive), 49% (treated)
Абсолютный риск	0,50	0,18	0,37 (обе дозировки)	0,17	0,21 (naive), 0,26 (treated)
NNT	2	5	6	5	5 (naive), 4 (treated)
Инвалидизация					
Относительный риск	42%	30%	NS (7 мг), 26% (14 мг)	38%	NS (naive), 42% (treated)
Абсолютный риск	0,120	0,064	NS (7 мг), 0,071 (14 мг)	0,110	NS (naive), 0,084 (treated)
NNT	8	14	NA (7 мг), 14 (14 мг)	9	NA (naive), 12 (treated)

В Российской Федерации для организации медицинской помощи пациентам с РС созданы региональные центры и ведется федеральный регистр больных этим заболеванием, для обеспечения потребностей в ПИТРС реализуется федеральная программа «Семь нозологий».

Тем не менее, данные, накопленные за годы применения ПИТРС, свидетельствуют, что эти препараты неэффективны у определенной категории пациентов. Так, например, у 74% больных сохраняются обострения в течение 2 лет после начала терапии, у 21% пациентов наблюдалось прогрессирование инвалидизации (более 1 балла по шкале EDSS), а у 25% имелись признаки активности заболевания по данным МРТ течение 1 года (Signori A., 2016).

Довольно низкая эффективность ПИТРС 1 линии ставят перед исследователями следующие вопросы.

1. Как проводить переключение внутри ПИТРС первой линии?
2. Когда переключать на препараты второй и третьей линии?
3. Насколько рано начинать ПИТРС при РС?
4. Когда необходимо использовать индукционную терапию препаратами третьей и четвертой линии?
5. Как избежать таких тяжелых осложнений, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, герпетический энцефалит, различные аутоиммунные заболевания (синдром Гудпасчера, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопеническая пурпура)?

Одним из принципов назначения ПИТРС является ее раннее начало. В настоящее время при так называемом клинически изолированном синдроме одобрены 3 препарата: глатирамера ацетат, интерферон-бета-1a в/м, терифлуноמיד (таб. 2) (Kennedy P., 2013).

Таблица 2. ПИТРС 1 линии, разрешенные к использованию при клинически изолированном синдроме

Препарат	Снижение риска перехода в РС в течение 3 лет	Уменьшение частоты обострений
Интерферон-бета BENEFIT	37%	30%
CHAMPS	44%	
Глатирамера ацетат PRECISE	45%	
Терифлуноמיד TOPIC	43%	

В то же время необходимо помнить, что случайно выявленные МР-очаги (радиологически изолированный синдром) не являются показанием для начала терапии ПИТРС. Появление у больных с достоверным диагнозом РС нового очага без каких-либо клинических признаков не является основанием для проведения активной терапии глюкокортикостероидами.

Особое внимание необходимо уделять больным, имеющим неблагоприятные прогностические признаки с самого начала заболевания.

- Клинические (мужской пол, возраст более 40 лет, полисимптомный дебют, двигательные и мозжечковые нарушения, неполное восстановление после обострения, короткий период ремиссии после первого обострения, более 4 обострений в первые два года после дебюта заболевания).
- Данные МРТ (значительный объем поражения в режиме T1, наличие постоянной активности – увеличение количества очагов в режиме T2)

и очагов, накапливающих контрастное вещество, атрофия головного мозга, очаги в спинном мозге).

- Лабораторные (наличие олигоклональных комплексов в спинномозговой жидкости, увеличение числа лимфоцитов, маркеры нейродегенерации – белок 14-3-3, tau, тяжелые и легкие цепи нейрофиламентов).

Именно таким пациентам показано проведение терапии ПИТРС второй линии.

В настоящее время наиболее удобной шкалой для оценки ответа на ПИТРС является модифицированная шкала Rio (таб. 3) (Hyun J.W. et al., 2015).

Таблица 3. Модифицированная шкала Rio

	Баллы	Критерий
МРТ	0	≤ 4 новых очага
	1	> 4 новых очагов
Обострения	0	нет обострений
	1	1 обострение
	2	≥ 2 обострений

Примечание: 0 – 1 балла – оптимальный ответ, 2 – 3 балла – субоптимальный ответ

Показаниями для смены ПИТРС являются:

1. Побочные реакции и стойкие отклонения от нормы в результатах лабораторных исследований;
2. Наличие специфических антител:
 - a. нейтрализующие антитела (интерфероны, натализумаб),
 - b. антитела к JC вирусу;
3. Отсутствие эффективности по данным:
 - a. клинического обследования,
 - b. МРТ;
4. Желание пациентов.

Советом экспертов Всероссийского общества неврологов и Исполкомом Российского комитета исследователей рассеянного склероза разработаны клинические рекомендации по переключению пациентов с первой линии ПИТРС на вторую (РОКИРС Совет экспертов, 2016).

Важно знать о необходимости периодов элиминации ПИТРС перед назначением новых препаратов с целью уменьшения частоты развития побочных реакций и осложнений (таб. 4).

Таблица 4. Периоды элиминации ПИТРС

Препарат	Период элиминации
Интерфероны	2 недели
Платирамера ацетат	2 недели
Терифлуноид	8–24 месяца; быстрое выведение (11 дней) – холестерамин, активированный уголь
Диметилфумарат	24 часа
Натализумаб	3–6 месяцев; быстрое выведение – плазмаферез
Финголимод	3 – 6 месяцев
Алемтазумаб	Период элиминации неизвестен В-лимфоциты – 3–8 месяцев Т-лимфоциты – 1–6 лет

За последние 10 лет изменились представления о патогенезе рассеянного склероза, что позволяет искать новые терапевтически мишени.

Во-первых, при РС выявлены различные паттерны кортикальной демиелинизации и в настоящее время заболевание рассматривается не только как поражение белого, но и серого вещества ЦНС. При этом ключевая роль отводится не активированным Т-клеткам, а макрофагам и микроглии.

Во-вторых, значительно расширились представления о роли В-лимфоцитов в патогенезе РС, доказана их роль не только в продукции антител, но и в способности презентации антигенов, формированию фолликулоподобных образований в менингеальных оболочках и персистенции хронического воспаления в паренхиме мозга (Завалишин И.А. и др., 2000). Особая роль В-лимфоцитам в настоящее время отводится в формировании вторично-прогрессирующего течения РС.

В-третьих, изменились представления о субпопуляциях самих Т-клеток, где наиболее вероятным механизмом является дисбаланс между Т-регуляторными и Т-эффекторными клетками, в первую очередь между Treg и Th17 (Chackelevicius S.M., 2016).

Новым этапом исследования РС стало изучение различных факторов транскрипции, участвующих в реализации терапевтических эффектов того или иного препарата. Это относится как к известным факторам при терапии интерфероном-бета, так и к мало изученным при терапии диметилфумаратом (Sherbet G.V., 2016).

В последние годы особое внимание уделяется эпигенетическим исследованиям, которые позволяют связать в единое целое как внешние факторы (регион проживания, инфекции, инсоляция), так и генетические факторы риска.

При исследовании роли эпигенетических модификаций в патогенезе РС выявлено повышение уровня метилирования гена фактора транскрипции SHP-1, гипометилирование промоторов пептидиларгинин деиминазы 2 (PAD2), которое приводит к увеличению активности этого фермента и избыточному цитруллинированию общего белка миелина (Calabrese R. et al., 2012), изменение экспрессии микро-РНК в мозге и биологических жидкостях больных в зависимости от клинических особенностей течения заболевания, активация эндогенных ретровирусов в мозге больных РС (Захарова М.Н. и др., 2015).

Большое внимание исследователей привлекает проблема человеческих эндогенных ретровирусов (HERV, от англ. human endogenous retroviruses) и их роль в норме и при развитии различных заболеваний (Захарова М.Н. и др., 2015; Suntsova M. et al., 2015; van Horssen J. et al., 2016). Ретровирусы являются уникальным семейством РНК-содержащих вирусов, которые в процессе эволюции приобрели способность синтезировать ДНК с помощью фермента обратной транскриптазы и встраивать свой геном в геном клетки-хозяина. При инфицировании зародышевых клеток возможно наследование вирусных генов. В настоящее время считается, что не менее 9–10% генома человека представлено генами ретровирусов. Со временем вследствие накопления мутаций в генах HERV они утратили способность синтезировать зрелые инфекционные частицы. Однако, часть эндогенных ретровирусов сохранила способность к транспозиции, экспрессии некоторых белков и образованию вирионов, при этом считается, что гены HERVs могут иметь большое значение в функционировании человеческого генома посредством изменения структуры и функции других генов, появления новых регуляторных элементов, а также за счёт собственно синтеза вирусных белков (Douville R.N. et al., 2014).

В последние годы активно изучается роль HERVs в развитии разнообразных заболеваний человека, таких как онкологические заболевания, некоторые психические расстройства (например, шизофрения), аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания. В экспериментальных условиях на различных клеточных культурах выявлено, что в качестве факторов активации HERVs могут выступать различные инфекционные агенты, а также химические и физические факторы окружающей среды, что может представлять значительный интерес в отношении изучения этиологии мультифакториальных заболеваний человека (Emmer A. et al., 2014).

Предложено несколько потенциальных механизмов участия HERVs в развитии различных заболеваний. Так, HERVs могут выступать в качестве мобильных переносчиков транскрипционных регуляторных элементов, влияя на экспрессию разнообразных генов, прежде всего молодых в эволюционном плане, таких как гены системы HLA. Кроме того, экспрессия белков HERVs может приводить к нарушению иммунной толерантности, изменению экспрессии онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста, синтезу белков

с изменённой структурой, что может объяснять участие HERVs в патогенезе аутоиммунных, онкологических и нейродегенеративных заболеваний соответственно (Suntsova M. et al., 2015; Garazha A. et al., 2015; Balada E. et al., 2010).

В 1989 г. H.Perron и соавт. выделили из лептоменингеальных клеток больных с РС так называемые РС-ассоциированные ретровирусы (MSRV, от англ. multiple sclerosis retroviruses). В последующих исследованиях было установлено, что MSRV является химерной формой HERV-M и ERV-9 и относится к новому семейству HERV-W. Были получены данные о способности MSRV к репликации и формированию вирусных частиц. В последующем из нервной системы пациентов с РС были выделены антигены и других HERVs, в частности, HERV H/F. Показано, что количество частиц и копий РНК эндогенных ретровирусов этих семейств повышается у больных РС по сравнению со здоровыми добровольцами (Emmer A. et al., 2014; Hon G.M. et al., 2013).

В нескольких исследованиях показано, что детектируемые уровни MSRV в сыворотке крови выявляются у 50–100% пациентов с РС, но также обнаруживаются в 6% в норме и у пациентов с некоторыми другими неврологическими и аутоиммунными заболеваниями и биполярным расстройством. Важно отметить, что увеличение числа копий MSRV в сыворотке крови и увеличение экспрессии MSRV в ткани мозга ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом (Nissen K.K. et al., 2013; Laska M.J. et al., 2013; Dolei A. et al., 2014).

В настоящее время установлено, что экспрессия MSRV может индуцироваться провоспалительными факторами и некоторыми инфекционными агентами (например, герпесвирусами 6-го типа), а белки MSRV, в свою очередь, также могут обладать провоспалительными свойствами. Так, число копий MSRV снижается у пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию (Saresella M. et al., 2009; Rolland A. et al., 2009). Предполагается, что с экспрессией генов MSRV может быть связано образование глиотоксина, приводящего к гибели глиальных клеток, что подтверждает провоспалительные свойства продуктов генов MSRV и их участие в повреждении нервной системы при РС. Кроме того, хорошо известная связь развития РС и его обострений с инсоляцией и герпесвирусными инфекциями может быть связана с активацией под действием этих факторов MSRV (Emmer A. et al., 2014).

Патогенность вирусных частиц MSRV была оценена в экспериментальных условиях на мышах с иммунодефицитом, которым прививали лимфоциты человека и перитонеально вводились вирионы MSRV. У животных отмечено развитие церебральных геморрагий, и они погибали через 5–10 дней после инфекции. Выявлена циркуляция РНК MSRV в крови мышей, а также повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора β в селезенке. Результаты этого исследования показали, что вирионы MSRV, выделенные от пациентов с РС, могут обладать потенциальными иммунопатогенетическими свойствами, опосредованными Т-клетками. Патогенные свойства MSRV так-

же могут быть связаны с индукцией ответа врожденной иммунной системы через активацию TLR (от англ. toll-like receptor) (Nissen K.K. et al., 2013).

Также предполагается, что некоторые белки – продукты экспрессии генов HERVs могут играть роль суперантигенов и вызывать клональную продукцию Т-лимфоцитов. Показано, что один из доменов MSRВ (Su домен) может являться агонистом TLR, нарушая их роль в регуляции иммунных реакций, а сам белок MSRВ-Env является индуктором созревания дендритных клеток и Th1-лимфоцитов. Кроме того, под действием MSRВ-Env наблюдается активация TLR-4, что приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов, свободнорадикальных элементов, ингибированию дифференцировки олигодендроцитов и нарушению ремиелинизации. У больных с РС MSRВ-Env экспрессируется в макрофагах, а также очагах демиелинизации (Balada E. et al., 2010).

Открытие важной роли HERVs, в частности MSRВ, в этиологии и патогенезе РС способствовало созданию новых мишеней для таргетной этиотропной терапии этого заболевания. Препарат моноклональных антител GNBAC1 является гомогенизированным рекомбинантным антителом, селективно связывающимся с эпитопом Su домена MSRВ-Env протеина. Основным механизмом действия препарата связан с предотвращением взаимодействия MSRВ-Env с TLR-4 иммунокомпетентных клеток. В экспериментальных условиях показано, что введение GNBAC1 ингибирует воспалительные реакции и оказывает протективный эффект на предшественники олигодендроцитов (Curtin F. et al., 2015).

К настоящему времени опубликованы результаты исследований препарата GNBAC1 I и II фазы на здоровых добровольцах и пациентах с прогрессирующими формами РС, в которых продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата (Curtin F. et al., 2015; Perron H. et al., 2015; Derfuss T. et al., 2015).

Таким образом, изучение роли HERVs в этиологии и патогенезе РС может способствовать развитию совершенно нового направления этиотропной терапии этого заболевания.

В настоящее время РС считается мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Среди последних большое внимание исследователей в настоящее время привлекает витамин D.

Витамин D является жирорастворимым витамином. Наибольшее значение имеют две его формы: витамин D2 растительного и витамин D3 животного происхождения (Derakhshandi H. et al., 2013). Основное количество витамина D образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения, которое обеспечивает фотолиз 7-дегидрохолестерина в превитамин D3, изомеризующийся в холекальциферол – витамин D3. В печени холекальциферол гидроксилируется до 25-гидроксивитамина D3 (кальцидиол), который в последующем подвергается дополнительному гидроксированию в почках до 1,25-дигидроксивитамина D3 (кальцитриол) – наиболее биологически ак-

тивной формы витамина D. Рецепторы витамина D (кальцитриола) широко представлены во многих тканях организма. Связывание витамина D с рецепторами приводит к образованию гетеродимерного комплекса, который связывается с VDRE (vitamin D response elements) и модулирует экспрессию различных генов. Кроме того, витамин D имеет многочисленные, так называемые негеномные эффекты (Christakos S. et al., 2016).

В настоящее время в большом количестве экспериментальных исследований убедительно показано наличие у витамина D иммуномодулирующих свойств (Cantorna M.T. et al., 2015). В условиях *in vitro* показано, что добавление 1,25-дигидроксивитамина D3 (1,25-(OH)₂-D3) ингибирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и молекул костимуляции на антигенпрезентирующих клетках. Кроме того, 1,25-(OH)₂-D3 оказывает иммуномодулирующее действие путем ингибирования продукции цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1) и увеличения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2), которые обладают иммунорегуляторными свойствами. Также показана способность 1,25-(OH)₂-D3 ингибировать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов. В нескольких работах выявлено, что 1,25-(OH)₂-D3 обладает также нейропротективными свойствами, увеличивая синтез нейротрофических факторов и Ca²⁺-связывающих белков, а также влияя на проницаемость потенциалзависимых кальциевых каналов (Matias-Guiu J. et al., 2016).

Оптимальный уровень витамина D, определяемый на основании измерения концентрации 25-гидроксивитамина D3, в популяциях стран с умеренным климатом в настоящее время определяется на уровне выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), снижение концентрации ниже этого уровня определяется как гиповитаминоз D. При снижении концентрации 25-гидроксивитамина D3 менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) диагностируется D-витаминная недостаточность, а меньше 10 нг/мл (25 нмоль/л) – дефицит витамина D (Matias-Guiu J., 2016). Во многих популяционных исследованиях показано, что у большинства населения стран с умеренным и северным климатом уровень витамина D недостаточен (Zhang R. et al., 2010).

В проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что снижение концентрации витамина D приводит, с одной стороны, к увеличению риска развития РС, а с другой стороны, является предиктором более тяжелого течения заболевания и развития прогрессирующих форм (Ascherio A. et al., 2016; Olsson T. et al., 2010; Mpandzou G. et al., 2016). Именно недостаток витамина D может являться объяснением хорошо известного феномена увеличения заболеваемости РС с увеличением географической широты проживания («градиент широты»), а также более высокого риска заболеть у лиц, родившихся в весенние месяцы (Alharbi F.M., 2015). В крупном перспективном исследовании с дизайном «случай-контроль» проводилось изучение влияния концентрации витамина D в сыворот-

ке на риск развития РС у 7 млн американских военнослужащих, у которых брались образцы крови до развития заболевания. При перспективном анализе данной когорты было выявлено, что каждое увеличение концентрации витамина D на 50 нмоль/л ассоциировано со снижением риска РС на 41%. В другом исследовании с дизайном «случай-контроль» показано, что у лиц с содержанием витамина D больше 75 нмоль/л риск развития РС на 61% меньше, чем при концентрации менее 75 нмоль/л (Munger K.L. et al., 2006). Показано также снижение риска развития РС на 41% у женщин, употреблявших добавки с витамином D (более 400 МЕ/сутки), а также у лиц, чьи матери во время беременности употребляли большое количество молока и пищевые добавки с витамином D (Salzer J. et al., 2012).

Снижение концентрации витамина D у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией показано в нескольких исследованиях, при этом более высокое содержание витамина D ассоциировано с меньшей частотой обострений и более медленным нарастанием инвалидизации по шкале EDSS (Ascherio A., 2016; Alharbi F.M., 2015). В недавно опубликованном исследовании показано, что пациенты с содержанием витамина D более 50 нмоль/л имеют в 2,78 раз больше шансов иметь EDSS менее 4 баллов (Thouvenot E. et al., 2015). В другой работе при проспективном наблюдении пациентов с клинически изолированным синдромом показано, что увеличение содержания витамина D на 50 нмоль/л в среднем ассоциировано со снижением количества новых очагов и обострений на 57% в течение периода наблюдения (12–60 месяцев), а также является предиктором более низкого балла по EDSS в течение 4 лет (Ascherio A. et al., 2016). Кроме того, показано, что низкий уровень витамина D в дебюте заболевания является предиктором ранней трансформации заболевания во вторично-прогрессирующее течение (Muris A.H. et al., 2016). У пациентов, получающих терапию препаратами интерферона-бета, средний уровень витамина D статистически значимо отрицательно коррелирует с количеством новых активных очагов, при этом минимальное количество новых очагов выявлено у пациентов с концентрацией витамина D более 100 нмоль/л. В то же время, по данным цитируемой работы, не выявлено связи между содержанием витамина D и количеством обострений, баллом по EDSS и объемом мозга при динамическом наблюдении (Fitzgerald K.C. et al., 2015).

Несмотря на очевидные доказательства иммуномодулирующих свойств витамина D, до настоящего времени остается окончательно не ясным, оказывает ли положительный эффект назначение препаратов этого витамина при РС. В исследовании, проведенном в Финляндии, выявлено, что назначение витамина D пациентам с ремиттирующим РС, получающим препараты интерферона-бета, приводит к статистически значимому уменьшению количества очагов в режиме T1 и уменьшению нарастания инвалидизации без значимого влияния на частоту обострений (Soilu-Hanninen M. et al., 2012). Интересные

результаты также получены в исследовании, проведенном H.Derakhshandi и соавт. (2013). В этой работе пациенты с оптическим невритом и низким уровнем витамина D (менее 20 нг/мл) были рандомизированы в группы активной терапии (50000 МЕ витамина D3 1 раз в месяц в течение года) и плацебо. Показано, что такая терапия приводит к снижению риска конверсии оптического неврита в РС на 68% в течение года, а также приводит к статистически значимому уменьшению количества новых Gd⁺-очагов в режиме T2 и количеству очагов в режиме T1 (Derakhshandi H. et al., 2013). Тем не менее, в других исследованиях не выявлено влияния терапии витамином D на клинические и радиологические признаки активности заболевания, несмотря на статистически значимое увеличение концентрации этого витамина в сыворотке крови (Mosayebi G. et al., 2011; Shaygannejad V. et al., 2012; Burton J.M. et al., 2010). Так, в исследовании G.Mosayebi и соавт. (2011) показано, что назначение витамина D3 в дозировке 300 МЕ 1 раз в месяц в течение 6 месяцев не влияет на количество новых Gd⁺-очагов в режиме T2 и клиническую активность заболевания (Mosayebi G. et al., 2011). Важно отметить, что все указанные исследования были небольшими с включением менее 70 пациентов.

Таким образом, до настоящего времени отсутствуют общепринятые рекомендации относительно необходимости назначения препаратов витамина D пациентам с РС и влияния такой терапии на течение заболевания. Одной из причин неудач клинических исследований может быть тот факт, что иммуномодулирующие свойства витамина D в экспериментальных условиях проявляются лишь при его введении в сверхфизиологических дозах, вызывающих гиперкальциемию (Alharbi F.M., 2015). В связи с этим перспективным направлением является поиск новых аналогов витамина D с иммуномодулирующими свойствами и минимальным влиянием на кальциевый обмен.

Интенсивное изучение роли В-клеточного звена иммунной системы способствовало открытию новых мишеней для проведения таргетной анти-В-клеточной иммуномодулирующей терапии при РС. Ритуксимаб представляет собой химерные антитела, связывающиеся с CD20 на поверхности В-клеток. Препарат обладает выраженной комплементзависимой цитотоксичностью в отношении В-лимфоцитов. Предложенный для лечения пациентов с В-клеточной лимфомой, в настоящее время препарат одобрен FDA для лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфолейкоза, ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита (Gasperi C. et al., 2016). В 2008 году были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования II фазы, в котором изучалась эффективность и безопасность ритуксимаба в сравнении с плацебо у 104 пациентов с ремиттирующим РС (Barr T.A. et al., 2012). Препарат вводился внутривенно в дозе 1000 мг на 1-й и 15-й день, срок наблюдения за пациентами составил 48 недель. Было по-

казано, что у пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдается статистически значимое уменьшение количества новых Gd⁺-очагов по данным МРТ ($p < 0,001$). В группе терапии также отмечено уменьшение доли пациентов с обострениями заболевания через 24 (14,5% vs. 34,3%, $p = 0,02$) и 48 (20,3% против 40,0%, $p = 0,04$) недель. В другом исследовании изучалась эффективность препарата у 439 пациентов с первично-прогрессирующим РС, рандомизированных в группы активного лечения или плацебо в соотношении 2 : 1 (Salzer J. et al. 2016). Ритуксимаб в дозировке 1000 мг или плацебо вводился каждые 24 недели в течение 96 недель (всего 4 инфузии). Показано, что в группе пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдалось меньшее увеличение объема новых очагов в режиме T2, однако различий в достижении первичной конечной точки (время для подтверждения прогрессирования заболевания) показано не было (Naismith R.T. et al., 2010). Эффективность ритуксимаба при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС также показана в нескольких небольших исследованиях и описаниях серии случаев (Naismith R.T. et al., 2010; Rommer P.S. et al., 2011). Побочные эффекты ритуксимаба представлены преимущественно инфузионными реакциями (наблюдаются у каждого четвертого больного, наиболее часто – после первого введения препарата), также в исследованиях препарата наблюдались тошнота, головная боль, болезненные спазмы в мышцах (Hauser S.L. et al., 2008; Hawker K. et al., 2009). Описаны в том числе тяжелые инфузионные реакции, включающие бронхоспазм, острый респираторный дистресс-синдром, гипотензию, инфаркт миокарда, желудочковые аритмии. При лечении ритуксимабом встречаются также тяжелые кожные осложнения, в том числе с летальным исходом (синдром Стивена – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и другие). Описаны случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших ритуксимаб (Vermeer N.S. et al., 2015).

В отличие от ритуксимаба, окрелизумаб представляет собой человеческие анти-CD20 моноклональные антитела с преимущественной цитотоксичностью, опосредованной антителами (Sorensen P.S. et al., 2016). Эффективность и безопасность препарата изучалась в рандомизированном плацебоконтролируемом мультицентровом исследовании II фазы у 220 пациентов с ремиттирующим РС (Karpos L. et al., 2011). В исследовании сравнивалась эффективность окрелизумаба в двух разных дозах (600 мг или 2000 мг), вводимых на 1-й и 15-й день, с интерфероном бета-1а для внутримышечного введения (30 мкг 1 раз в неделю) и плацебо. Через 24 недели исследования пациентам вводился окрелизумаб в дозе 600 мг (группы пациентов, получавшие плацебо, интерферон бета-1а или окрелизумаб 600 мг) или 1000 мг (группа пациентов изначально получавших окрелизумаб 2000 мг). Через 24 недели исследования показано статистически значимое уменьшение количества новых Gd⁺-очагов у пациентов, получавших окрелизумаб как в низкой (на 89%), так и в высокой

(на 96%) дозе. Кроме того, отмечено уменьшение числа обострений у пациентов, получавших окрелизумаб (на 73% в группе низкой дозы и на 80% в группе высокой дозы) по сравнению с другими группами. Дополнительный анализ результатов исследования показал, что ни у одного из пациентов, получавших окрелизумаб, не было новых Gd⁺-очагов в течение 96 недель наблюдения. Наиболее частые побочные эффекты окрелизумаба включают головную боль, озноб и инфекционные заболевания. Описан случай летального исхода у 41-летней пациентки, связанный с синдромом системной воспалительной реакции и отеком мозга после укуса пчелы (Karpos L. et al., 2011).

В настоящее время завершены исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с ремиттирующим (2 исследования) и первично-прогрессирующим РС (1 исследование). В исследованиях по изучению окрелизумаба при ремиттирующем РС препарат вводился внутривенно в дозировке 300 мг в 1-й и 15-й день и далее 600 мг каждые 24 недели и сравнивался с интерфероном бета-1а (Baker D. et al., 2017). Показано, что терапия окрелизумабом приводит к уменьшению частоты обострений (на 46% и 47%), уменьшению числа новых очагов в режиме T1 (на 96% и 97%), а также новых очагов в режиме T2 (на 77% и 83%). Частота инфекций и онкологических заболеваний была сопоставима в обеих группах. При первично-прогрессирующем РС окрелизумаб уменьшает риск прогрессирования инвалидизации на 24% в течение 12 недель и объем очагов в режиме T2 по сравнению с плацебо. В этом исследовании отмечено более частое развитие онкологических заболеваний у пациентов, получавших окрелизумаб (2,26% против 0,84%), а также зарегистрировано 4 летальных исхода (вследствие тромбоэмболии легочной артерии, аденокарциномы поджелудочной железы и пневмонии в двух случаях). Важно также отметить, что в мае 2010 года была приостановлена программа применения окрелизумаба при ревматоидном артрите вследствие серьезных оппортунистических инфекций, в том числе и фатальных, что требует дальнейшего тщательного изучения безопасности окрелизумаба у пациентов с РС (Gasperi C. et al., 2016; Baker D. et al., 2017).

Еще одним препаратом для таргетной терапии РС является офатумумаб, представляющий собой полностью человеческие анти-CD20 моноклональные антитела. В небольшом исследовании с включением 36 пациентов показано уменьшение общего количества очагов в режиме T1 на 99% в течение 8-24 недель после введения препарата (Sorensen P.S. et al., 2014). Начаты также исследования препаратов Medi-551 (человеческие анти-CD19 моноклональные антитела) и Vay736 (моноклональные антитела к рецептору BAFF) (Gasperi C. et al., 2016).

Таким образом, полученные в последние годы экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований создают возможность для разработки новых, более эффективных методов терапии РС.

Литература

1. Завалишин ИА, Захарова МН, 2000. Липиды миелина. Рассеянный склероз. 2000. р. 69–96.
2. Захарова МН, Логунов ДЮ, Кочергин ИА, et al., 2015; Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(4):49–53.
3. Коржова ЮЕ, А.А. Воробьева, Иванова МВ и др., 2016; Сравнение эффективности натализумаба или финголимода как препаратов второй линии у пациентов с рассеянным склерозом. *Medica mente Лучим с умом*. 2016;1:63–6.
4. РОКИРС Совет экспертов, 2016; Резолюция Совета экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) (Казань, 19 ноября 2015 г.) по теме «Современные принципы и оптимизация те. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2016;116(2):78–9.
5. Alharbi FM, 2015 Oct; Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Oct;20(4):329–35.
6. Ascherio A, and Munger KL, 2016 Apr; Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):103–14.
7. Baker D, Marta M, Pryce G, et al., 2017 Feb; Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017 Feb;16:41–50.
8. Balada E, Vilardell-Tarres M, and Ordi-Ros J, 2010 Aug; Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. *Int Rev Immunol*. 2010 Aug;29(4):351–70.
9. Barr TA, Shen P, Brown S, et al., 2012 May; B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med*. 2012 May;209(5):1001–10.
10. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al., 2010 Jun; A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun;74(23):1852–9.
11. Calabrese R, Zampieri M, Mechelli R, et al., 2012 Mar; Methylation-dependent PAD2 upregulation in multiple sclerosis peripheral blood. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):299–304.
12. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, et al., 2015 Apr; Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015 Apr;7(4):3011–21.
13. Chackevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, et al., 2016 Nov; Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov;22(41):9096–103.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al., 2016 Jan; Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365–408.
15. Curtin F, Perron H, Faucard R, et al., 2015 Oct; Treatment against human endogenous retrovirus: a possible personalized medicine approach for multiple sclerosis. *Mol Diagn Ther*. 2015 Oct;19(5):255–65.
16. Derakhshandi H, Etemadifar M, Feizi A, et al., 2013 Sep; Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2013 Sep;113(3):257–63.
17. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, et al., 2015 Aug; A phase IIa randomized clinical study testing GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients – a twelve month follow-up. *J Neuroimmunol*. 2015 Aug;285:68–70.
18. Dolei A, Garson JA, Arru G, et al., 2014. Multiple sclerosis-associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis. Vol. 266, *Journal of neuroimmunology*. Netherlands; 2014. p. 87–8.
19. Doshi A, and Chataway J, 2016 Dec; Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53–9.
20. Douville RN, and Nath A, 2014; Human endogenous retroviruses and the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:465–85.
21. Emmer A, Staege MS, and Kornhuber ME, 2014 Nov; The retrovirus/superantigen hypothesis of multiple sclerosis. *Cell Mol Neurobiol*. 2014 Nov;34(8):1087–96.
22. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, et al., 2015 Dec; Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1458–65.
23. Gasperi C, Stuve O, and Hemmer B, 2016; B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):37–47.
24. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al., 2008 Feb; B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb;358(7):676–88.
25. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al., 2009 Oct; Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.
26. Hon GM, Erasmus RT, and Matsha T, 2013 Oct; Multiple sclerosis-

- associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review. *J Neuroimmunol.* 2013 Oct;263(1-2):8-12.
27. Hyun J-W, Kim S-H, Jeong IH, et al., 2015; Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0129243.
 28. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al., 2011 Nov; Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England).* 2011 Nov;378(9805):1779-87.
 29. Kennedy P, 2013 Dec; Impact of delayed diagnosis and treatment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2013 Dec;45(6 Suppl 1):S3-13.
 30. Matias-Guiu J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, et al., 2016 Jun; Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia.* 2016 Jun;
 31. Montgomery S, Kusel J, Allen F, et al., 2016 Oct; Paucity and Inconsistency: A Systematic Review and Critique of Budget Impact Analyses of Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis in the UK and the Implications for Policy in the UK. *Appl Health Econ Health Policy.* 2016 Oct;14(5):545-58.
 32. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, et al., 2011; Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest.* 2011;40(6):627-39.
 33. Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, et al., 2016 Feb; Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Feb;172(2):109-22.
 34. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al., 2006 Dec; Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec;296(23):2832-8.
 35. Muris A-H, Rolf L, Broen K, et al., 2016 Nov; A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:254-7.
 36. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, et al., 2010 Jun; Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology.* 2010 Jun;74(23):1860-7.
 37. Nissen KK, Laska MJ, Hansen B, et al., 2013 Aug; Endogenous retroviruses and multiple sclerosis-new pieces to the puzzle. *BMC Neurol.* 2013 Aug;13:111.
 38. Olsson T, Barcellos LF, and Alfredsson L, 2017 Jan; Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017 Jan;13(1):25-36.
 39. Rommer PS, Patejdl R, Winkelmann A, et al., 2011 Jul; Rituximab for secondary progressive multiple sclerosis: a case series. *CNS Drugs.* 2011 Jul;25(7):607-13.
 40. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, et al., 2012 Nov; Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Nov;79(21):2140-5.
 41. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al., 2016 Nov; Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 2016 Nov;87(20):2074-81.
 42. Saresella M, Rolland A, Marventano I, et al., 2009 Apr; Multiple sclerosis-associated retroviral agent (MSRV)-stimulated cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009 Apr;15(4):443-7.
 43. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, et al., 2012; Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int.* 2012;2012:452541.
 44. Sherbet G V, 2016; Molecular Approach to Targeted Therapy for Multiple Sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016;15(1):20-34.
 45. Signori A, Gallo F, Bovis F, et al., 2016 Mar; Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Mar;6:57-63.
 46. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom B-M, et al., 2012 May; A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 May;83(5):565-71.
 47. Sorensen PS, and Blinkenberg M, 2016 Jan; The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Jan;9(1):44-52.
 48. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al., 2014 Feb; Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 2014 Feb;82(7):573-81.
 49. Suntsova M, Garazha A, Ivanova A, et al., 2015 Oct; Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Oct;72(19):3653-75.
 50. Thouvenot E, Orsini M, Daures J-P, et al., 2015 Mar; Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Mar;22(3):564-9.
 51. van Horssen J, van der Pol S, Nijland P, et al., 2016 Jul; Human endogenous retrovirus W in brain lesions: Rationale for targeted therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jul;8:11-8.
 52. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, et al., 2015 Nov; Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: Lessons learned from contrasting natalizumab and rituximab. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Nov;98(5):542-50.

Для пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

ТЕКФИДЕРА – РЕШЕНИЕ НОВОГО УРОВНЯ

- Снижение среднегодовой частоты обострений **на 53%** по сравнению с плацебо*
- Снижение риска прогрессирования инвалидизации **на 38%** по сравнению с плацебо*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ТЕКФИДЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003258 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Текфидера ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: диметилфумарат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы кишечнорастворимые ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Другие средства для лечения нарушений со стороны нервной системы ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Текфидера показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных). СОСТОРОЖНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ: - с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови (<0,5x10⁹/л); - с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) или лечения (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных); - с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в стадии выраженного обострения; - при одновременном применении иммунодепрессивных препаратов. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Беременность. Препарат Текфидера можно назначать во время беременности только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание. Неизвестно, проникает ли диметилфумарат или его метаболиты в грудное молоко человека, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных детей и младенцев. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Для приема внутрь. Начальная доза составляет 120 мг 2 раза в день. Через 7 дней дозу рекомендуется увеличить до 240 мг 2 раза в день. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ У пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, наиболее часто (у ≥ 10 % пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как «приливы» крови и НЛР со стороны ЖКТ (в том числе, диарея, тошнота, боль в животе, боль в верхней части живота). Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением Текфидера: гастрит, лейкопения, лимфопения, гиперчувствительность, ощущение жжения, «приливы» крови, ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением, диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота, боль в животе, рвота, диспепсия, гастрит, желудочно-кишечное расстройство, зуд, сыпь, эритема, протениурия, ощущение жара, кетонурия, альбуминурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лейкопения. ПЕРЕДОЗИРОВКА: В случае передозировки препарата Текфидера не сообщалось. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лабораторные показатели. Применение препарата Текфидера может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови. До начала лечения следует оценить результаты развернутого клинического анализа крови пациента (включая подсчет числа лимфоцитов, давностью не более 6 мес). Повторную оценку анализа крови (включая подсчет числа лимфоцитов) рекомендуется провести через 6 месяцев, а затем регулярно проводить исследование крови каждые 6–12 месяцев с учетом клинических показаний. Необходимо рассмотреть целесообразность перерыва в приеме препарата Текфидера у пациентов со снижением числа лимфоцитов <0,5 x 10⁹/л, сохраняющимся на протяжении 6 месяцев. Подсчет числа лимфоцитов следует осуществлять регулярно до нормализации показателя. Инфекции. Частота инфекционных заболеваний, в том числе тяжелого течения, была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Текфидера и плацебо, соответственно, 60 % или 58 %, и 2 % или 2 %. При развитии у пациента тяжелой инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Текфидера. Для решения вопроса о возобновлении лечения следует оценить соотношение пользы и риска для пациента. Пациенты, получающие препарат Текфидера, обязаны информировать врача о возникновении симптомов любой возможной инфекции. Пациентам с тяжелым течением инфекционного заболевания не следует применять препарат Текфидера до их излечения. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ: Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами не изучено. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте. Хранить в производственном упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: Капсулы 120 мг: 4 года. Капсулы 240 мг: 3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Биоген Айдек Лимитед, Великобритания Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK НАПРАВЬТЕ СВОИ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО АДРЕСУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 КОНТАКТНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ: Tel.: (495) 755-83-57 Факс: 2 495) 755-83-58

Ссылки на литературу:

* Gold R et al. N Engl J Med. 2012;367:1098–1107

(оценивалось снижение риска 3-месячного устойчивого прогрессирования функциональных нарушений по шкале EDSS по сравнению с плацебо)

РНЦ/ТЕС/0317/0001

 **Текфидера**
(диметилфумарат)

Первый выбор в первой линии

ГЛАВА 7.2.

РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Н.В. Хачанова

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России
Москва, Россия

Оксидантный (окислительный) стресс (ОС) – один из наиболее значимых механизмов повреждения нервной ткани. Дисбаланс физиологического редокс-статуса клеток может привести к токсическим эффектам через производство перекисей и свободных радикалов, которые повреждают субклеточные структуры, включая белки, липиды и ДНК. Эффект оксидантного стресса зависит от силы его выраженности (Phaniendra A. et al., 2015). При небольших нарушениях клетка может вернуться в исходное состояние, однако более выраженный ОС вызывает ее гибель. В целом, окислительный стресс возникает в результате неспособности нейтрализовать или устранить повреждение, вызванное продукцией активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид (O₂⁻), перекись водорода (H₂O₂) или гидроксильные радикалы (ОН). В традиционном представлении продукция АФК в ходе окислительного стресса связана с усилением воспаления и повреждения тканей. Центральная нервная система (ЦНС) особенно чувствительна к оксидантному стрессу по нескольким причинам. В ткани головного мозга очень активный окислительный метаболизм, приводящий к относительно высокому уровню внутриклеточных супероксидов (Bast A. et al., 1991). Кроме того, олигодендроциты весьма чувствительны к оксидативному повреждению, так как они содержат высокие уровни полиненасыщенных жирных кислот (Bongarzone E.R. et al., 1995), которые могут реагировать с АФК, тем самым вызывая перекисное окисление липидов (ПОЛ). В дополнение, олигодендроциты содержат высокие концентрации внутриклеточного железа и обладают низким уровнем антиоксидантных ферментов (Juurink V.H. et al., 1998; Baud O. et al., 2004; Butts B.D. et al., 2008). Избыточные реакции ПОЛ в условиях патологии повреждают, в первую очередь, мембраны нейронов и внутриклеточных органелл, ведущих к необратимому повреждению и гибели клеток. Кроме того, активные формы азота (АФА), семейство токсических молекул, получаемых из оксида азота (NO) и супероксида (O₂⁻), при участии индуцибельной NO-синтазы 2 (NOS₂) и НАДФН-оксидазы соответственно, могут вести к процессам окисления или нитрозилирования, сопровождающиеся повреждением и гибелью нейронов (Lee D.H. et al., 2012).

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание, развитие и течение которого связано с несколькими патофизиологическими механизмами, такими как воспаление, демиелинизация, аксональное повреждение, глиоз, утрата олигодендроцитов, ремиелинизация и окислительный стресс (Glass C.K. et al., 2010). Принято считать, что несколько механизмов участвуют в демиелинизации и нейродегенерации при РС. На начальном этапе формирования бляшки РС в основном характеризуются кластерами активированной микроглии без явных признаков демиелинизации, в то время как в активной фазе РС активированные макрофаги проникают в участки повреждения и инициируют процесс демиелинизации. Со временем, активные бляшки постепенно переходят в состояние хронически активных очагов, которые характеризуются гипоклеточным демиелинизированным глиозным центром с гиперклеточным ободком, содержащим активированные макрофаги. На стадии хронической бляшки, когда воспаление стихло, гипертрофированные астроциты образуют густую сеть, так называемый астроглиальный рубец (van der Valk P. et al., 2000). Известно, что повреждение нервной ткани при РС характеризуется активацией микроглии и макрофагов, которые выделяют провоспалительные цитокины и хемокины, также как активные формы кислорода и азота. Наряду с несколькими существующими гипотезами патогенеза РС ряд исследователей (Lee D.H. et al., 2012; van Horssen J. et al., 2011; Ortiz G.G. et al., 2013; Lassman H. et al., 2014; Friese M.A. et al., 2014) полагают, что активация ПОЛ и угнетение антиоксидантных систем (АОС) занимают ключевое место в патохимическом комплексе, формирующемся при РС. Окислительное повреждение может быть вызвано активными формами кислорода. В нескольких исследованиях было проанализировано повреждение ткани, индуцированное свободными радикалами в бляшках РС с помощью биохимических методов и иммуноцитохимической идентификации окисленных нуклеотидов, белков и липидов (van Horssen J. et al., 2011). Существует несколько источников АФК и АФА в очагах РС. Клеточные источники свободных радикалов в значительной степени зависят от стадии бляшки РС. М. Fischer и соавт. (2012, 2013) в своих работах с использованием иммуногистохимии установили, что активированные макрофаги и микроглия являются основными источниками продукции АФК в активных бляшках РС. Сообщалось, что АФК образуются при взаимодействии моноцитов с эндотелием мозга, что приводит к нарушению плотных контактов эндотелиальных клеток, перестройке цитоскелета, потере целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и последующей экстравазации лейкоцитов через нарушенный ГЭБ в ЦНС (Van der Goes A. et al., 2001; Schreiber G. et al., 2006). Кроме того, в активных бляшках РС при изучении аутопсийного материала 3 пациентов была продемонстрирована повышенная экспрессия основных компонентов НАДФН-оксигеназы (Fischer et al., 2012). Источником экспрессии реактив-

ных форм азота в бляшках РС также являются активированные микроглия и макрофаги, преимущественно по краям активного воспаления в бляшке (Cross A.H. et al., 1998; Liu J.S. et al., 2001). Последние достижения в понимании патологии РС показали, что очаги демиелинизации существуют также и в сером веществе. Обычно в корковых бляшках выраженная инфильтрация макрофагами отсутствует, однако часть серого вещества лейкокортикального типа очагов РС содержит ободок активированной микроглии. Так E. Gray и соавт. (2008) показали, что макрофаги и микроглия экспрессируют миелопероксидазу (МПО) и продуцируют АФК во время фагоцитоза миелина в белом веществе и корковых очагах головного мозга. В работе P. Wang и соавт. (2014) уровень МПО в сыворотке крови больных РС был повышен на 120% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. По мнению авторов, полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что ПОЛ предшествует воспалению во время обострения у пациентов с рассеянным склерозом. По данным нескольких авторов (Miller E. et al., 2010; van Horssen J. et al., 2011; Ghabaee M. et al., 2010) именно АФК играют ключевую роль в фагоцитозе миелина. АФК также оказывают прямое воздействие на липидные и белковые компоненты миелина, непосредственно через окисление липидов и косвенно через продукцию матриксных металлопротеиназ, которые могут вызывать деградацию основного белка миелина. Высокий уровень фосфорилирования в нейрофиламентах аксонов защищает их от протеолиза. Дефосфорилирование делает аксоны более восприимчивыми к протеолитическому повреждению и дегенерации (Goldstein M.E. et al., 1987). Было показано, что оксид азота снижает уровень фосфорилирования в нейрофиламентах и, тем самым, способствует деструкции аксона. В работе E.J. Redford и соавт. (1997) было продемонстрировано, что *in vivo* NO или его производные могут блокировать проводимость как центральных, так и периферических аксонов, а также что, демиелинизированные аксоны особенно подвержены NO-индуцированному блоку. Кроме того, уровень конечных продуктов метаболизма оксида азота в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных РС коррелирует с обострениями, предполагая, что оксид азота играет важную роль в воспалительной дисфункции ГЭБ (Giovannoni G. et al., 1998). Олигодендроциты демонстрируют особую восприимчивость к NO и могут подвергаться лизису даже под действием тех уровней оксида азота, продуцируемых клетками активированной микроглии, которые не вызывают повреждение астроцитов и макрофагов (Griot C. et al., 1990; Witherick J. et al., 2011). Более того, похоже, что предшественники олигодендроцитов значительно более чувствительны к ОС по сравнению со зрелыми олигодендроцитами, создавая дополнительные барьеры для репарации и ремиелинизации (Back S. et al., 1998).

Нейродегенеративный процесс при РС весьма сложен и недостаточно изучен. Развитие нейродегенерации при РС возможно связано с первичным

апоптозом, синаптопатией и глутаматной эксайтотоксичностью, дисфункцией ионных каналов, перегрузкой кальцием, активацией протеолитических ферментов и апоптотических путей. На более поздних стадиях патогенеза РС, когда воспаление затухает, другие не воспалительные патогенетические механизмы, такие как дисфункция митохондрий, способствуют образованию свободных радикалов. Как правило, количество АФК, производимых митохондриями нейтрализуется местными антиоксидантными ферментами. Тем не менее, производство митохондриальных АФК заметно увеличивается в ответ на патологические процессы, приведшие к клеточному ОС. Установлено что у больных РС изменения циркулирующих метаболитов энергетического обмена коррелируют с прогрессированием заболевания (Tavazzi B. et al., 2011). Известно, что в активных очагах, начальные изменения митохондрий характеризуются доминирующей потерей цитохромоксидазы 1 (COX1) и потерей активности комплекса IV в митохондриальной дыхательной цепи (Mahad D. et al., 2008). В хронически неактивных бляшках экспрессия числа митохондрий и их активность повышаются, возможно, указывая на большую потребность в энергии в демиелинированных аксонах по сравнению с миелинизированными аксонами (Mahad D. et al., 2009). Кроме того, выявлен повышенный немитохондриальный метаболизм глюкозы (Renegold W.T. et al., 2008), а также истощение метаболитов АТФ в ЦСЖ больных РС (Lazzarino G. et al., 2010). Эти выводы указывают на митохондриальную дисфункцию в патогенезе прогрессирования заболевания и на большую потребность в энергии при РС. Митохондрии сами по себе очень чувствительны к ОС. Прямое поражение дыхательной цепи или индукция проапоптотических механизмов в митохондриях могут активировать каскад, который в конечном итоге приведет к нарушению работы митохондрий. Основными мишенями NO и АФК являются комплексы дыхательной цепи на разных уровнях, тем самым вызывая трансформацию митохондрий и последовательно запуск апоптотических каскадов (Smith K.J. et al., 1999, 2002). Кроме того, повреждение митохондрий само по себе усиливает продукцию АФК и окислительное повреждение (Murphy M.P., 2009).

В последние годы появились доказательства того, что АФК играют роль в функционировании адаптивной иммунной системы. Внеклеточные АФК, продуцируемые макрофагами или нейтрофилами, или внутриклеточные АФК, выделяемые лимфоцитами, могут влиять на клеточные процессы (Kienhofer D. et al., 2016). Сигнал трансдукции и внутриклеточной сигнализации в В-лимфоцитах может изменяться под действием АФК, например, путем стимулирования фосфорилирования тирозина, усиления сигнала В-клеточного рецептора или функционируя в качестве вторичных мессенджеров (Suzuki Y. et al., 1996; Lee J.R. et al., 1998; Han W. et al., 2001; Singh D.K. et al., 2005; Capasso M. et al., 2010). Кроме того, АФК могут модулировать взаимодействие В-клеток с CD4+ Т-лимфоцитами путем усиления антиген-представления HLA моле-

кулами II класса и влиять на количество циркулирующих В-клеток памяти (Crotzer V.L. et al., 2012; Moir S. et al., 2012; Cotugno N. et al., 2015). Т-клетки часто встречаются в непосредственной близости от фагоцитов, вызывающих ОС. АФК влияют на активацию Т-клеток, модулируют сигнальные пути Т-клеточного рецептора, подавляют пролиферацию Т-клеток и снижают их чувствительность (Cemerski S. et al., 2002; Gelderman R.A. et al., 2007; Sena L.A. et al., 2013). По данным Н.М.Тсе и соавт. (2010) реактивные формы кислорода влияют на дифференцировку Т-клеток, усиливают образование Th17 клеток или Th1 фенотипа клеток. В зависимости от типа Т-клеток АФК могут выступать в качестве индукторов апоптоза. Кроме того, имеется предположение о том, что окисление приводит также к образованию эпитопов, способных провоцировать аутоиммунные реакции (Boullerne A. et al., 1995). АФК стимулируют к апоптозу Т-клетки памяти и CD4+ Т-клетки, в то время как не влияют или имеют ограниченный эффект на наивные или регуляторные Т-клетки (Takahashi A. et al., 2005; Mougiakakos D. et al., 2009; Bogeski I. et al., 2010).

Таким образом, по мнению многих авторов очевидно, что окислительный стресс и повреждение нервной ткани происходят на всех стадиях заболевания, хотя лежащие в основе патогенетические механизмы ремиттирующе-рецидивирующей и прогрессирующей фаз болезни различны. На начальных этапах РС, окислительный стресс, вероятно напрямую связан с воспалительной активностью, в то время как на прогрессирующей стадии, митохондриальная дисфункция и высвобождение внутриклеточного железа могут усиливать окислительное повреждение. Повреждение митохондрий и нарушению митохондриальной дыхательной цепи приводят не только к дефициту энергии, но и к дальнейшему распространению продукции активных форм кислорода (Lassmann H. et al., 2011; Smith K.J., 2011). Железо вместе с ферритином преимущественно депонируется в олигодендроцитах, и, в меньшей степени, также в микроглии и макрофагах. В бляшках РС в процессе демиелинизации нагруженные железом олигодендроциты повреждаются и погибают, высвобождая железо в межклеточное пространство, откуда оно поглощается главным образом микроглией и макрофагами и депонируется вместе с ферритином (Craelius W. et al., 1982; Hulet S. et al., 1999). Это наблюдается во всех бляшках РС независимо от стадии болезни, но более выражено при прогрессировании РС у пациентов в возрасте от 40 до 50 лет. В условиях, когда свободные радикалы образуются в результате окислительного стресса, железо может освободиться от ферритина и превратиться в реактивный Fe²⁺, который реагирует с перекисью водорода для генерации высокорекреакционных гидроксильных радикалов (Graf E. et al., 1984) и, таким образом, усиливает окислительное повреждение клеток. Хотя такой механизм был ранее предложен для многих других нейродегенеративных заболеваний, это представляется особенно важным при РС из-за характера заболевания, характеризующегося выраженной и

избирательной деструкцией нагруженных железом олигодендроцитов и миелина в результате хронического воспаления (Lassmann H. et al., 2011).

Оксидантный стресс на каждом этапе РС является ключевым элементом в патогенезе заболевания. Современное лечение РС, в первую очередь, направлено на уменьшение воспаления, однако лишь частично на предотвращение нейродегенерации. Следовательно, нейропротективная терапия, направленная на предотвращение окислительного повреждения, является привлекательной. Благоприятный эффект безрецептурных антиоксидантов как средств противодействия каскадам окисления АФК и АФА при рассеянном склерозе пока не доказан. Систематический анализ данных опубликованных экспериментальных клинических исследований, проведенный группой авторов (Plemel J.R. et al., 2015), показал благоприятное действие эпигаллокатехин-3-галлата (ЭГКГ) и альфа-липовой кислоты, но только в доклинических исследованиях. Доказательств уменьшения частоты обострений и замедления прогрессирования у больных РС под их влиянием пока не продемонстрировано. С другой стороны, есть доказательства способности некоторых иммуномодулирующих препаратов повышать активность эндогенных антиоксидантных ферментов у пациентов с РС. Известно, что фактор транскрипции, регулируемый белком Nrf2, является ключевым регулятором антиоксидантной защиты. Препарат диметилфумарат (ДМФ), зарегистрированный для терапии ремиттирующего рассеянного склероза, активирует экспрессию Nrf2, благодаря чему запускается транскрипция антиоксидантных генов и синтез антиоксидантных белков. Это потенциально новый механизм действия иммуномодулирующего препарата, отличающий его от других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Этот механизм объясняет возможность использования ДМФ при других нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как болезнь Паркинсона (Adamczyk B. et al., 2016). Антиоксидантный эффект ДМФ также обусловлен активацией рецептора никотиновой кислоты HCAR2. Известно, что после прохождения ГЭБ монометилфумарат (активный метаболит ДМФ) связывается с HCAR2 и переключает микроглию и астроциты на противовоспалительную активность, что в свою очередь, приводит к повышению устойчивости нейронов к ОС (Lee D.H. et al., 2012).

Литература

1. Adamczyk B., Adamczyk-Sowa M. New Insights into the Role of Oxidative Stress Mechanisms in the Pathophysiology and Treatment of Multiple Sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016; ID 1973834.
2. Butts B.D., Houde C., Mehmet H. Maturation-dependent sensitivity of oligodendrocyte lineage cells to apoptosis: implications for normal development and disease, *Cell Death. Differ.*, 2008; 15:1178.
3. Baud O., Greene A.E., Li J., Wang H., Volpe J.J., Rosenberg P.A. Glutathione peroxidase-catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes. *J. Neurosci.*, 2004; 24:1531.
4. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: state of the art. *American Journal of Medicine*, 1991; 91:2S-13S.
5. Back S. A., Gan X., Li Y., Rosenberg P. A., Volpe J.J. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *Journal of Neuroscience*, 1998; 18:6241-6253.
6. Bogeski I., Kummerow C., Al-Ansary D., et al. Differential redox regulation of ORAI ion channels: A mechanism to tune cellular calcium signaling. *Sci Signal* 2010; 3: ra24.
7. Bongarzone E.R., Pasquini J.M., Soto E.F. Oxidative damage to proteins and lipids of CNS myelin produced by in vitro generated reactive oxygen species. *J. Neuroscience Research*, 1995; 41:213-221.
8. Boullerne A.I., Petry K.G., Meynard M., Geffard M. Indirect evidence for nitric oxide involvement in multiple sclerosis by characterization of circulating antibodies directed against conjugated S-nitrosocysteine. *Journal of Neuroimmunology*, 1995; 60:117-124.
9. Capasso M., Bhamrah M.K., Henley T. et al. HVCN1 modulates BCR signal strength via regulation of BCR-dependent generation of reactive oxygen species. *Nat Immunol.*, 2010; 11: 265-272.
10. Cemerski S., Cantagrel A., Van Meerwijk J.P., Romagnoli P. Reactive oxygen species differentially affect T cell receptor-signaling pathways. *J Biol Chem.*, 2002; 277:19585-19593.
11. Cotugno N., Finocchi A., Cagigi A. et al. Defective B-cell proliferation and maintenance of long-term memory in patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.*, 2015; 135:753-761 e2.
12. Cross A.H., Manning P.T., Keeling R.M., Schmidt R.E., Misko T.P. Peroxynitrite formation within the central nervous system in active multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 1998; 88: 45-56.
13. Crotzer V.L., Matute J.D., Arias A.A., et al. Cutting edge: NADPH oxidase modulates MHC class II antigen presentation by B cells. *J Immunol.*, 2012; 189: 3800-3804.

14. Craelius W., Migdal M.W., Luessenhop P. et al. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1982; 106: 397–399.
15. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*, 2012; 135: 886–99.
16. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.*, 2014;10:225-238.
17. Fischer M.T., Wimmer I., Hoftberger R., Gerlach S. et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain*, 2013; 136:1799-1815.
18. Gelderman K.A., Hultqvist M., Pizzolla A., et al. Macrophages suppress T cell responses and arthritis development in mice by producing reactive oxygen species. *J Clin Invest.*, 2007; 117: 3020-3028.
19. Graf E., Mahoney J.R., Bryant R.G., Eaton J.W. Iron-catalyzed hydroxyl radical formation. *J. Biol. Chem.*, 1984; 259:3620–3624.
20. Ghabaee M., Jabedari B., Al Eeni. et al. Serum and cerebrospinal fluid antioxidant activity and lipid peroxidation in Gullian-Barre syndrome and multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci.*, 2010; 120:301-304.
21. Giovannoni G, Heales SJR, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, 1998;4:212–216.
22. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 2010; 140:918-934.
23. Gray E., Thomas T.L., Betmouni S., Scolding N., Love S. Elevated myeloperoxidase activity in white matter in multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.*, 2008; 444:195–198.
24. Gray E., Thomas, T.L.; Betmouni, S.; Scolding, N.; Love, S. Elevated activity and microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol.*, 2008, 18: 86–95.
25. Goldstein M.E., Sternberger N.H., Sternberger L.A. Phosphorylation protects neurofilaments against proteolysis. *J. Neuroimmunology*, 1987; 14:149–160.
26. Griot C., Vandeveld M., Richard A. et al. Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. *Free Radical Research Communications*, 1990; 11:181–193.
27. Han W., Takano T., He J. et al. Role of BLNK in oxidative stress signaling in B cells. *Antioxid Redox Signal*, 2001; 3:1065-1073.
28. Hulet S.W., Powers S., Connor J.R. Distribution of transferrin and ferritin binding in normal and multiple sclerotic human brain. *J. Neurol. Sci.*, 1999; 165:48–55.
29. Juurlink B.H., S.K. Thorburne, L. Hertz, Peroxide-scavenging deficit underlies oligodendrocyte susceptibility to oxidative stress. *Glia*, 1998; 22: 371.
30. Redford E.J., Kapoor R., J. Smith K. “Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible,” *Brain*, 1997; 120: 2149–2157.
31. Ortiz G.G., Pacheco-Moisés F.P., Bitzer-Quintero O.K. et al. *Immunology and Oxidative Stress in Multiple Sclerosis: Clinical and Basic Approach. Clinical and Developmental Immunology*, 2013; Article ID 708659.
32. Kienhofer D., Boeltz S., Hoffmann M.H. Reactive oxygen homeostasis – the balance for preventing autoimmunity. *Lupus*, 2016; 25:943-954.
33. Lassmann H., van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585: 3715–23.
34. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *GLIA*, 2014; 62:1816-1830.
35. Lazzarino G., Amorini A.M., Eikelenboom M.J. et al. Cerebrospinal fluid ATP metabolites in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.*, 2010, 16: 549–554.
36. Lee JR., Koretzky GA. Production of reactive oxygen intermediates following CD40 ligation correlates with c-Jun N-terminal kinase activation and IL-6 secretion in murine B- lymphocytes. *Eur J Immunol.*, 1998; 28:4188-4197.
37. Liu J.S., Zhao M.L., Brosnan C.F., Lee S.C. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am. J. Pathol.*, 2001; 158: 2057–2066
38. Lee De-Hyung, Gold R., Linker R.A. Mechanism of oxidative damage in multiple sclerosis and neurodegenerative diseases: therapeutic modulation via fumaric acid esters. *Int J. Mol Sci.*, 2012; 13: 11783-11803.
39. Mahad, D., Lassmann, H., Turnbull D. Review: Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34: 577–589.
40. Mahad, D.J., Ziabreva, I., Campbell G., Lax, N., White, K., Hanson, P.S., Lassmann, H. Turnbull, D.M. Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 132: 1161–1174.
41. Miller E., Mrowicka M., Milanowska K. et al. Effects of wholebody cryotherapy on a total antioxidative status and activities of some antioxidative enzymes in blood of patients with multiple sclerosis – preliminary study. *J Med Invest.*, 2010; 57:168-173.
42. Moir S., De Ravin S.S., Santich B.H., et al. Humans with chronic granulomatous disease maintain humoral immunologic memory despite low frequencies of circulating memory B cells. *Blood*, 2012; 120:4850-4858.
43. Mougiakakos D., Johansson C.C., Kiessling R. Naturally occurring regulatory T cells show reduced sensitivity toward oxidative stress-induced cell death. *Blood*, 2009; 113: 3542-3545.
44. Murphy, M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.*, 2009; 417:1–13.

45. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2015; 30:11–26.
46. Plemel JR, Juzwik CA, Benson CA et al. Over-the-counter anti-oxidant therapies for use in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler.*, 2015; 21:1485-95
47. Regenold, W.T., Phatak, P., Makley, M.J., Stone, R.D., Kling, M.A. Cerebrospinal fluid evidence of increased extra-mitochondrial glucose metabolism implicates mitochondrial dysfunction in multiple sclerosis disease progression. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 275: 106–112.
48. Schreiber G, Musters RJP, Reijerkerk A, et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J.Immunol.*, 2006;177:2630–2637.
49. Sena L.A., Li S., Jairaman A., et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013; 38: 225-236.
50. Singh D.K., Kumar D., Siddiqui Z., Basu S.K., Kumar V., Rao K.V. The strength of receptor signaling is centrally controlled through a cooperative loop between Ca²⁺ and an oxidant signal. *Cell*, 2005; 121: 281-293.
51. Smith KJ. Newly-lesioned tissue in MS – a role for oxidative damage? *Brain*, 2011; 134: 1877–81.
52. Smith K.J., Kapoor, R., Felts P.A. Demyelination: The role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.*, 1999; 9: 69–92.
53. Smith K.J., Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2002; 1: 232–241.
54. Suzuki Y., Ohsugi K., Ono Y. Oxidative stress triggers tyrosine phosphorylation in b cells through a redox- and inflammatory cytokine-sensitive mechanism. *Immunol.*, 1996; 87:396-401.
55. Takahashi A., Hanson M., Norell H.R. et al. Preferential cell death of CD8+ effector memory (CCR7-CD45RA-) T cells by hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *J Immunol.*, 2005; 174: 6080-6087.
56. Tavazzi B., Batocchi A.P., Amorini A.M., Nociti V., D’Urso S., Longo S., Gullotta, S., Picardi M., Lazzarino G. Serum metabolic profile in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Int.*, 2011, 2011: 167156–167163.
57. Tse H.M., Thayer T.C., Steele C. et al. NADPH oxidase deficiency regulates Th lineage commitment and modulates autoimmunity. *J Immunol.*, 2010; 185: 5247-5258.
58. Van der Goes A, Wouters D, Van Der Pol SM, et al. Reactive oxygen species enhance the migration of monocytes across the blood-brain barrier in vitro. *The FASEB J.*, 2001;15:1852–1854.
59. Van der Valk P, C.J. De Groot. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2000; 26: 2-.
60. Van Horssen, J.; Witte, M.E.; Schreiber G.; De Vries, H.E. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2011; 1812:141–150.
61. Witherick J., Wilkins A., Scolding N., Kemp K. Mechanism of oxidative damage in multiple sclerosis and cell therapy approach to treatment. *Autoimmun Dis.*, 2011; ID 164608.
62. Wang P, Xie K., Cunfu W., Bi J. Oxidative Stress Induced by Lipid Peroxidation Is Related with Inflammation of Demyelination and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.*, 2014; 72:249-254.

Для Ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

¹ РАЗ
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В
ТИЗАБРИ
(натализумаб)

ЛЕЧИТЕ СЕЙЧАС. ЛЕЧИТЕ ЭФФЕКТИВНО.¹

ДЕЙСТВУЙТЕ
РЕШИТЕЛЬНО!

42 % Снижение риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 12 недель по сравнению с плацебо¹

68 % Снижение среднегодовой частоты обострений к концу 2 года лечения по сравнению с плацебо¹



Показания к применению:

Тизабри показан для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам больных:

- Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерферона бета. Данная группа пациентов, может быть определена как группа пациентов не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 T2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом, либо текущими тяжелыми обострениями даже при лечении продолжительностью менее года.
- Пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- повышенный риск инфекций условно-патогенными микроорганизмами, в том числе, иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие, как митоксантрон или циклофосфамид)
- одновременное применение интерферона бета или глатирамера ацетата
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи
- дети и подростки

Беременность и период грудного вскармливания:

Данных о введении натализумаба беременным женщинам недостаточно.

Способ применения и дозы: Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) один раз в 4 недели.

Побочное действие: Невысказанные явления (НЯ), приводящие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,0% больных, получавших натализумаб (и 4,8% получавших плацебо). Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, реакции со стороны печени, НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.

Особые указания: Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиовирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход, должны быть проинструктированы относительно ранних признаков и симптомов ПМЛ.²

Список литературы:

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al, AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006; 354(9): p.899-910.
 2. Инструкция по применению лекарственного препарата
- * По шкале EDSS

По всем вопросам: 121614 Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2, тел, +7 495 755 83 58, Бесплатный номер для России - 8 800 700 88 10

PHRU/TIZ/0317/0001

ПУСТЬ ЕЕ ЗАВТРА БУДЕТ ЛУЧШЕ!

3
РАЗА
В НЕДЕЛЮ
40 мг/мл



КОПАКСОН®
(глатирамера ацетат)
40 мг/мл

TEVA

000 «Тева»
Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел. +7 495 644-22-34, Факс +7 495 644-22-35/36
www.teva.ru

В феврале 2016 года мы запустили сайт для пациентов www.rs-sclerosis.ru

Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Копаксон® 40. Препарат отпускается по рецепту.

Копаксон® 40. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название препарата: Копаксон® 40. Международное непатентованное или группировочное название: глатирамера ацетат. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения; 40,0 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: иммуномодулирующее средство. Код АТХ: L03AX13. Показания к применению: Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз. Противопоказания: Гиперчувствительность к глатирамера ацетату или маннитулу; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); беременность. Способ применения и дозы: в виде подкожных инъекций по 40 мг препарата Копаксон® 40 (один заполненный раствором препарата шприц для инъекций) 3 раза в неделю, минимальный интервал между инъекциями – 48 часов. Препарат не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В настоящее время данные о длительности курса лечения отсутствуют. Решение о назначении длительного курса лечения должен принимать лечащий врач в каждом конкретном случае. Первая инъекция (а также 30 минут после нее) должна проходить под наблюдением квалифицированного специалиста. Для снижения риска появления раздражения или боли в области инъекции каждый раз необходимо менять зону для введения инъекции. Каждый шприц с препаратом Копаксон® 40 предназначен только для однократного применения. Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): инфекции, грипп, бронхит, гастроэнтерит, средний отит, Herpes simplex, ринит, периодонтальный абсцесс, вагинальный кандидоз, доброкачественные новообразования кожи, лимфаденопатия, реакции гиперчувствительности, анорексия, увеличение массы тела, тревога, депрессия, нервозность, головная боль, извращение вкуса, гипертонус мышц, мигрень, нарушения речи, обмороки, тремор, диплопия, нарушение зрения, нарушение слуха, вазодилатация, ощущение сердцебиения, тахикардия, одышка, кашель, сезонный ринит, тошнота, анорексальные нарушения, запор, кариез, диспепсия, дисфагия, недержание каловых масс, рвота, отклонение показателей печеночных проб, кожная сыпь, эхиоз, гипергидроз, кожный зуд, заболевания кожи, крапивница, артралгия, боль в спине, боль в шее, императивные позывы, поллакиурия, задержка мочи, астения, боль в груди, реакции в месте инъекции, боль, озноб, отек лица, атрофия в месте инъекции, местные реакции, периферический отек, отек, лихорадка и другие. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛП-003194.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Для информирования Специалистов Здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

COP-RU-00028-DOK

ГЛАВА 7.3.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.Р. Мкртчян¹, Л.В. Брылев², Н.А. Павлов³

¹ – ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ

² – ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ

³ – Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Москва, Россия

В последние годы актуальным стал комплексный подход к оценке целесообразности применения медицинских технологий не только с точки зрения их эффективности и безопасности, а и с позиций их затратности. Фармакоэкономические исследования позволяют реализовать такой подход при сравнении альтернативных схем лечения. При этом методики фармакоэкономического анализа зависят от целей исследования и совершенствуются до настоящего времени.

Наиболее распространенными методами фармакоэкономического анализа являются:

- анализ стоимости болезни;
- анализ «минимизации затрат»;
- анализ «затраты-эффективность»;
- анализ «затраты-полезность»;
- анализ «затраты-выгода»;
- моделирование;
- ABC-анализ;
- VEN-анализ;
- частотный анализ.

Однако помимо оценки стоимости, требуется соотнесение затрат на имеющиеся медицинские технологии с возможностями платить за них. Особенно это касается случаев, когда стоимость новой технологии значительно превышает существующие. Для оценки таких возможностей был введен показатель «**порог готовности платить**» (ПГП), который определяет порог фармакоэкономической целесообразности (cost-effectiveness threshold). В разных странах он различен и зависит от их макроэкономических показателей. Существуют разные методы определения ПГП. Согласно рекомендации ВОЗ, ПГП рассчитывается как отношение внутреннего валового продукта (ВВП) к числу населения (ЧН) умноженному на три (ЗВВП/ЧН). По данным Р.И. Ягудиной и соавт. (2015) ВВП России на начало 2015 года составил 71406 млрд рублей

(1073128 млн \$ по курсу на 26.09.2015 г.). При делении объема ВВП на численность населения РФ (146 267 288 человек) и умножении на 3 получается, что порог готовности платить для России на сентябрь 2015 года составлял 1 452 660 руб. (22210 \$ в пересчете на курс доллара от 26.09.2015), что по данным тех же авторов меньше почти всех стран Евросоюза и других развитых стран, но больше, чем у Индии, ЮАР.

Анализ стоимости болезни представляет собой метод изучения затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием. Рассчитываются следующие параметры. **Прямые затраты:** на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников); на лекарственные препараты; на содержание пациентов в лечебном учреждении; на транспортировку больного санитарным транспортом, на использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета) и др. **Непрямые затраты:** наличные «карманные» расходы пациентов (например – оплата сервисных услуг в медицинском учреждении); на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб); затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным – не санитарным) и т.п. **Косвенные затраты:** затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством; «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанные с его болезнью; экономические потери от снижения производительности на месте работы; экономические потери от преждевременного наступления смерти. **Неосязаемые затраты:** связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент из-за проходимого им лечения. Следует отметить, что из-за трудностей с точным количественным измерением в денежном выражении на сегодняшний день нематериальные (неосязаемые) затраты обычно остаются за рамками выполняемого анализа. Анализ стоимости болезни не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств. Он используется для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием, планирования затрат, определения тарифов взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения, медицинского страхования и т.п.

Анализ «минимизации затрат» является частным случаем анализа «затраты-эффективность». В нем проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Его рассчитывают по формуле:

$$CMA = DC1 - DC2 \text{ или } CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2), \text{ где}$$

CMA – показатель разницы затрат,

DC1 – прямые затраты при применении 1-го метода,

IC1 – косвенные затраты при применении 1-го метода,

DC2 и IC2 – прямые и косвенные затраты при применении 2-го метода.

Метод рекомендуется при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии.

Анализ «затраты-эффективность» позволяет проводить сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах. Рассчитывают по формуле:

$$CEA = (DC + IC)/Ef, \text{ где}$$

CEA – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного),

DC – прямые затраты,

IC – непрямые затраты,

Ef – эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

В последние годы данный метод является наиболее распространенным и в России признано обязательным для принятия решения о включении лекарства в список «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (ЖНВЛС) наличие данного анализа в опубликованном виде.

В тоже время и у этого метода на практике есть недостатки. Так, при хронических заболеваниях исследования необходимо продолжать до окончания лечения, хотя для этого может потребоваться много времени и разработки могут быть дорогостоящими. Достаточно трудно сформировать группы больных с точными критериями сравнения, особенно при проведении метаанализов. Анализ эффективности затрат, будучи одномерным, не может быть использован для сравнения различных видов врачебных вмешательств, которые оказали разное воздействие на состояние здоровья и не позволяет оценить общественную полезность.

Все перечисленные недостатки приводят к тому, что на практике чаще применяется моделирование, как способ изучения различных математических моделей, упрощенно формализовано описывающих объекты (пациентов, заболевание и т.д.) и динамику процессов и явлений происходящих с ними при использовании различных медицинских технологий.

Анализ «затраты-полезность», синонимами которого являются анализ полезности затрат и «затраты-утилитарность» является вариантом анализа «затраты-эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской

помощи (например, качество жизни). Наиболее часто используется интегральный показатель «сохранённые годы качественной жизни» (QALY) – критерий соотношения количества лет продлённой жизни к её качеству (Quality-Adjusted-Life-Years — QALY). Это позволяет охарактеризовать проводимое лечение путём прогнозирования особенностей и качества предстоящей жизни, которые можно ожидать в течение прогнозируемого срока выживания.

Анализ полезности затрат рассчитывают по следующим формулам:

$$CUA = ((DC1 + IC1) - (DC2 + IC2))/(Ut1 - Ut2) \text{ или}$$

$$CUA = (DC + IC)/Ut, \text{ где}$$

CUA — показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность» (то есть стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни),

DC1 и IC1 — прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения,

DC2 и IC2 — прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения,

Ut1 и Ut2 — утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

Значимость данного анализа по-разному оценивается в разных странах, наиболее часто он используется в работах, проведенных в Великобритании, в то время как в исследованиях выполненных в США и других странах расчеты QALY практически не встречаются.

Анализ «затраты-выгода» синонимом которого является анализ рентабельности – это тип клиничко-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении, что даёт возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах.

Анализ «затраты-выгода» позволяет компенсировать один из недостатков анализа эффективности затрат (CEA), обусловленный невозможностью оценить общественную ценность лекарственного средства. В этом случае за единицу оценки клинических результатов, полученных с помощью любого метода лечения, принимают денежный эквивалент. Таким образом, прямые затраты на лечение можно сравнивать с денежным выражением эффекта, полученного в результате клинического испытания. Из-за трудностей представить сохранённую жизнь или дополнительные годы жизни в денежном выражении и многих других трудностей анализ «затраты-выгода» используют редко.

Существует также **анализ «затраты-последствия»**, который в реальных условиях отсутствует в большей части публикуемых исследований.

Моделирование является распространенным методом фармакоэкономического анализа. Его сложность зависит от целей исследования. Различают аналитические, статистические, совместные аналитические и статистические модели, имитационные модели (в частности метод Монте-Карло). По дизайну разделяют модель Маркова, которая описывает несколько дискретных состоя-

ний и переходы между ними с течением времени, и модель «дерево решений», которая иллюстрирует все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации.

Аналитические модели более «грубы», учитывают меньшее число факторов, всегда требуют множество допущений и упрощений. Тем не менее, результаты расчёта по ним легче обозримы, отчетливее отражают присущие явлению основные закономерности. Использование аналитических моделей позволяет более просто найти оптимальное решение.

Статистические модели, по сравнению, с аналитическими, более точны и подробны, не требуют столь грубых допущений, позволяют учесть большее (неограниченное по размеру) число факторов. Но и у них есть свои недостатки: громоздкость, плохая обозримость, большое требование к вычислительной мощности компьютера, а главное, крайняя трудность поиска оптимальных решений.

Наилучшим вариантом является совместное применение аналитических и статистических моделей. Аналитическая модель даёт возможность в общих чертах разобраться в явлении, наметить как бы контур основных закономерностей. Любые уточнения могут быть получены с помощью статистических моделей.

Имитационное моделирование применяется к процессам, в ход которых может время от времени вмешиваться специалист, принимающий решение. Применительно к фармакоэкономике: специалист, ведущий терапию некоего заболевания, может в зависимости от сложившейся обстановки, принимать те или другие решения. Затем приводится в действие математическая модель, которая показывает, какое ожидается изменение обстановки в ответ на это решение и к каким последствиям оно приведёт спустя некоторое время. Следующее «текущее решение» принимается уже с учётом реальной новой обстановки и т.д. В результате многократного повторения такой процедуры субъект, принимающий решение, как бы «набирает опыт», учится на своих и чужих ошибках и постепенно «выучивается» принимать правильные решения.

Функциональное моделирование основано на фундаментальных законах функционирования экономики, оно в полной степени удовлетворяет предъявляемым требованиям и обладает высокими познавательными функциями.

Наиболее часто помимо анализа «затраты-эффективность» используется анализ «**влияние на бюджет**». Особенностью фармакоэкономических исследований, в том числе и расчетов влияния на бюджет является невозможность автоматического переноса результатов, полученных в одной стране, для использования в другой. Так как могут отличаться не только стоимость препаратов и структура стоимости различных медицинских услуг и исследований, но и критерии определения неработоспособности и, особенно, инвалидизации

больных. Как правило, отличаются и стандарты помощи при одном заболевании в разных странах. Расчеты «влияния на бюджет» должны производиться с учетом действующих государственных стандартов лечения больных и цен госзакупок на лекарственные средства (ЛС), а также расценок на медицинские услуги по стандартам обязательного медицинского страхования (ОМС).

Таким образом, при решении фармакоэкономических проблем, в каждой отдельной стране необходимо проведение фармакоэкономических исследований именно в этой стране.

К сожалению, в России существуют единичные исследования, посвященные фармакоэкономическим аспектам лечения РС (Сабанов А.В. и др., 2014). В то же время в течение последних трех десятилетий произошел реальный прогресс в лечении больных РС. Наиболее эффективными в лечении данного заболевания в настоящее время считаются препараты, влияющие на аутоиммунный процесс. С начала 1990-х годов появились препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), а в последние годы – новые препараты, по-разному влияющие на отдельные механизмы становления аутоиммунного процесса.

Следует подчеркнуть, что учитывая, как правило, молодой возраст заболевания РС, высокий уровень инвалидизации при данной болезни (Гусев Е.И. и др., 2007, 2011; Кудрявцева Е., 2015), высокую стоимость диагностических и лечебных мероприятий, государство берет на себя практически все материальное бремя обеспечения диагностики, лечения и жизни больных РС. Таким образом, как для государства, так и для самих больных и членов их семей экономические аспекты диагностики и лечения РС являются не менее значимыми, чем клинические. Особенно это касается медикаментозного лечения РС.

До последних лет основу терапии заболевания составляли, главным образом, ПИТРС первой линии: интерфероны (ИФН) $\beta 1a$, ИФН $\beta 1b$ и глатирамера ацетат. Однако даже эти препараты являются весьма дорогостоящими. С появлением 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, приводящий к перераспределению лимфоцитов в организме, и не приводящий к уменьшению общего количества лимфоцитов), применение которых значительно снижает не только частоту обострений заболевания, но и уровень инвалидизации больных, проблема выбора ЛП для лечения РС из клинической все больше превращается и в экономическую, так как стоимость этих ПИТРС значительно превышает таковую у препаратов первой линии.

В течение последнего времени появились новые пероральные формы ПИТРС первой линии, такие как диметилфумарат (текфидера) и терифлуноид (абаджио). Механизм действия диметилфумарата при РС окончательно не

выяснен. 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 Nrf276 и рецептора никотиновой кислоты (Prosperini L., Pontecorvo S., 2016).

Терифлуноид относится к иммуномодулирующим средствам с противовоспалительным действием: ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу – митохондриальный фермент, вовлеченный в синтез пиримидина. Механизм действия препарата при РС до конца не выяснен, но, считается, что он снижает количество активных лимфоцитов в ЦНС.

Целью проведенного нами исследования явился анализ современных данных о сравнительной клинико-фармакоэкономической эффективности применения диметилфумарата в лечении РС и на их основании фармакоэкономический анализ применения перорального препарата первой линии диметилфумарата в Российской Федерации в сравнении с другими новыми ПИТРС (Мкртчян В.Р. и др., 2016)

В исследовании рассматривались диметилфумарат (текфидера) (per os в дозе 120 мг два раза в день в первую неделю и 240 мг два раза в день в дальнейшем), терифлуноид (абаджио) (per os в дозе 14 мг один раз в день), финголимод (несклер) (per os 0,5 мг один раз в день), натализумаб (тизабри) (300 мг в/в один раз в четыре недели). Выбор генерического препарата несклер в рамках МНН финголимода обусловлен в том числе соответствующим требованием Постановления Правительства, регламентирующим правила формирования перечней ЛП для медицинского применения в РФ (Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871).

Целевой популяцией анализа были взрослые пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Горизонт исследования составил один год. При проведении исследования анализ включал расчет только прямых затрат:

- стоимость медикаментозного лечения основного заболевания ПИТРС,
- затраты на введение 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 затрат на другие медикаменты в период ремиссии,
- стоимость затрат на другие медикаменты в период обострений.

Все расчеты производились, исходя из действующих государственных стандартов для лечения больных РС и цен госзакупок на лекарственные средства на март 2016 года, расценок медицинских услуг по стандартам ОМС в г. Москве на 2015 год (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 дека-

бря 2012 г. № 1542н; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н).

Расчеты стоимости (СТ) производились по следующим формулам:

$$\text{СТлекарственных средств} = \sum \frac{\text{Цена упаковки} * \text{СКД} * \text{Вероятность применения}}{\text{Количество СКД в упаковке}}$$

где СКД – средняя курсовая доза

$$\text{Критерий эффективности} = \frac{\text{Частота обострений при плацебо} - \text{Частота обострений на ЛС}}{\text{Частота обострений при плацебо}}$$

$$\text{Показатель затраты - эффективность} = \frac{\text{Полная стоимость лечения}}{\text{Критерий эффективности}}$$

Затраты (в рублях) на пероральные препараты первой линии для лечения РС в течение года представлены в таблице 1.

Таблица 1. Затраты на препараты в лечении рассеянного склероза на 1 пациента в течение года

Торговое название	Доза	Способ применения	Способ применения				Цена производителя	Затраты на терапию за 1 год
			Раз в неделю	Раз в 1 год	Кол-во доз в упаковке	Упаковок на 1 год		
текфидера	120 мг 2 раза в день в первую неделю	Per os	14	14	14	1	7675,00	7675,00
текфидера	240 мг 2 раза в день в дальнейшем	Per os	14	714	56	13	61400,00	785042,86
текфидера	-	Per os						792717,86
абаджио	14 мг 1 раз в день	Per os	7	364	28	13	43358,00	565202,50

В виду отсутствия требуемых прямых сравнительных исследований для расчетов использовались данные об эффективности терапии, приведенные в метаанализе отчета ОМТ Норвежского института общественного здравоохранения 2016 года. В качестве критерия оценки эффективности выбран показатель снижения относительного риска ежегодных обострений по сравнению с плацебо.

Показатели «затраты – эффективность» при лечении РС пероральными ПИТРС первой линии терапии приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты анализа «затраты – эффективность» первой линии терапии ПИТРС для перорального применения (количество пациентов – один, горизонт исследования – один год)

Торговое название	Критерий эффективности	Затраты на терапию препаратом, руб.	Затраты в период ремиссии, руб.	Затраты в период обострений, руб.	Суммарные затраты, руб.	CER
текфидера	0,50	792717,86	157759,93	15146,57	965624,36	19312,49
абаджио	0,33	565202,50	156171,20	20296,41	741670,11	22474,85

Как следует из результатов, представленных в таблице 2, суммарные затраты на терапию препаратом диметилфумарат на одного больного превосходили суммарные затраты на терапию терифлуномидом. При этом из-за более высокого критерия эффективности показатель «затраты/эффективность» был лучшим при лечении текфидерой.

В виду эффективности, превосходящей эффективность других препаратов первой линии ПИТРС, был проведен фармакоэкономический анализ сравнения диметилфумарата с ПИТРС второй линии. Полученные результаты анализа «затраты – эффективность» приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа «затраты – эффективность» использования препарата диметилфумарат в сравнении с ПИТРС второй линии терапии (количество пациентов – один, горизонт исследования – один год)

МНН	ТН	Снижение относительного риска ежегодных обострений по сравнению с плацебо, %	Суммарные затраты, руб.	Соотношение «затраты – эффективность» (CER), руб.
диметилфумарат	текфидера	50	965624,36	19312,49
финголимод	несклер	54	1073229,21	19874,62
натализумаб	тизабри	70	1353139,35	19330,56

Как видно из данных таблицы 3, суммарные затраты на лечение диметилфумаратом были меньше, чем на терапию ПИТРС второй линии. Показатель «затраты – эффективность» у диметилфумарата был также 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 РФ на настоящее время при бо-

лее низкой стоимости диметилфумарат даже превосходит препараты второй линии по показателю «затраты-эффективность».

Можно заключить, что среди пероральных препаратов первой линии в лечении РС диметилфумарат (текфидера) по показателю «затраты/эффективность» значительно превосходит терифлуномид и превосходит ПИТРС второй линии натализумаб и финголимод. Таким образом, диметилфумарат является препаратом выбора первой линии по клинико-экономическим показателям среди ПИТРС в лечении РС.

В то же время, несмотря на большое количество инъекционных препаратов первой линии, появляются их новые формы, в частности препарат пегинтерферона бета 1-а плегриди. Учитывая, что препарат можно вводить один раз в две недели и его применение дает достаточно выраженное снижение риска ежегодных обострений по данным P.A. Calabresi и соавт. (2014), сравнительный фармакоэкономический анализ пегинтерферона с другими инъекционными препаратами первой линии представляет безусловный интерес.

Сегодня можно заключить, что как методы фармакоэкономического анализа, так и лекарственные средства, используемые в лечении рассеянного склероза находятся в стадии непрерывного развития и совершенствования.

Литература

1. Гусев Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм. – 2011. – 528 р.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(4):4-13.
3. Кудрявцева Е. Болезнь красивых и талантливых (рус.). Коммерсант. kommersant.ru (13 июля 2015). Проверено 15 июля 2015.
4. Мкртчян В.Р., Брылев Л.В., Шпак И.А., Сергеев А.М. Клинико-экономический анализ применения диметилфумарата в лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):98–103.
5. 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»
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1542н «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии».
7. 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)»
8. Сабанов А.В., Лунева А.В., Матвеев Н.В. Фармакоэкономический анализ эффективности применения натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(5):65–9
9. Ягудиной Р.И., Куликова А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях Российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности// Фармакоэкономика: Теория и практика Том 3, 2015, №3, с.5-9
10. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J., Boyko A., Pelletier J., Liu S., Zhu Y., Seddighzadeh A., Hung S., Deykin A. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study, for the ADVANCE Study Investigators* The Lancet Neurology., vol.3, № 7 , p657–665, July 2014
11. Couto E., Hamidi V., Ringerike T., Odgaard-Jensen J., Harboe I., Klemp M. Medicines used for Multiple Sclerosis – A Health Technology Assessment // Norwegian Institute of Public Health (February 2016). <http://www.norwegianinstituteofpublichealth.no>

Когда рассеянный склероз «Молчит»...*

kunnskapssenteret.no/en/publications/Medicines+used+for+Multiple+Sclerosis+A+Health+Technology+Assessment?vis=sammendrag. – 2016. – 114 p.

12. Prosperini L., Pontecorvo S., Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations, Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12 339–350.



- 8 из 10 пациентов свободны от прогрессирования РС^{1,2}
- Удобное начало и продолжение терапии – высокая приверженность^{3,4}
- Благоприятный профиль безопасности доказан более чем 8-летним опытом применения в клинических исследованиях⁵

* 8 из 10 пациентов не имели рецидивов в течение 2 лет приема Абаджидо®. 8 из 10 пациентов не имели прогрессирования инвалидизации в течение 2 лет приема Абаджидо®. На 80% меньше число лет-очагов на фоне терапии Абаджидо® по сравнению с плацебо¹. Благоприятный профиль безопасности Абаджидо® доказан более чем 8-летним опытом применения в РФ.
1. O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C, et al. TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1293–1303. 2. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (3): 247–256. 3. Vernerssch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler.* 2013. 4. Atkinson M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual. Life Outcomes.* 2004; 2–12. 3. O'Connor P, Wolinsky J S, Freedman M, S, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006; 66 (6): 894–900. 5. Freedman M, S, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the TEMSO extension trial. *ECTRIMS.* 2013; P544.

Абаджидо® (терифлуномид). Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 14 мг терифлуномид. Показание к применению: препарат Абаджидо® показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РС). Способ применения и дозы: рекомендованная доза Абаджидо® составляет 14 мг в день. Таблетки следует принимать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ; тяжелая форма печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью); беременность и кормление грудью (женщины с сохраненным детородным потенциалом, не использующие надежные методы контрацепции и при плазменной концентрации терифлуномида выше 0,02 мкг/л); тяжелый иммунодефицит, например СПИД; тяжелое нарушение костномозгового кровообращения, включая клинически значимую анемию, лейкопению, нейтропению или тромбоцитопению; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; тяжелые активные инфекции; тяжелая гипопропиемия; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет. Особые указания. Мониторинг: до начала терапии необходимо оценить артериальное давление, уровень АЛТ, полный клинический анализ крови. Во время лечения следует контролировать АД, уровень АЛТ, ОАК – при симптомах инфекции. Процедура ускоренного выведения: терифлуномид медленно выводится из плазмы, концентрации в плазме достигают значений ниже 0,02 мкг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений выведение лекарственных веществ может продолжаться до 2 лет. В любое время после прекращения приема терифлуномида можно осуществить процедуру ускоренного выведения. Пациенты старшей возрастной группы. Абаджидо® необходимо назначать с осторожностью пациентам в возрасте 65 лет и старше. Детская популяция: безопасность и эффективность Абаджидо® у детей в возрасте от 10 до 18 лет не установлены. Терифлуномид не назначается детям в возрасте до 10 лет для лечения РС. Влияние на печень: активность печеночных ферментов необходимо проконтролировать перед началом терапии терифлуномидом, затем каждые две недели в течение первых 6 месяцев лечения и каждые 8 недель впоследствии, и/или при соответствующих клинических признаках и симптомах. Терапия терифлуномидом должна прекращаться, если есть подозрение на поражение печени. Артериальное давление: необходимо проконтролировать артериальное давление перед началом лечения терифлуномидом и периодически осуществлять контроль впоследствии. Инфекции: необходимо немедленно сообщать о симптомах инфекции врачу. Пациенты с активными острыми и хроническими инфекциями не должны начинать лечение препаратом Абаджидо® до полного излечения. Безопасность Абаджидо® у лиц с латентной туберкулезной инфекцией неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим позитивный тест на туберкулез на скрининге, перед началом приема Абаджидо® необходимо пройти соответствующее лечение. Респираторные реакции: на фоне терапии могут развиваться интерстициальные заболевания легких. Легочные симптомы, такие как постоянный кашель и одышка, могут стать причиной прекращения терапии и проведения дальнейшего обследования. Гематологические эффекты: перед началом терапии Абаджидо® необходимо выполнить полный ОАК. На фоне терапии Абаджидо® необходимо выполнять ОАК при появлении определенных симптомов и признаков (например, при инфекции). Кожные реакции: в случае появления язвенного стоматита и/или серьезной генерализованной кожной реакции (синдром Стивенса-Джонсона или токсичный эпидермальный некроз – синдром Лайелла) прием терифлуномида следует прекратить. Периферическая нейропатия: в случае подтвержденной периферической нейропатии следует рассмотреть возможность прекращения приема Абаджидо®. Вакцинация: применение живых ослабленных вакцин следует избегать. Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия: совместный прием терифлуномид с лефлуномидом не рекомендован. Совместный прием с антикоагулянтами или иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения рассеянного склероза, не изучался. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: одновременное назначение терифлуномид и лефлуномид не рекомендовано. Совместное назначение антикоагулянтных и иммуносупрессивных препаратов не изучалось. Совместное назначение с интерфероном бета или глатимера ацетатом не выявило проблем с безопасностью, но отмечено большее число нежелательных реакций, чем на фоне монотерапии. Совместное назначение рифампицина и других мощных индукторов CYP, препаратов, метаболизируемых CYP2C8, оральных контрацептивов, препаратов, метаболизируемых CYP1A2, субстратов OAT3, BCRP и OATP – с осторожностью. Не рекомендован однократный прием терифлуномид и колестирамина или активированного угля. Поэтому при однократном введении варфарина и терифлуномида рекомендуется тщательный последующий и текущий контроль МНО. Беременность и лактация: женщинам детородного возраста до начала лечения необходимо использовать эффективные средства контрацепции в период лечения препаратом Абаджидо®. В случае беременности необходимо обсудить с пациенткой риски и возможность проведения процедуры ускоренного выведения. Женщинам, стремящимся к беременности, следует рекомендовать воспользоваться процедурой ускоренного выведения. Колестирамин и активированный уголь влияют на абсорбцию эстрогенов и прогестагенов. Побочное действие: на основании плацебо-контролируемых исследований. Очень часто: (≥1/10): грипп, инфекция верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей, паростеи, диарея, тошнота, апатия, повышение уровня АЛТ, фарингит, дерматит, дерматит стопы. Часто: (≥1/100, <1/10): фарингит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес ротовой полости, инфекция пародонта, нейтропения, аллергическая реакция легкой степени, тревога, шикса, запястный туннельный синдром, гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия, гипертония, рвота, зубная боль, анемия, мышечно-скелетные боли, малялия, полимиалгия, меноррагия, боль, повышение ИТТ, повышение ААТ, снижение веса, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов, посттравматическая боль. Перезировка: информация по перезировке или интоксикации терифлуномидом у человека нет. В случае существующей перезировки или токсичности рекомендуется процедура ускоренного выведения. Фармакологическая группа: селективный иммуномодулятор. Код АТХ: L04AA. Регистрационное удостоверение: ЛП-002520. Дата регистрации: 4.07.2014. Полная информация по препарату Абаджидо® содержится в инструкции по медицинскому применению.

НООДЖЕРОН

мемантин
№30, №60 и №90



Если трудно удержать мысль



Мысль, следовательно, существует*

- Способствует улучшению когнитивных и психомоторных функций**
- Способствует улучшению повседневной деятельности**
- Снижение зависимости от ухаживающих лиц**
- Обладает благоприятным профилем безопасности**



ООО «Тева», Россия, 115054,
Москва, ул. Валуевая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34,
факс: +7 495 644-22-35/36
www.teva.ru

* Рене Декарт
** Селезнева Н.Д., Котыхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2012 №4, с.24-26
Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

Нооджерон. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название препарата Нооджерон. Международное непатентованное название: Мемантин. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой мемантина гидрохлорид 10 мг (эквивалентно 8,31 мг мемантина). Фармакотерапевтическая группа: Деменция средство лечения. Код АТХ: N06DX01. Показания к применению: Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность; беременность; грудное вскармливание; возраст до 18 лет. Эффективность и безопасность препарата не изучены). Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг (по 2 раза в день). Во вторую третью неделю суточная доза — 15 мг (10 мг утром и 5 мг вечером). С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза — 20 мг. Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению) Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость, нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, психоз, повышенная возбудимость. Со стороны ЖКТ: запор, рвота, панкреатит, тошнота. Инфекции и инвазии: грибковые инфекции. Со стороны ССС: повышение АД, венозный тромбоз, тромбоэмболия. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер ЛСР-000973/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

РАЗДЕЛ 8 КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ – НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

ГЛАВА 8.1.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В.А. Парфенов

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Москва, Россия

Когнитивные расстройства (КР) – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста. В настоящее время в мире 25–35 миллионов людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 миллионов новых случаев (World Health Organization. Dementia, 2012). Согласно тщательным патологоанатомическим исследованиям сосудистая деменция (СД) обнаруживается в 8–10% случаев, болезнь Альцгеймера (БА) – в 60–70% случаев деменции (Jellinger K.A. et al., 2007). Однако у многих пациентов с БА отмечаются признаки цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), поэтому смешанные формы выраженных КР составляют более 60% случаев (Schneider J.A. et al., 2007).

V. Nachinski и соавт. (1993) предложили термин «vascular cognitive impairment» (СКР), для обозначения КР, развивающихся в рамках ЦВЗ. Значительно раньше (в 1958 г.) Г.А. Максудовым и В.М. Коганом был предложен термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) для диагностики хронических ЦВЗ; в 1985 г. ДЭП была включена в отечественную классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга, при этом важная роль в проявлениях ДЭП отводилась КР (Шмидт Е.В. и др., 1985). Американская ассоциация кардиологов/американская ассоциация специалистов по инсульту предложила для практического применения критерии СКР, согласно которым диагноз «подтверждается наличием КР при нейропсихологическом тестировании и перенесенном инсульте или наличием признаков сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, что позволяет предположить причинно-следственную связь между КР и ЦВЗ» (Gorelick P.V. et al., 2011).

СКР по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП; ДЭП I стадии соответствует легким (субъективным) СКР, ДЭП II стадии – умеренным СКР, ДЭП III стадии – выраженным СКР, или СД.

Недавно предложен термин «Сосудистый компонент в развитии КР и деменции, включая БА» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который расценивается как перспективное направление в практическом разрешении проблемы диагностики смешанных КР (Snyder H.M. et al., 2015). Сосудистые факторы в развитии КР

потенциально обратимы, поэтому представляют большой практический интерес в лечении и профилактике СКР.

Этиология и патогенез

К основным факторам риска СКР относят увеличение возраста, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, различные заболевания сердца, фибрилляцию предсердий (ФП) и другие заболевания, способные привести к ЦВЗ. Между многими факторами риска существует взаимное влияние, приводящее к более значительному увеличению вероятности развития СКР.

АГ – основной фактор риска развития ЦВЗ, ишемического и геморрагического инсульта; она способствует снижению когнитивных функций и формированию деменции; повышенное артериальное давление (АД) представляет фактор риска развития КР независимо от возраста и пола (Gorelick P.B., 2014). Наличие АГ в среднем возрасте повышает вероятность развития КР, однако появление АГ в пожилом (65 лет и больше) возрасте оказывает менее существенное влияние на КР (Gottesman R.F. et al., 2015). КР у пациентов с АГ могут быть вызваны развитием инсультов, включая «немые» инфаркты и микрокровоизлияния, поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз), а также ускорением дегенеративных процессов в коре головного мозга (Gorelick P.B. et al., 2011). Снижение эластичных свойств церебральных артерий, развитие артериальной жесткости (ригидности), которая потенцируется АГ, расценивается как важный фактор возникновения КР (Tadic M. et al., 2016). АГ в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к БА; около 8% случаев БА ассоциируются с АГ, возникшей в среднем возрасте (Gorelick P.B., 2014).

Сахарный диабет 2 типа (в меньшей степени 1 типа) представляет независимый фактор риска развития КР и деменции, его наличие в большей степени повышает вероятность СКР, чем БА (Bornstein N.M. et al., 2014). В качестве причин развития КР при сахарном диабете ведущая роль отводится сосудистым факторам (усиление макро- и микроангиопатии), но могут иметь значение и резистентность к инсулину, гипергликемия, оксидативный стресс, накопление гликированных продуктов, гипогликемические эпизоды, изменение метаболизма бета-амилоида. В развитии КР при сахарном диабете могут иметь значение и психологические факторы, среди которых ведущее влияние оказывает депрессивное расстройство (Sullivan M.D. et al., 2013).

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, представляет основной фактор риска развития КР. Частота КР у больных, перенесших инсульт, существенно отличается по данным различных исследований, что может быть связано как различием по возрасту и по сочетанным заболеваниям включенных в иссле-

дование пациентов, так и применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов (Sun J.-H. et al., 2014). Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что по данным краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) КР обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта (Gutiérrez Pérez C. et al., 2011; Douiri A. et al., 2013).

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КР (O'Brien J. et al. 2004): 1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус, структуры лимбической системы, базальные ядра, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина); 2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при КТ или МРТ.

Заболевание мелких артерий включает в себя патологический процесс, объединяющий поражение мелких артерий, венул и капилляров вследствие сосудистых факторов риска и связанных с возрастом изменений. Основные составляющие болезни мелких артерий – лакуны, микрокровоизлияния и лейкоэнцефалопатия (лейкоареоз). Поражение мелких артерий вследствие сахарного диабета, АГ, связанных с возрастом изменений расценивается как наиболее частая причина СКР в пожилом возрасте (Wardlaw J.M. et al., 2013).

Заболевания сердца – фактор риска развития КР вследствие недостаточной перфузии головного мозга и повторных микроэмболий при ФП, аортальной стенозе, постинфарктном кардиосклерозе и кардиомиопатиях с формированием гипокинетических сегментов в левом желудочке и образованием тромбов в левых отделах сердца. ФП – независимый фактор риска КР по данным систематического обзора (Alonso A. et al., 2016). Среди пациентов с ФП КР ассоциируются с наличием субкортикальных инфарктов, что указывает на важную роль в патогенезе снижения когнитивных функций «немых» и клинически явных инфарктов (Chen L.Y. et al., 2014). При ФП возрастает частота «немых» инфарктов, поражения белого вещества (лейкоареоза) и микрокровоизлияний, что объясняет развитие СКР (Gaita F. et al., 2015). Наличие ФП повышает риск не только СД, но и БА (Alonso A. et al., 2016).

Клинические проявления

Легкие КР характеризуются жалобами пациентов (повышенная забывчивость, трудности сосредоточения, быстрая утомляемость при умственной работе), которые часто беспокоят непостоянно, обычно в состоянии утомления или эмоционального стресса (Яхно Н.Н. и др., 2006, 2010). При нейропсихоло-

гическом обследовании даже высокочувствительные методики не выявляют отклонений от среднестатистических нормативов. Однако пациент предъявляет жалобы когнитивного характера, так как ощущает снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем. Лёгкие КР не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента, даже на наиболее сложные ее виды. В международных классификациях легкие КР обычно не выявляются и расцениваются как субъективные КР (Gorelick P.B. et al., 2011, 2014).

Умеренные КР (УКР) характеризуются нарушением когнитивных функций, которые по данным нейропсихологического обследования достоверно выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях (Gorelick P.B. et al., 2011, 2014).

Для СКР характерен «неамнестический» тип, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине нарушением функций программирования и контроля или исполнительных функций (англ. executive functions). Их расстройства проявляются проблемами с организацией, планированием и контролем произвольной деятельности, трудности при одновременном выполнении нескольких действий и т.д. Для выявления нарушений функций программирования и контроля произвольной деятельности на ранних стадиях можно использовать тест символично-цифрового кодирования, тест вербальных ассоциаций, тест рисования часов и др.

Частота УКР существенно возрастает с увеличением возраста. По данным эпидемиологического исследования в Китае (2601 человек) УКР выявлены в возрасте 60 лет и старше в 21,3%, в возрастной группе 65–69 лет – в 28,3%; наиболее часто УКР обнаружены в возрасте 80 лет и старше (Xu S. et al., 2014).

В течение года от 3 до 26% пациентов с УКР имеют прогрессирование с развитием деменции (Petersen R.C. et al., 2009). Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов пожилого возраста, с низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена апополипротеина Е4 и при наличии параклинических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным МРТ, гипометаболизме в височно-теменных отделах по данным позитронно-эмиссионной томографии, наличии специфических нейрхимических изменений в цереброспинальной жидкости. Риск развития деменции наиболее высокий у пациентов с амнестическим типом умеренных КР, в то же время у 4% пациентов с умеренными КР нейропсихологические показатели нормализуются в течение одного года (Petersen R.C. et al., 2009).

Выраженные КР (деменция) включают КР, которые лишают пациента не-

зависимости в повседневных делах жизнь, препятствуют профессиональной деятельности, вызывают существенные затруднения в социально-бытовой сфере.

Выделяют несколько вариантов СД:

- стратегическая инфарктная деменция, связанная с инфарктом головного мозга стратегической для когнитивных функций локализации (угловая извилина, хвостатое тело и бледный шар, основание переднего мозга и гиппокамп, зрительный бугор доминантного полушария); обычно стратегическая инфарктная деменция развивается остро, носит стационарный характер или с течением времени уменьшается по выраженности;
- мультиинфарктная деменция, которая развивается в результате повторных инфарктов, поражающих значительный объём головного мозга;
- субкортикальная (подкорковая) сосудистая деменция (болезнь Бинсвангера), которая развивается вследствие поражения мелких церебральных артерий и характеризуется наличием множественных лакунарных инфарктов и диффузных изменений белого вещества (лейкоареоза); наиболее частые причины подкорковой СД – АГ и сахарный диабет;
- геморрагическая деменция в результате кровоизлияния в мозг;
- гипоперфузионная деменция (в частности, вследствие глобальной ишемии при остановке сердечной деятельности или значительной и длительной артериальной гипотензии);
- смешанные варианты.

Мультиинфарктная и субкортикальная деменции встречаются наиболее часто. СД, как правило, сочетается с очаговой неврологической симптоматикой: нарушениями равновесия и ходьбы лобного характера (лобная дисбазия-дистазия), псевдобульбарным синдромом, амиостатическими расстройствами.

Диагноз

Диагноз СКР основывается на исключении других проявляющихся КР заболеваний, среди которых наиболее часто встречается БА. Необходимо отметить, что у пациентов с СКР почти в двух третях случаях отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в трети случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга (Gong L. et al., 2015).

Диагноз СД согласно критериям NINDS-AIREN (Roman G.V. et al., 1993) основывается на наличии: 1) деменции, 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков ЦВЗ (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии), 3) временной

и причинно-следственной связи между сосудистым поражением головного мозга и КР. Характерны развитие деменции в первые 3 месяца после инсульта, внезапное начало КР или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

В последние годы предлагаются следующие критерии УКР и выраженного КР (таб. 1).

Таблица 1. Критерии умеренного когнитивного расстройства и выраженного когнитивного расстройства (Sachdev P. et al., 2014, с изменениями)

Умеренное когнитивное расстройство
А. Приобретенное снижение (в сравнении с предшествующим уровнем) одной или нескольких когнитивных функций
а. Данные об умеренном снижении когнитивных функций получены от пациента, родственника или близкого человека, врача. Характерны сложности в решении задач, выработке стратегий
б. Данные об умеренном снижении одной или нескольких когнитивных функций получены на основании результатов адекватного нейропсихологического тестирования или клинического обследования. Характерно снижение показателей, полученных при нейропсихологическом тестировании или клиническом обследовании, на 1–2 стандартных отклонения от нормы
Б. Когнитивные нарушения не нарушают нормальную повседневную активность, но требуют больших усилий, использования дополнительных стратегий и приспособлений для её сохранения
Выраженное когнитивное расстройство (деменция)
А. Приобретенное выраженное снижение (в сравнении с предшествующим уровнем) одной или нескольких когнитивных функций
а. Данные о выраженном снижении когнитивных функций получены от пациента, родственника или близкого человека, врача
б. Данные о выраженном снижении одной или нескольких когнитивных функций получены на основании результатов адекватного нейропсихологического тестирования или клинического обследования. Характерно снижение показателей, полученных при нейропсихологическом тестировании или клиническом обследовании, на 2 и более стандартных отклонений от нормы (с учетом возраста, образования, социокультуральных особенностей, пола)
Б. Вследствие когнитивных нарушений утрачивается независимость пациента от окружающих – нормальная повседневная активность, например, ведение финансовых дел, прием лекарственных средств и т.п.

Наличие нескольких ситуаций позволяет предполагать преимущественно сосудистый генез КР (таб. 2).

Таблица 2. Критерии сосудистого происхождения когнитивного расстройства (Sachdev P. et al., 2014, с изменениями)

А. Наличие одной из следующих клинических особенностей
1. Развитие КР во временной связи с одним или несколькими ЦВЗ (возникновение КР сразу или постепенно в течение 3 месяцев после ЦВЗ, субкортикальное поражение может медленно прогрессировать). ЦВЗ подтверждается наличием: а) инсульта, сопровождающегося когнитивным снижением; б) характерных для инсульта проявлений (гемипарез, центральный парез мышц лица, симптом Бабинского, чувствительные (включая зрительные) расстройства, псевдобульбарный синдром).
2. Преобладание среди КР замедления скорости усвоения информации, внимания, нарушений лобных исполнительных функций (при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки). Наличие одного из следующих расстройств: а) раннее появление нарушений походки (мелкими шагами, с наличием апраксии и атаксии, паркинсоническими проявлениями); возможна неустойчивость и частые неспровоцированные падения; б) нарушение мочеиспускание, которое не вызвано урологическим заболеванием; в) эмоциональные и личностные изменения в виде апатии, депрессии или слабодушия.
Б. Наличие по данным МРТ или КТ одного из следующих признаков выраженного ЦВЗ:
1) один большой инфаркт достаточен для развития СКР, два больших инфаркта достаточно для развития выраженного СКР (деменции); 2) Один обширный инфаркт или инфаркт в стратегических для когнитивных функций областях (преимущественно в области таламуса, базальных ядер) достаточен для развития выраженного СКР (деменции); 3) множественные (2 и более) лакунарные инфаркты вне ствола головного мозга, 1-2 лакунарных инфаркта, особенно в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга в сочетании с поражением белого вещества; 4) обширное поражение белого вещества головного мозга; 5) кровоизлияние в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга или два кровоизлияния в мозг.

Исключающие сосудистое КР критерии.

1. История заболевания:
 - а) раннее появление нарушений памяти или прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций в виде нарушений речи (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных функций (апраксии), восприятия (агнозии) при отсутствии признаков по данным МРТ, КТ сосудистого поражения и истории развития инсульта;
 - б) ранее и выраженное проявление паркинсонизма (вероятна деменция с тельцами Леви);
 - в) по данным анамнеза вероятно другое неврологическое заболевание позволяющее объяснить КР, например, рассеянный склероз, энцефалит, токсическое или метаболическое поражение.
2. Нейроизображение:

отсутствие или минимальное сосудистое поражение головного мозга по данным КТ или МРТ.
3. Наличие других заболеваний или состояний, способных вызвать КР:
 - а) приводящие к КР заболевания, например, опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит;
 - б) большая депрессия;
 - в) токсические и дисметаболические расстройства.
4. Наличие биологических маркеров БА (типичные изменения бета-амилоида и тау-протеина в цереброспинальной жидкости, повышение бета-амилоида в головном мозге), которое исключает вероятную СД, при этом возможно сочетание БА и ЦВЗ.

В более простом варианте диагноз сосудистых КР основывается на: 1) жалобах пациента и(или) близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КР по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ и МРТ признаков ЦВЗ, 6) отсутствии данных за другие заболевания, включая БА (Gorelick P.B. et al., 2011).

СКР и ДЭП, хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ)

В нашей стране большое число пациентов наблюдаются неврологами с диагнозом ДЭП или ХИГМ. По нашим данным не более чем у 20% этих пациентов имеются достоверные признаки хронического ЦВЗ с СКР; у остальных пациентов имеются другие заболевания, которые требуют иного лечения (Парфенов В.А. и др., 2014). Необходимо отметить, что наличие головных болей, вестибулярного головокружения не характерно для ДЭП, ХИГМ, СКР.

В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ДЭП, ХИГМ имеются головные боли, вестибулярные головокружения возможны два варианта. В первом имеется сочетание ДЭП, ХИГМ и первичной (мигрень, головные боли напряжения, лекарственно-индуцированные, или абзузные, головные боли или др.) или вторичной головной боли, различных причин головокружения. В таких случаях чаще всего головные боли или головокружения служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КР и признаки ЦВЗ по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеются только первичные головные боли или вестибулярные головокружения, а диагноз ДЭП, ХИГМ поставлен ошибочно.

Большинству пациентов, имеющих диагноз ДЭП и жалобы на головную боль, головокружение, проводятся МРТ или КТ головы, дуплексное сканирование сосудов шеи сосудов, при этом у большинства пациентов зрелого и тем более пожилого возраста при этих обследованиях обнаруживаются изменения, которые расцениваются как подтверждение ДЭП, ХИГМ. Ошибочная интерпретация результатов дополнительных обследований и природы происхождения головной боли, вестибулярного головокружения приводит к назначению неспецифического и неэффективного лечения.

У пациентов с диагнозом ДЭП или ХИГМ, у которых выявляются истинные причины головных болей (Головачева В.А. и др., 2017) или головокружения (Парфенов В.А. и др., 2012) и проводится их адекватное лечение, удается добиться улучшения состояния в большинстве случаев.

В целом, только наличие КР служит основанием для диагностики ДЭП, ХИГМ, СКР, при этом требуется дифференциальный диагноз с БА и другими дегенеративными заболеваниями, проявляющимися КР.

Лечение и профилактика

Лечение пациентов с СКР направлено на профилактику инсульта, прогрессирование ЦВЗ и улучшение когнитивных функций.

У **пациентов с деменцией** основу лечения составляют психосоциальные и поведенческие направления, которые должны использоваться как можно раньше после установления диагноза. Стратегия лечения исходит из реальной ситуации самого пациента, его семьи и близких ему лиц. В идеальном варианте члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры), психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения (Teri L. et al., 2003). Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например, при приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Различные аспекты поведения пациента обсуждаются с врачами, при этом рекомендуется поощрять любую физическую и умственную актив-

ность пациента, избегать конфликтных ситуаций. При появлении агрессивности, опасного для окружающих поведения требуется консультация психиатра, изменение лечения. Психологическая и психотерапевтическая помощь часто требуется не только пациенту, но и членам его семьи.

Профилактика деменции необходима у пациентов с УКР. Наиболее эффективен комплексный подход, который включает все возможные методы предупреждения развития и прогрессирования КР.

Недавно опубликованы результаты исследования FINGER, в котором у 1260 пожилых людей (60–77 лет) сравнивалась эффективность комплексной интенсивной нелекарственной профилактики (диета, увеличение физической активности, мониторинг сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг) с простой рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни (Ngandu T. et al., 2015). Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического тестирования.

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск развития инсульта у бывшего умеренного курильщика (менее 20 сигарет в день) мало отличается от риска развития инсульта у никогда не курившего человека. Вероятно, что отказ от курения, предупреждая инсульт, снижает риск развития и прогрессирования КР.

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков, поэтому способно предупреждать прогрессирование КР.

Регулярные физические упражнения снижают риск развития, как инсульта, так и КР; среди всех имеющихся методов предупреждения развития и прогрессирования КР регулярные физические нагрузки расцениваются как наиболее обоснованные, поскольку они положительно влияют и на другие модифицируемые факторы риска (АГ, сахарный диабет, избыточный вес, депрессия) (Barnes J.N., 2015). Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть вызван снижением веса и АД, повышением толерантности к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови, при этом следует воздержаться от значительных физических нагрузок, особенно пациентам с заболеванием сердечно-сосудистой системы. Метаанализ 7 исследований, включивший 943 пациентов с КР в возрасте 65 лет и старше, показал, что регулярные физические упражнения в течение не менее 3 месяцев дома или в группах улучшают их функциональное состояние, показатели ежедневной активности, поддержания равновесия и уменьшают количество падений (Lewis M. et al., 2017).

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Вероятно, использование в большом коли-

честве фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином, снижает риск развития инсульта. Содержащиеся в свежих фруктах и овощах антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии нейродегенеративного процесса. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты) ассоциируется со снижением частоты развития БА, УКР и прогрессирование УКР в деменцию (Scarmeas N. et al., 2009).

Длительное образование, умственная работа создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КР и снижением риска развития деменции (O'Brien J. et al., 2004).

Нормализация АД, требующая в большинстве случаев у пациентов с АГ постоянного приема антигипертензивных средств, представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и КР. Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов (Peng J. et al., 2014).

В одном из последних метаанализов, включившим 19 рандомизированных (18515 пациентов) и 11 обычных исследований (831674 пациентов), отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет снизить частоту всех случаев деменции на 9%; при этом отмечено небольшое преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II над бета-блокаторами, диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензинового фермента в отношении снижения когнитивных нарушений (Levi Marpillat N. et al., 2013).

У пожилых пациентов антигипертензивная терапия, вероятно, не столь эффективна в отношении риска снижения КР. Метаанализ, включивший 15936 пожилых пациентов (средний возраст 75,4 года) с АГ (среднее АД 171/86 мм рт. ст.), но без ЦВЗ, показал, что снижение АД не сопровождается снижением частоты развития деменции и прогрессирования КР (McGuinness B. et al., 2009). Можно предположить, что среди людей старческого возраста реже достигаются нормальные значения АД, поэтому в этой группе антигипертензивная терапия не столь эффективна в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР (Spinelli C. et al., 2014).

Целевой уровень АД, который следует добиться в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, целесообразно постепенное снижение АД,

при этом в большинстве случаев не рекомендуется его снижение АД ниже 130/80 мм рт. ст. Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.

В качестве антитромботической терапии у пациентов, перенесших ишемический некардиоэмболический инсульт, рекомендуются антитромбоцитарные средства, у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт – антикоагулянты.

Для вторичной профилактики ишемического инсульта можно использовать ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе от 75 до 150 мг в сутки, клопидогрел по 75 мг в сутки, дипиридамола замедленного высвобождения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Вопрос об эффективности антитромбоцитарных средств в отношении развития и прогрессирования КР остается не совсем ясным. Вероятно антитромботические средства у больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), снижают риск развития КР из-за уменьшения частоты развития инсульта.

Антагонист витамина К варфарин рекомендуются для профилактики ишемического инсульта пациентам с ФП, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмболии. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг в сутки) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализующее отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5.

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых (прямых) антикоагулянтов – дабигатрана (Connolly S. et al., 2009), ривароксабана (Patel M.R. et al., 2011), апиксабана (Granger C.B. et al., 2011), эдоксабана (Giugliano R.P. et al., 2013). Результаты этих исследований показали, что новые антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного инсульта и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки более значительно, чем использование варфарина, снижало риск развития повторного инсульта (Connolly S. et al., 2009). В настоящее время антикоагулянты широко используются в клинической практике; сравнительный анализ лечения пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты в США в период с октября 2010 года по июнь 2015 года, показал, что в сравнении с варфарином апиксабан более значительно снижает риск инсульта и больших кровотечений, дабигатран — риск больших кровотечений, ривароксабан достоверно не отличается от варфарина по риску инсульта и больших кровотечений (Yao X. et al., 2016).

Использование новых антикоагулянтов ассоциируется с более низкой вероятностью развития деменции, что лечение варфарином (Jacobs V. et al., 2016).

Многие неврологи в нашей стране у пациентов с СКР на фоне ФП предпочитают применение новых антикоагулянтов варфарину вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля МНО. В последних европейских рекомендациях 2016 года по ведению пациентов с ФП указывается, что при неклапанной ФП новые антикоагулянты предпочтительнее варфарина при начале терапии (ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2016).

Прием статинов показан большинству пациентов с СКР, в патогенезе которого установлена роль атеросклероза. Назначение статинов пациентам с СКР обосновано при сочетанной ишемической болезни сердца, сахарном диабете, перенесенном ишемическом инсульте или ТИА, высоком уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Статины используются в дозах, позволяющих снизить холестерин ЛПНП до 2,5 ммоль/л. Эффективность статинов не доказана полностью в отношении снижения риска развития и прогрессирования КР; в исследовании ACCORDION MIND стратегия более интенсивного снижения холестерина ЛПНП у пациентов с сахарным диабетом не сопровождалась существенным улучшением когнитивных функций (Murray A.M. et al., 2017).

Пациенты с СКР и бессимптомным стенозом сонных артерий (СА) нуждаются в коррекции всех возможных факторов риска развития инсульта, консервативной терапии (антиромбоцитарные средства, статины, антигипертензивные средства). Небольшой части пациентов, недавно (до 3 месяцев) перенесших неинвалидизирующий ишемический инсульт или ТИА и имеющих значительную степень стеноза (сужение более 60% диаметра) СА, рекомендуется каротидная эндартерэктомия при низкой частоте (менее 3%) осложнений (инсульт, смерть) у хирурга. При выборе лечения (хирургического или консервативного) следует учитывать сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни, необходимо обсудить с пациентом риск операции и её возможные преимущества. Хирургическое лечение не эффективно у пациентов старше 75 лет, потому что они имеют высокий риск других заболеваний и смерти от них.

В случаях депрессии у пациентов с СКР её лечение может быть эффективно в отношении улучшения когнитивных функций. Основные современные подходы в лечении депрессии – образовательная программа, фармакотерапия и психотерапия. Образовательная программа обязательна в лечении депрессии. В ряде случаев при малой депрессии возможно применение психотерапии в виде монотерапии. При большой депрессии назначение фармако-

рапии показано всем пациентам, а ее сочетание с психотерапией повышает эффективность проводимого лечения.

Для лечения депрессии у пациентов с СКР в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Henry G. et al., 2011). Во многом это связано с тем, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина хорошо переносятся, имеют относительно мало побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Pizzi C. et al., 2011). Применения трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с выраженными КР из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании (Herrmann N. et al., 2013).

При выраженных психотических расстройствах у пациентов с СКР могут быть использованы антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, арипипразол), при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от их применения, учитывая, что их назначение повышает риск прогрессирования ЦВЗ и смертельного исхода (Herrmann N. et al., 2013).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы применяются при СД, но их эффективность меньше, чем при БА. У пациентов с СД наилучший эффект ингибиторы ацетилхолинэстеразы оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция). В настоящее время, по мнению экспертов, нет убедительных данных о том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны при СД, однако они рекомендуются пациентам с БА, имеющих признаки ЦВЗ (Herrmann N. et al., 2013).

Донепизил используется по 5–10 мг/сут один раз в день. Ривастигмин применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приёма или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5 мг/сут). Галантамин используется по 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приёма (обычная лекарственная форма).

Акатинола мемантин эффективен в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с легкой или умеренной степенью СД по данным двух больших рандомизированных плацебо контролируемых исследований (Ogogozo J.M. et al., 2002; Wilcock G. et al., 2002). Применение мемантина у пациентов с СД приводило к улучшению когнитивных функций в среднем на 2 балла по шкале ADAS-cog, отмечалась недостоверная тенденция к улучшению общего клинического состояния пациентов. Метаанализ рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных оценке эффективности мемантина и ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамина и донепизила) при СД, показал, что применение этих лекарственных средств приводит к улучшению когнитивных функций и поведения пациентов (Kavirajan N. et al., 2007).

Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 раза в сутки, при этом лечение начинают с 5 мг 1 раз в сутки и каждую неделю дозу постепенно уве-

личивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка мемантина 20 мг, которая принимается всего один раз в день.

У пациентов с УКР и деменцией может быть эффективно применение EGB 761 по данным одного из последних метаанализов (Zhang H.-F. et al., 2016). Показано, что EGB 761 улучшает когнитивные функции и незначительно влияет на ежедневную двигательную активность, эффективность препарата выше в дозе 240 мг/сут.

Эффективность цитиколина по 1000 мг в сутки отмечена у пациентов с УКР в исследовании IDEALE (Cotroneo A.M. et al., 2013). В проведенном в Италии исследовании 349 пациентов в возрасте старше 65 лет (средний возраст 79 лет), имевших по данным МРТ признаки ЦВЗ, наблюдались в течение 9 месяцев, при этом 265 пациентов принимали цитиколин, остальные 84 пациентов составили группу сравнения. В группе пациентов, принимавших цитиколин, не отмечено прогрессирования КР по КШОПС в отличие от группы сравнения, в которой отмечено нарастание КР. Использование цитиколина способно усилить эффект ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА и смешанной деменцией (Castagna A. et al., 2016).

В нашей стране у пациентов с ДЭП, ХИГМ, СКР используются различные средства (винпоцетин, актовегин, ницерголин, пентоксифиллин, нафтидрофурил и др.), которые были исследованы в многоцентровых плацебо контролируемых исследованиях у пациентов с СКР, при этом показали возможность улучшения когнитивных функций и хороший профиль безопасности.

Винпоцетин по данным экспериментальных и клинических исследований улучшает в головном мозге усвоение глюкозы и кислорода, повышает кровоснабжение мозга, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии (Nicholson C.D. et al., 1990). В настоящее время в генезе нейропротективного эффекта винпоцетина при ХИГМ обсуждается его антиоксидативное и противовоспалительное действие (Zhang L. et al., 2015).

Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ, сопровождающихся КР, отмечены в плацебо контролируемом исследовании почти 30 лет назад (Balestreri R. et al., 1987). Винпоцетин широко применяется в различных странах мира; в одном из последних исследований, проведенных в Нигерии, отмечено улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина у пациентов с КР вследствие эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний (Ogunrin A.O., 2014). Кохрановский анализ эффективности винпоцетина при УКР и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо (Szatmari S.Z. et al., 2003). По данным анализа отмечено улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут) в сравнении с плацебо, при этом наблюдалась хорошая переносимость винпоцетина. В одном из наиболее крупных многоцентровых иссле-

дований КАЛИПСО, проведенном в нашей стране, показана высокая эффективность кавинтона при ДЭП (Чуканова Е.И., 2010).

В одном из недавних многоцентровых исследований, проведенном в Китае и включившим 610 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, показано, что применение винпоцетина ассоциируется с уменьшением выраженности неврологического дефицита и инвалидности (по шкале Бартел), улучшением когнитивного статуса (по КШОПС) на 90 день с момента развития инсульта (Zhang W. et al., 2016).

Таким образом, СКР – одно из распространенных расстройств, диагностика которого основывается на клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных данных. Если у пациента с диагнозом ДЭП, ХИГМ отсутствуют СКР, высоко вероятно ошибка в диагнозе. В лечении и профилактике СКР ведущее значение отводится как нелекарственным методам (достаточная физическая и умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию АД и липидного спектра крови, предупреждения образования тромбов и улучшение когнитивных функций.

Литература

1. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р. и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4–9.
2. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2013;(2):38–42.
3. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М., МИА, 2012.
4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., Ремедиум, 2014.
5. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «Калипсо». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):49–52.
6. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга //Журнал невропатологии и психиатрии. 1985; 85(9):1281–1288.
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006. Приложение № 1:4–12.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей М., МЕДпресс-информ, 2010.
9. Alonso A., Arenas de Larriva A. P. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. Eur Cardiol. 2016; 11(1): 49–53
10. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. J Am Geriatr Soc. 1987; 35:425–30.
11. Barnes J. N. Exercise, cognitive function, and aging. Adv Physiol Educ. 2015; 39(2): 55–62.
12. Bornstein N. M., Brainin M., Guekht A. Korczyn A. D. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. Neurol Sci. 2014; 35(7): 995–1001.
13. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RE, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2014;45:2568–2574.
14. Connolly S, Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–1151
15. Cotroneo A. M., Castagna A., Putignano S. Effectiveness and safety of

- citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 131–137
16. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke* 2013;44:138-145
 17. 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; 50(5):e1-e88.
 18. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1990–1997.
 19. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104
 20. Gong L., Liu X.-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7701–7709.
 21. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42:2672–2713
 22. Gorelick P.B. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-1213
 23. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M. et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1218–1227.
 24. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
 25. Gutiérrez Pérez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:622-629.
 26. Hachinski V, Bowler JV. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies/ *Neurology* 1993; 43: 2159–2160
 27. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011;26(3):169–183.
 28. Herrmann N., Lanctôt K.L, Hogan D.B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012/ *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5(Suppl 1): S5.
 29. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016; 11(1):49-53.
 30. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):349–388.
 31. Kavirajan, H. and Schneider, L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*, 2007; 6(9):782-792.
 32. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073–1082.
 33. Lewis M., Peiris C. L., Shields N. Long-term home and community-based exercise programs improve function in community-dwelling older people with cognitive impairment: a systematic review//J. *Physiotherapy* 2017; 63:23–29.
 34. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4:CD004034.
 35. Murray AM, Hsu FC, Williamson JD et al. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia*. 2017; 60(1):69-80.
 36. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A.A. 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2255-2263.
 37. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;101:147–59.
 38. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al., editors. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. Second edition. Martin Dunitz, 2004.
 39. Ogunrin AO. Effect of Vinpocetine (Cognitol™) on Cognitive Performances of a Nigerian Population. *Ann Med Health Sci Res*. 2014; 4(4): 654–661.
 40. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; 33:1834-1839.
 41. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891
 42. Peng J, Lu F, Wang Z et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:904-910.

43. Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F. et al. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Arch Neurol.* 2009; 66(12): 1447–1455
44. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:972–979.
45. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43:250–260.
46. Sachdev P, Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014; 28(3): 206–218.
47. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69:2197–2204.
48. Snyder H.M., Corriveau R.A., Craft S. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 710–717
49. Spinelli C., Fara De Caro M., Schirosi G. Impaired Cognitive Executive Dysfunction in Adult Treated Hypertensives with a Confirmed Diagnosis of Poorly Controlled Blood Pressure. *Int J Med Sci.* 2014; 11(8): 771–778.
50. Solomon A, Mangialasche F, Richard E. et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med.* 2014; 275(3): 229–250.
51. Sullivan MD, Katon WJ, Lavato LC et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1041–1047.
52. Sun J.-H., Tan L., Yu J.-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014; 2(8): 80
53. Tadic M., Cuspidi C., Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 208.
54. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290:2015–2022.
55. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302(6):627–637.
56. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD003119.
57. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–838
58. Wilcock G, Moebius HJ, Stoffler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17:297–305.
59. World Health Organization. *Dementia: A Public Health Priority.* Geneva: WHO; 2012.
60. Xu S, Xie B, Song M et al. High prevalence of mild cognitive impairment in the elderly: a community-based study in four cities of the Hebei province, china. *Neuroepidemiology.* 2014;42(2):123–130.
61. Yao X., Abraham N. S., Sangaralingham L. R. et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6): e003725.
62. Zhang L., Yang L. Anti-Inflammatory Effects of Vinpocetine in Atherosclerosis and Ischemic Stroke: A Review of the Literature. *Molecules* 2015, 20(1):335–347.
63. Zhang H.-F., Huang L.-B., Zhong Y.-B. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8: 276.
64. Zhang W, Huang Y, Li Y. et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clin Drug Investig.* 2016;36(9):697–704.



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – единственный НОАК, профиль безопасности которого подтвержден в независимом исследовании FDA (>134 000 пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный НОАК, превосшедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта¹

*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.
НОАК – новый оральный антикоагулянт
FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература:
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.11.001. 6. Eizekowitz M, et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/PlanViewAbstract.aspx?mID=3281&Key=d4d6e9ce-d16b-467b-ba5f-f968a928f645&Key=c2d1f570-0c15-4fb3-e0882ef8310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса (Прадакса)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное или значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъятия ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутрисердечное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других

антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энксапарин, дельтапегрин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение метоклопрамида для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсулы из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный

геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше граничных норм перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатрана этексилат
Защита от инсульта, подтвержденная практикой^{1*}

Валентина Ивановна,
преподаватель **62** года

Головокружение,
снижение слуха,
ухудшение памяти



Комфортное лечение когнитивных нарушений

**Первый ноотропный препарат
в форме диспергируемых таблеток¹**

- Улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям мозга²
- Стимулирует метаболизм в головном мозге²
- Повышает устойчивость к гипоксии²

1. По данным IMS Health за август 2015 г., рынок N06D (улаковки).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кавинтон® Комфорте.

ВИНГОЦЕТИН®
Кавинтон
Комфорте

НОВАЯ ФОРМА!



таблетки диспергируемые

ГЛАВА 8.2.

ПОЧЕМУ МЫ ДО СИХ ПОР НЕ ВЫИГРАЛИ ВОЙНУ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

А. Корчин

Кафедра неврологии
Тель-Авивский университет
Тель-Авив, Израиль

Прошло двадцать, или, возможно, тридцать лет с того момента, как деменция, связанная с возрастом, стала центром повышенного внимания. До этого момента, нарушение когнитивных функций у пожилых носило название «старческое слабоумие» или «сенильная деменция» и, как предполагалось, являлось результатом сосудистых изменений. В течение 1980-х годов произошло изменение в номенклатуре заболеваний и термин болезнь Альцгеймера (БА) был применен к этим людям. Это было, конечно, использование известного термина. Алоис Альцгеймер, психиатр, описал пациента, у которого в возрасте 50 лет развилась деменция, болезнь, как теперь известно, возникающая из-за генетической мутации в гене пресенилина. В течение последующих шестидесяти лет этот термин использовался для описания пациентов, у которых ухудшение состояния началось в молодом возрасте. Предположение о том, что пожилые люди с деменцией страдают от того же самого расстройства было основано на сходстве клинических проявлений и патологических особенностей, но было сделано без должного обсуждения последствий использования старого названия при описании новой нозологии, хотя эти последствия были значительными и деструктивными.

Формальное определение БА следующее: «снижение когнитивных функций с началом во взрослом возрасте, при наличии определенных нейропатологических особенностей, а именно бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков». Следует признать, что это не совсем обычное определение. Практически не существует таких заболеваний, где в формальном определении используется комбинация клинических признаков с патологическими характеристиками. Такое определение необходимо потому, что ни один из двух компонентов определения, сам по себе, не является достаточным. Клинический фенотип может быть обусловлен несколькими болезненными состояниями.

Значительное число пациентов возможно, одна треть, с диагнозом БА, установленным выдающимися экспертами клиницистами, на вскрытии имеют другое расстройство. И наоборот, люди, опять же, возможно, одна треть, у которых при аутопсии были выявлены нейропатологические критерии БА, при жизни были когнитивно сохранными.

Таким образом, клинический фенотип деменции позднего возраста – это синдром. В то же время, характерные патологические изменения также являются синдромом. Бета-амилоидные бляшки могут возникать и в других случаях, например, после ишемии головного мозга и при деменции с тельцами Леви, а появление нейрофибриллярных клубков встречается во многих случаях так называемых таупатий. Не удивительно, что ни одна из многих попыток найти биомаркеры БА не удалась. Несмотря на то, что сочетание некоторых маркеров в спинномозговой жидкости используется на практике, доказательства их полезности только в том, что они коррелируют с другими изменениями, такими как отложение амилоида в клетках мозга. Разницу между синдромом и болезнью определяет тот факт, что при болезни мы предположительно знаем патогенез заболевания. Но, несмотря на огромное количество исследований, этиопатогенез БА неизвестен.

Объем работы, время и деньги, которые были вложены в попытку вылечить БА огромны. Сегодня, когда такие согласованные попытки большого числа ученых самого высокого ранга, при неограниченной поддержке академических и промышленных фондов потерпели неудачу, мы должны пересмотреть наши первоначальные предположения.

Работа многих органов и систем человеческого организма ухудшается с возрастом, в том числе это относится к сердцу, коже, почкам и т.д. Это считается результатом естественного «износа», и не следует предполагать никакой конкретной причины, так же как и искать конкретную патологию. Мозг в этом случае не исключение, и «износ» головного мозга лежит в основе того, что называется «нормальное старение мозга», которое включает, в том числе и снижение когнитивных функций. Скорость этого снижения, однако, не одинакова для всех. Некоторым людям удастся избежать снижения, и когнитивные функции сохраняются в превосходном состоянии вплоть до глубокой старости. Другим везет меньше, у них начинается быстрое снижение когнитивных функций и развивается деменция. В какой-то степени это случайность, разовьется деменция или наоборот когнитивные функции будут сохранены. Однако, несомненно, дополнительные патологические состояния, например, повреждение сосудов и ишемия головного мозга могут вносить свой вклад в этот процесс.

Существуют патологические проявления старения, и появление бета-амилоидных бляшек в головном мозге является одним из них. Появление и отложение бляшек, особенно сенильных, напрямую зависит от возраста. Процессы, приводящие к этому отложению, все еще недостаточно хорошо изучены, но не следует ожидать, что процесс будет развиваться с одинаковой скоростью у всех. Таким образом, некоторые пожилые люди будут иметь большее, а другие меньшее количество бляшек в мозге в определенном возрасте.

У тех людей, у кого, возможно, по несчастливой случайности, процесс ста-

рения будет протекать быстрее, со значительной атрофией мозга и когнитивными нарушениями, будет развиваться сенильная деменция. Но необходимо понимать, что это может быть связано с ускоренным старением, а не с конкретным заболеванием.

Предположение о том, что бета-амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки не только являются маркерами клеточного старения, но сами по себе токсичны до сих пор не доказано. Но даже если оно подтвердится, все равно еще должна быть причина для повышения уровней этих белков в мозге больных с деменцией, в то время как в других случаях это может быть просто из-за их случайного попадания на неправильную сторону медианы.

Эту точку зрения не следует воспринимать как фатальную. Несмотря на случайность в распределении людей по группам с когнитивным снижением и без него, некоторые факторы могут внести свой вклад в развитие. Это могут быть генетические (например, APOE4) факторы или факторы окружающей среды (например, курение). Важно знать эти факторы потому, что конкретные меры могут влиять на скорость развития заболевания. Эпидемиологические исследования показали, что существует множество факторов, которые связаны с более выраженными когнитивными нарушениями. Влияние на эти факторы может существенно снизить показатели заболеваемости сенильной деменцией, а подтверждением этого предположения может служить более низкая частотой развития деменции, наблюдаемая в последние годы.

Как и в случае многих других нейродегенеративных заболеваний, сенильная деменция является многофакторным расстройством. Факторы, способствующие развитию заболевания, различаются индивидуально, как в количественном, так и качественном отношении. Таким образом, профилактика сенильной деменции должна базироваться на выявлении и воздействии на факторы, наблюдаемые в каждом конкретном случае.

Сенильная деменция, таким образом, является другой нозологической единицей, отличной от болезни Альцгеймера с ранним началом, которая во многих случаях имеет единственную природу и не зависит существенно от модификации факторов риска. Использование одного и того же названия – БА для двух нозологий не способствует нашему пониманию этих болезней и мешает попыткам повлиять на предстоящую эпидемию, которая нам угрожает.

Таким образом, поиск лекарства для лечения БА потерпел неудачу по причине того, что мы предполагали наличие некоей абстрактной воображаемой нозологии. Погоня за несуществующей целью не приведет нас ни к чему. Мы не можем вылечить несуществующую болезнь. Тем не менее, мы можем задержать начало, и, возможно, замедлить прогрессирование сенильной деменции.

WHY THE WAR (ON AD) WAS LOST. SO FAR

A. Korczyn

Department of Neurology
Tel Aviv University
Tel Aviv, Israel

It is now twenty, or perhaps thirty years since age-related dementia became a center of high interest. Up until then, cognitive impairment in old age was termed «senile dementia (SD)», and was believed to be the result of vascular changes. During the 1980's there was a change in the nomenclature and the term Alzheimer disease (AD) was applied to these people. This was, of course, exploitation of a known term. Alois Alzheimer, a psychiatrist, described a patient who in her early 50's developed a dementing illness, now known to be due to genetic mutation in a presenilin gene. For the next sixty years the term was reserved to people whose deterioration started at a young age. The assumption that old people with dementia suffer from the same disorder was based on similarities of clinical presentation and pathological features, but was made without proper discussion of the consequences of using an old name to describe a new entity, but these were significant and detrimental.

The formal definition of AD is of «adult onset cognitive decline associated with certain neuropathological features, namely beta amyloid plaques (BAP) and neurofibrillary tangles (NFT)». It should be recognized that this is an unusual definition. Almost no other disease is based, for its formal definition, on a combination of clinical features with pathological characteristics. The requirement is needed because none of the two components, by themselves, are sufficient. The clinical phenotype itself can be caused by several disease states. A substantial number of patients diagnosed by eminent expert clinicians as having AD, perhaps one third, are found at autopsy to have another disorder. And conversely, of people shown at autopsy as fulfilling neuropathological criteria of AD many, again perhaps one third, have been cognitively normal prior to death.

Thus, the clinical phenotype of old age dementia is a syndrome. However, the «characteristic» pathology also defines a syndrome. BAP can occur in other circumstances, such as after brain ischemia and in dementia with Lewy bodies, and NFTs occur in many so called tauopathies. Not surprisingly, none of many attempts to find a biomarker for AD have succeeded. Although a combination of cerebrospinal fluid markers are being used in practice, the evidence for their usefulness is just that they are correlated with other changes, such as brain amyloid deposition.

The difference between a syndrome and a disease is that in a disease we assume we know what is the pathogenesis of the disorder. But in spite of an enormous amount of research, the etiopathogenesis of AD is unknown.

The amount of work, time and money which have been invested in an attempt to cure AD is mind boggling. When such concerted attempts by a huge number of scientists of the highest caliber, supported by unrestricted funds in academia and industry have failed, we need to reexamine our initial assumptions.

Many organs and systems of the human body deteriorate with age including the heart, skin, kidneys etc. This is considered to be the result of «wear and tear», and no special specific cause should be assumed to account for these, and no specific pathology is searched for. The brain should not be an exception, and this wear and tear of the brain underlies what is called «normal brain aging», which involves cognition. The rate of this decline, however, is not identical in all. Several people escape the decline and maintain excellent cognitive function well into old age. Others, however, are less lucky and manifest faster decline, and these will develop dementia. To some extent, it may be due to chance whether a person is above or below the mean. However undoubtedly additional pathologies could contribute to this process, for example vascular damage and brain ischemia.

There are pathological manifestations of aging. BAP deposition in the brain, is one of them. BAP deposition, particularly senile plaques, is age-dependent. The processes leading to this deposition are still not well understood, but this deposition too should not be expected to develop at the same rate in all. So some elderly people will have higher and others lower amounts of BAP in their brains at a given age.

Those people who, perhaps by chance alone, have the unfortunate fate of manifesting the aging process faster along both lines, with significant brain atrophy and cognitive decline, will develop SD. But it must be realized that this may only be due to accelerated aging and not due to a specific disease.

The assumption that BAP and NFT are not only markers of cellular aging but are themselves toxic is still unproven. But even if accepted, there still needs to be a cause for the elevated levels of these proteins in the brain of some demented individuals, while in others this may just be due to their being, by chance, on the wrong side of the median.

This view should not be taken as fatalistic. Although whether a person falls into one side of the spectrum or another may be due to chance, certain factors may contribute to it. These may be genetic (eg APOE4) or environmental (eg smoking). This is important because specific interventions may affect the rate of deterioration. Epidemiological studies have demonstrated many factors which are associated with higher rates of cognitive decline. Attention to these factors could substantially reduce the incidence rates of SD, and the observation of lower incidence of dementia in recent years may support this assumption.

Like many other neurodegenerative diseases, SD is a multifactorial disorder. The contributing factors differ in different individuals both quantitatively and qualitatively. Thus, prevention of SD needs to depend on the factors in each individual.

SD is thus a different entity than early-onset AD, which is in many cases monogenic and not influenced substantially by modifiable risk factors. Calling the two entities by the same name, AD, does not contribute to our understanding and attempts to solve the upcoming epidemic which is threatening us.

So the search for a cure for AD has failed because we were assuming the existence of an imaginary entity. Chasing a nonexistent target will lead us nowhere. We cannot cure a nonexistent disease. However we can delay the onset, and perhaps slow the progression, of SD.

*Акатинол.
Если дальше
не вяжется.*



Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.

Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



Акатинол Мемантин, Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмБХ и Ко, КГАА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*
*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения, Реклама

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ
Оригинальный нейропротектор
с высокой степенью эффективности



- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578. 2. Secades JJ. Rev Neurol. 2011; 52 (2): 51-562. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089. ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. Показания к применению. Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выявленная ваготония. Возраст до 18 лет. Для раствора для приема внутрь: редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. Особые указания: для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
 Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: февраль 2017



ГЛАВА 8.3.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

С.В. Лобзин¹, В.Ю. Лобзин²

¹– Кафедра неврологии имени акад. С.Н.Давиденкова
 Северо-Западный государственный медицинский университет
 им. И.И. Мечникова

²– Кафедра нервных болезней
 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
 Санкт-Петербург, Россия

Достижения клинической неврологии и психиатрии настоящего десятилетия в диагностике и лечении нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний определяют растущий интерес к проблеме когнитивных нарушений. Этот интерес основан, в том числе, и на увеличивающейся распространенности как цереброваскулярной патологии, так и нейродегенеративных болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения на март 2015 г. в мире насчитывалось 47,5 млн больных деменцией, а уже к 2030 г. предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 75,6 млн). При этом ежегодно регистрируется до 7,7 млн новых случаев заболевания (Dementia. Fact sheet N°362. March 2015.). Очевидно, что наиболее перспективным для лечения когнитивных нарушений является их выявление на додементных стадиях. Это обусловлено не только хорошим ответом на раннее начало терапии, но и замедлением перехода таких нарушений в деменцию, а значит и более длительным сохранением социальной, бытовой и профессиональной адаптации (Гаврилова С.И. и др. 2013). Кроме того, необходимость исследования умеренных когнитивных нарушений обусловлена значительной распространенностью данной патологии. К этой категории лиц, как правило, относятся люди трудоспособного возраста, среди которых многие – высококвалифицированные специалисты, и именно поэтому, их лечение является максимально необходимым именно на ранних стадиях заболевания. Доля лиц, страдающих умеренной интеллектуально-мнестической дисфункцией в популяции, варьирует в среднем от 16 до 19% (Geroldi C. et al., 2006). Известно, что в течение года прогрессирование умеренных когнитивных расстройств до стадии деменции наблюдается приблизительно у 15% пациентов, в то время как через три года уже 50% таких больных соответствуют критериям деменции, а через шесть лет количество таких пациентов может достигать 80% (Farias S., 2009).

На сегодняшний день определено, что когнитивные нарушения удобнее

классифицировать по степени тяжести. В большинстве случаев оперируют двумя диагностическими категориями: «умеренное когнитивное расстройство» и «деменция». Однако такое деление не учитывает начальные стадии процессов, снижающих когнитивные функции. Кроме того, сам термин «деменция» является, возможно, не самым удачным, поскольку по существу может рассматриваться как синоним «слабоумия». Но самое главное, диагноз деменции может устанавливаться исключительно психиатром, поскольку заболевание предусматривает возможное ограничение трудо- и дееспособности таких больных, что приобретает, в первую очередь, важное юридическое значение. Безусловно, это создает неудобства для диагностики деменции неврологам, что приводит к некорректности существующих в настоящее время эпидемиологических сведений о когнитивных расстройствах. Таким образом неврологи стремятся избежать установления диагноза деменции, в особенности при дисциркуляторной энцефалопатии и другие нозологических формах.

Дополнительные сложности создает диагностический парадокс, связанный с рубрификацией рассматриваемой патологии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Так, сосудистая деменция, являющаяся одним из основных синдромов, осложняющих течение дисциркуляторной энцефалопатии, кодируется под психиатрическим кодом «F» (F01), а, следовательно, устанавливается исключительно психиатром. Напротив, болезнь Альцгеймера, которая при классическом течении не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, может быть верифицирована только неврологом, так как имеет код G30. Правда, в этом случае для врачей-психиатров все-таки остается диагностический путь в виде кодировки F00.0(1), предусматривающий «деменцию при болезни Альцгеймера». В любом случае, рабочая диагностическая классификация на сегодняшний день устарела, поскольку совершенно не учитывает ранние, додементные формы болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, цереброваскулярной патологии. Все это приводит к тому, что по формальным признакам врачи оказываются не в состоянии назначать препараты для лечения когнитивных нарушений, хотя совершенно очевидно, что их своевременное применение гораздо более эффективно.

Для характеристики когнитивных расстройств, занимающих промежуточное положение между нормой и деменцией, была предложена концепция умеренных когнитивных нарушений. В англоязычной литературе используется термин «mild cognitive impairment», что дословно может быть обозначено как легкие или мягкие когнитивные расстройства, однако, такой перевод не отражает всю суть проблемы и более предпочтительным является определение «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) (Захаров В.В., 2006).

Термин «умеренные когнитивные нарушения» был рекомендован к использованию в 1997 г. специалистами клиники Мейо (Рочестер, США) в от-

ношении больных, страдающих нарушениями высших корковых функций, выходящими за пределы возрастной нормы, но при этом не достигающими степени деменции. Предпосылкой к внедрению данного синдромального диагноза, по мнению ряда специалистов, являлась как нозологическая, так и прогностическая неопределенность недементных когнитивных расстройств (Кудяшева А.В., 2013). Диагностика синдрома УКН базировалась на нарушении памяти, что было связано с преобладанием данного синдрома в клинической картине. При этом основными критериями считали: жалобы на снижение памяти; объективные свидетельства мнестических расстройств по данным нейропсихологического исследования; отсутствие нарушений других когнитивных функций; относительная сохранность повседневной деятельности и отсутствие синдрома деменции, как таковой (Petersen R., 1999).

Однако с течением времени предложенная автором концепция была пересмотрена и дополнена. Для диагностики синдрома УКН используются критерии, модифицированные R. Petersen в 2005 году, 1) жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые информантом; 2) сведения от пациента или информанта о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента; 3) объективные свидетельства мнестических или других когнитивных нарушений по сравнению с возрастной нормой; 4) когнитивные расстройства не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя и может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности; 5) диагноз деменции не может быть поставлен (Petersen R., 2005). Тщательное исследование проблемы УКН позволяет говорить о гетерогенности этих состояний (Левин О.С. и др., 2006). Такая гетерогенность определяется различными патогенетическими механизмами формирования УКН, морфологическими проявлениями, особенностями клинической картины и различными исходами болезни (Nordlund A. et al., 2010). Представление об УКН, как о продромальной стадии болезни Альцгеймера, было дополнено исследованиями, которые показали, что когнитивная недостаточность может предшествовать и другим типам деменции, в частности сосудистой деменции, особенно связанной с патологией малых сосудов (Дамулин И.В., 2014; Meyer, J. et al., 2002). На основании теории гетерогенности в настоящее время принято выделять следующие основные варианты УКН: 1) амнестический аномофункциональный вариант; 2) амнестический полифункциональный вариант; 3) неамнестический мономофункциональный вариант с дефицитом в одной когнитивной сфере, исключая память; 4) неамнестический аполифункциональный вариант (Емелин А.Ю., 2010; Rasquin S. et al., 2005). Кроме основных вариантов предлагается также выделять дисрегуляторный тип УКН, подчеркивая его связь с цереброваскулярной патологией (Левин О.С., 2009). Ряд авторов указыва-

ет, что доминирующим в структуре УКН является вариант с множественным нарушением когнитивных функций (Nordlund A., 2010). Каждый из этих вариантов характеризуется определенной закономерностью дальнейшего развития. Если амнестическая форма часто является начальным этапом болезни Альцгеймера, то УКН с множественным когнитивным дефицитом могут трансформироваться как в болезнь Альцгеймера, так и в сосудистую деменцию (Rasquin S.M., 2005; Nordlund A., 2010).

В соответствии с концепцией А.Р. Лурия (1969) не все области головного мозга являются равнозначными в реализации когнитивных процессов, а все структуры головного мозга могут быть объединены в три функциональных блока. Первый функциональный блок, называемый также нейродинамическим, включает ядра таламуса, восходящую часть ретикулярной формации, другие подкорковые структуры, а также структуры лимбической системы. Данные образования отвечают за достаточный уровень бодрствования, устойчивость и концентрацию внимания, мотивацию и эмоции в поддержании высших корковых функций. К структурам второго функционального блока относятся зоны анализаторов коры (специальных видов чувствительности, слуха и зрения), то есть височно-теменных и затылочных отделов головного мозга. Этот блок получил название блока приема, обработки и хранения информации. Его функция заключается в восприятии, распознавании и хранении полученной информации. К структурам третьего функционального блока относятся зоны премоторной и префронтальной коры головного мозга. К функциям блока относится регуляция цели деятельности, планирование поставленной цели, организация её выполнения и контроль за достижением результатов.

Таким образом, поражение структур любого функционального блока будет приводить к нарушению одной или нескольких интеллектуально-мнестических функций. При этом, безусловно, существуют модальностные особенности когнитивных расстройств. При повреждении структур первого функционального блока увеличивается время отклика на внешние раздражители, что приводит к замедленности всех когнитивных процессов, развивается брадифрения. Снижается способность концентрировать внимание в течение хоть сколько-нибудь продолжительного времени. Такие больные быстро утомляются при умственных нагрузках, часто совершают ошибки, сопряженные с низким уровнем концентрации внимания. Данный тип нарушений когнитивных функций получил название нейродинамических расстройств, и, соответственно, при выраженности таких нарушений, не достигающих степени деменции, может быть обозначен как умеренные когнитивные нарушения нейродинамического типа. При поражении структур второго функционального блока первично страдают гностические функции – нарушается восприятие информации. Помимо гностических расстройств отмечаются нарушения

памяти при запоминании и воспроизведении информации соответствующей модальности. Нарушение деятельности структур второго функционального блока на додементной стадии получило название умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. Поражение структур третьего функционального блока проявляется когнитивными нарушениями дисрегуляторного характера. Такие пациенты имеют сниженную мотивацию, они безынициативны, в речи и деятельности наблюдаются персеверации – «застревания» на том или ином этапе выполнения программы действий. Такие нарушения часто определяются как дисрегуляторные, однако по нашему мнению, могут рассматриваться совместно с нейродинамическими расстройствами, поскольку встречаются обычно вместе (Лурия А.Р., 1969; Захаров В.В. и др., 2005).

Анализ результатов нейровизуализационных исследований показывает, что при амнестическом типе наблюдаются изменения, характерные для болезни Альцгеймера, в то время как при неамнестическом (дисрегуляторном или нейродинамическом) варианте выявляются преимущественно сосудистые изменения (He J. et al., 2009). УКН сосудистого генеза также являются гетерогенными по своим клиническим проявлениям, что определяется разнообразным характером цереброваскулярных повреждений, лежащих в основе их развития.

В отечественной литературе в последние годы получил распространение термин «легкие когнитивные расстройства», которые определяются как ухудшение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума (Яхно Н.Н., 2006). Такое снижение формально остается в пределах возрастной нормы или отклоняется от нее незначительно. Снижение обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимание окружающих, не вызывает затруднений в повседневной жизни, даже при наиболее сложных видах деятельности (Захаров В.В., 2006).

В большинстве случаев УКН – прогрессирующая форма расстройств высших мозговых функций, приводящая к деменции. Однако так происходит не всегда. В этой связи целесообразно различать понятия «додементные» и «недементные» когнитивные расстройства, учитывая тот факт, что все-таки не все пациенты со временем становятся дементными при условии адекватной терапии, начатой своевременно (Преображенская И.С., 2014). И только 20% пациентов с УКН при динамическом наблюдении показывают улучшение интеллектуально-мнестических функций, а риск развития деменции у этих больных оказывается идентичным аналогичному риску в общей популяции. В большинстве же клинических наблюдений больных с УКН имеет место ухудшение когнитивных нарушений вплоть до развития деменции.

В целом риск развития синдрома УКН среди пациентов старше 65 лет в течение одного года равен 5%, в то время как за четырехлетний период наблюдения – 19%. (Яхно Н.Н. и др., 2012). В наших исследованиях на основе создания

прогностических моделей широко изучен вопрос о риске развития деменции у пациентов с УКН с учетом различных факторов. Установлен набор показателей, которые могли бы интерпретироваться как факторы риска развития деменции. При анализе качественных показателей удалось установить, что сама по себе артериальная гипертензия как важнейший сосудистый фактор риска не оказывала достоверного влияния на развитие деменции у лиц с УКН (ОШ = 1,56; 95% ДИ 0,94 - 2,59; $p = 0,09$), тем не менее, в таком случае прослеживалась тенденция к усугублению тяжести мнестических расстройств. Напротив, другой, традиционно считающийся значимым фактор риска цереброваскулярной патологии – атеросклероз, существенно повышает риск трансформации УКН в деменцию (ОШ = 3,83; 95% ДИ 2,44–6,02; $p < 0,001$). При этом наличие атеросклероза по-разному влияло на риск деменции в зависимости от пола. У женщин риск развития деменции выше (ОШ = 2,49; 95% ДИ 1,02–6,07), чем у мужчин (ОШ = 2,07; 95% ДИ 1,11–3,88) (Пат. РФ. 2578188, 2015).

Когнитивные нарушения являются практически облигатным признаком дисциркуляторной энцефалопатии (Емелин А.Ю., 2010). В основе заболевания лежит патология сосудов малого и среднего диаметра – микроангиопатия, основной причиной развития которой является артериальная гипертензия, нередко сочетающаяся с сахарным диабетом. Хроническая ишемия глубинных структур головного мозга проявляется разрежением перивентрикулярного или субкортикального белого вещества, получившего название «лейкоареоз» (или «лейкоараиозис», англ. – leukoaraiosis; термин предложен канадским ангионеврологом V.Nachinski в 1987 году). Этим термином описывают часто обнаруживаемые при нейровизуализации билатеральные, очаговые или диффузные изменения, определяемые при компьютерной томографии как участки пониженной плотности, а при магнитно-резонансной томографии, как участки гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенном изображении.

Помимо цереброваскулярной патологии, безусловно, к развитию синдрома УКН приводит и нейродегенерация. В патогенезе болезни Альцгеймера ведущая роль отводится отложению внеклеточного β -амилоида и развитию внутриклеточных нейрофибриллярных клубков. В огромном числе исследований показано, что уровень β -амилоида 1-42 в ликворе значительно снижен у пациентов с болезнью Альцгеймера и достигает 50% по сравнению со здоровыми лицами, что делает этот биомаркер наиболее специфичным в диагностике заболевания (Hampel H. et al., 2010; Blennow K. et al., 2010). Концентрация в ликворе $A\beta$ -42 отрицательно коррелирует с числом и объемом бляшек в головном мозге при патоморфологических исследованиях, а при прижизненной диагностике – с интенсивностью захвата амилоида пситтсбургской субстанцией «В» при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (Strozyk D. et al., 2003; Forsberg A. et al., 2008). Вторым механизмом в патогенезе нейродегенеративных когнитивных нарушений является образование внутриклеточных нейрофи-

бриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-протеина. В многочисленных исследованиях подтверждено повышение уровня общего и фосфорилированного тау-белка при болезни Альцгеймера (Mattsson N. et al., 2009; Visser P.J. et al., 2009). На сегодняшний день уровень амилоидных белков $A\beta$ -40, $A\beta$ -42, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе – самые чувствительные биомаркеры в диагностике болезни Альцгеймера (Успенская О.В. и др., 2010). Тем не менее, по мнению V.Nachinski (2015), на основании 6205 аутопсий мозга умерших от болезни Альцгеймера в 79,9 % наблюдений установлены достоверные грубые сосудисто-мозговые нарушения, что свидетельствует об общности сосудистых и дегенеративных причин когнитивных нарушений. С точки зрения V. Nachinski (2015), этими важнейшими интерактивными механизмами являются артериальная гипертензия, сопровождающаяся повреждением гематоэнцефалического барьера и развитием провоспалительного состояния, а также диабет, гипергомоцистеинемия, высоколипидная диета, малоподвижный образ жизни, курение. Представляют интерес и работы последних лет, посвященные изучению вклада затруднения интракраниального венозного оттока, определяющего сложные патофизиологические процессы в реализации артериовенозноликворных взаимоотношений, что сопровождается развитием церебральной гипоксии, способствует артериальной гипертензии, расстройствам церебрального метаболизма и ускоренному прогрессированию нейродинамических когнитивных нарушений (Семенова Л.А., 2014; Лобзин С.В. 2014, 2015). Сходные результаты представлены и в работах, отражающих вклад краниовертебральных дисплазий (аномалии Киари 0, синдрома «тесной задней черепной ямки») и вторичного стеноза цервикального позвоночного канала, нарушающих ликвороциркуляцию (Юркина Е.А. и др., 2015, 2016).

Развитие УКН у лиц молодого возраста в большинстве случаев является следствием перенесенных черепно-мозговых травм (ЧМТ). ЧМТ относится к наиболее распространенным видам повреждений и составляет до 50% всех видов травм. Нарушения функций высшей нервной деятельности в дальнейшем имеют место у значительного количества пострадавших, перенесших травму мозга, при этом деменция развивается после тяжелой ЧМТ в 3–10% наблюдений (Воробьев С.В., 2015). Вопрос об особенностях патогенеза УКН после перенесенной ЧМТ остается до настоящего момента дискуссионным. Некоторые авторы считают, что нарастание когнитивного дефицита является прямым следствием повреждения головного мозга, в то время как другие исследователи позиционируют перенесенную ЧМТ лишь, как пусковой фактор развития сосудистых либо нейродегенеративных изменений, приводящих к возникновению интеллектуально-мнестических нарушений. В последние годы повторные ЧМТ рассматриваются рядом исследователей как фактор ри-

ска болезни Альцгеймера. При этом у пострадавших, перенесших нейротравму, при МРТ выявляются значительные изменения гиппокампа (Gao F., 2014).

Не следует недооценивать и многочисленные обменные нарушения различной этиологии, способные стимулировать развитие УКН. Наиболее частыми причинами умеренных когнитивных расстройств дисметаболической природы являются гипотиреоз; дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты; печеночная и почечная недостаточность; хроническое гипоксическое состояние; отравление солями тяжелых металлов; алкоголизм, курение и наркомания; а также различные лекарственные интоксикации, в том числе препаратами с седативным и холинолитическим действием. При этом, важную профилактическую и саногенетическую роль играют активность когнитивной деятельности, эмоциональная насыщенность жизни, адекватный уровень физических нагрузок и поддержание оптимальной массы тела.

Попытки классифицировать характер умеренных когнитивных нарушений в каждом конкретном случае все же являются достаточно условными в связи с тем, что у большинства больных с УКН имеют место расстройства нескольких интеллектуально-мнестических функций с преобладанием того или иного типа нарушений. Развитие умеренного когнитивного дефицита представляет собой сложный процесс, зависящий от множества этиопатогенетических факторов и характеризующийся полиморфизмом клинических проявлений.

Диагностика умеренных когнитивных нарушений

Нейропсихологические методы при исследовании больных с УКН используются для объективизации когнитивного статуса и позволяют оценить выраженность интеллектуально-мнестических нарушений количественно и качественно. Возможность объективизации интеллектуально-мнестических нарушений необходима для выбора оптимальной терапии и более достоверной оценки ее эффективности. Арсенал нейропсихологических методов диагностики когнитивных нарушений весьма разнообразен. Следует отметить, что общепринятым требованием, предъявляемым к используемому комплексу нейропсихологических тестов, является сочетание простоты и чувствительности. Простота выполнения исследования обеспечивает потенциальную возможность диагностики УКН уже на этапе первичного неврологического осмотра, в то время как чувствительность теста должна гарантировать диагностику интеллектуально-мнестических нарушений различной этиологии уже на ранних стадиях заболевания.

В настоящее время не существует единого комплекса нейропсихологической диагностики умеренных когнитивных нарушений, однако считается, что каждый пациент с жалобами когнитивного характера должен быть подвергнут нейропсихологическому обследованию. Его объем, а также выбор опти-

мальных методик зависит от цели исследования и особенностей конкретного клинического случая.

Многие врачи-неврологи рекомендуют для широкого клинического применения комплекс нейропсихологических тестов, включающий краткую шкалу оценки психического статуса (англ. – MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (англ. – FAB) и тест рисования часов. Являясь простыми, хорошо зарекомендовавшими себя методиками диагностики деменции, данные тесты стали наиболее часто применяемыми в клинической практике.

Краткая шкала оценки психического статуса позволяет за пять – десять минут осуществить скрининговую оценку ориентировки пациента в месте и времени, а также дать оценку памяти, концентрации внимания, счетных операций, речи и пространственной функции. Данный тест считается высокочувствительным нейропсихологическим инструментом в первую очередь для диагностики болезни Альцгеймера, однако достоверность исследования пациентов с когнитивными расстройствами дисрегуляторного типа с помощью этой шкалы недостаточна (Яхно Н.Н. и др., 2010; Folstein M.F. et al., 1975).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции содержит шесть различных нейропсихологических тестов, позволяющих оценить способность к обобщению, беглость речи, программирование двигательных актов и произвольное внимание (Dubois B., 2010). Н.Н.Яхно и соавт. (2010) описывает повышение чувствительности нейропсихологического тестирования пациентов с дисрегуляторными когнитивными расстройствами при сочетании применения этой методики с кратким исследованием психического статуса.

Тест рисования часов обеспечивает оценку организации произвольной деятельности и зрительно-пространственной функции. При этом преимуществами данной пробы следует считать ее простоту, скорость выполнения, а также высокую точность, как при диагностике когнитивных расстройств, ассоциированных с патологией задних отделов коры головного мозга, так и с патологией лобных долей. Однако общим дефектом перечисленных нейропсихологических методик считается низкая чувствительность на стадии умеренных когнитивных расстройств (Алешина Е.Н., 2011). В этой связи можно считать обоснованным «модальный» подход, который по результатам первичного нейропсихологического исследования с помощью более общих нейропсихологических методик позволяет выявить тип УКН. В случае с нейродинамическим (дисрегуляторным) типом (или вариантом) УКН желательно использовать методики, направленные на оценку внимания, скорости мышления, регуляторных функций. Одним из наиболее оптимальных в этом отношении методик является тест слежения (англ. – Trail Making Test), адаптированный для пожилых пациентов (Reitan R.M., 1958). Метод позволяет оценивать нейродинамические характеристики когнитивной деятельности: внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-моторную координацию, а также регуляторную функцию. В

части задания «А» пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части «В» чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух тестовых сессиях. Максимальное время – 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается.

Возможно применение методики «таблицы Шульте», предназначенной для оценки устойчивости и истощаемости внимания, эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости. Представляет собой набор таблиц с цифрами от 1 до 25, расположенными в произвольном порядке. Пациенту предлагается последовательно найти цифры в таблице. Всего предъявляют 5 таблиц. Оценивается время для каждого задания;

У пациентов с амнестическим вариантом УКН традиционные методики для оценки кратковременной памяти зачастую также оказываются нечувствительными. В последнее время набирает популярность «тест свободного и ассоциированного селективного распознавания» (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT), являющийся одним из самых современных методов для диагностики нарушений памяти. Тест вошел в клинические рекомендации Национального института здоровья 2011 г. в качестве обязательного инструмента – нейропсихологического биомаркера для диагностики продромальной болезни Альцгеймера. Методика предложена для диагностики нарушений памяти, в том числе амнестического синдрома гиппокампального типа (Grober E. et al., 2010). Пациенту предлагают запомнить 4 слова на каждой из 4 предъявляемых карточек с применением категориального усиления консолидации, а затем исследуют отсроченное воспроизведение, используя, в том числе, и категориальные подсказки (Емелин А.Ю. и др., 2016);

Для пациентов с амнестическим вариантом УКН в большей степени характерно изменение результатов по тесту свободного и ассоциированного селективного распознавания, тесту «10 слов», тесту «5 слов». Выявление таких признаков при отсутствии нарушений других когнитивных функций или их негрубом вовлечении позволяет заподозрить развитие болезни Альцгеймера. Нейродинамические расстройства характеризуются изменениями в результатах теста слежения (ТМТ), таблицах Шульте, символично-цифровом тесте или тесте рисования часов. Тем не менее, для качественной диагностики необходимо комплексное нейропсихологическое обследование каждого больного.

С целью объективизации аффективных нарушений применяют специализированные психометрические шкалы, такие как гериатрическая шкала депрессии, опросник Бека, шкала Гамильтона, шкала Монтгомери-Асберга.

Одним из наиболее чувствительных биомаркеров продромальной болезни Альцгеймера и УКН соответственно, является изменение уровня бета-амилоида (А β -42) в цереброспинальной жидкости. Даже при УКН амнестического типа отмечается снижение уровня А β -42 амилоидного белка и повышение тау-

у-протеина ликворе. Такие изменения значительно опережают клинический эквивалент нейродегенерации и позволяют предполагать существующий в течение длительного времени активный распад внутренней мембраны нейрона и агрегацию амилоидного белка. При УКН другой модальности (нейродинамических/дисрегуляторных) таких изменений, как правило, не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии активного нейродегенеративного процесса. Дальнейшее клиническое прогрессирование УКН с переходом в болезнь Альцгеймера сопровождается еще более выраженным снижением уровня А β -42 в ликворе и, одновременно с этим, значительным повышением уровня общего тау-белка. В то же время дальнейшее снижение уровня А β -42 в ликворе не совпадает со скоростью развития деменции. То есть ликворологические изменения, в целом, по времени своего возникновения опережают клинические проявления болезни (рис. 1).

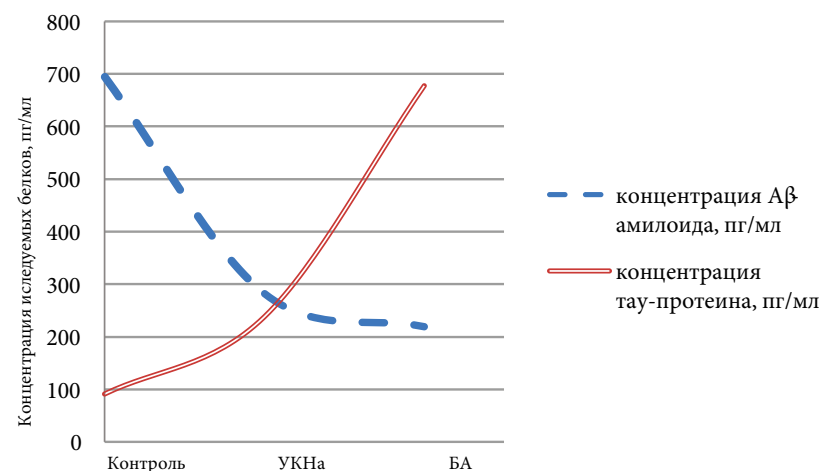


Рис. 1. Содержание А β -42-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ на различных стадиях нейродегенерации (при УКН амнестического типа и болезни Альцгеймера)

Установленная в наших исследованиях закономерность, в целом совпадает с мнением других авторов и свидетельствует о предманифестной агрегации амилоидного белка в виде бляшек (Dubois B. et al., 2012; Hu W. et al., 2014). Значения тау-белка в ликворе сильно коррелируют с большинством комплексных оценочных шкал для верификации интеллектуально-мнестических расстройств. Используемая для ранней диагностики УКН шкала FCSRT в действительности сильно коррелирует с уровнем А β -42 ($r = 0,80$), что подтверждает ее специфичность (Лобзин В.Ю., 2015).

Лабораторные исследования крови проводятся с целью выявления актуальных соматических заболеваний и включают общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением следующих параметров: глюкоза, печеночные ферменты, мочевины, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, показатели свертывающей системы, липидограмма. Важным является анализ крови на содержание фолиевой кислоты, витамина В12, гомоцистеина, серологические реакции на сифилис, гепатиты и ВИЧ. Даже легкая гипергомоцистеинемия ($> 14,5$ мкмоль/л) достоверно ускоряет прогрессирование когнитивной недостаточности (Лобзин В.Ю., 2015). У пациентов с болезнью Альцгеймера и гипергомоцистеинемией определяются более низкие концентрации А β -42 в ликворе, чем при его нормальных значениях у больных этой группы. Уровень тау-белка в ликворе положительно коррелирует с концентрацией гомоцистеина. Взаимосвязь изменения белков ЦСЖ и гомоцистеина установлена и в других исследованиях (Smach M. et al., 2011). Значение тау-патологии является определяющим в патогенезе нейродегенерации и манифестации когнитивных нарушений, а связь с гипергомоцистеинемией обосновывает прямое цитотоксическое действие последнего за счет потенциации глутамат-кальциевого каскада с развитием митохондриальной дисфункции и разрушения нейронов. Таким образом, любая гипергомоцистеинемия является фактором риска развития и прогрессирования УКН и в обязательном порядке требует фармакологической коррекции.

Генетические аспекты УКН к настоящему времени изучены недостаточно. Единственным геном, сопряженным не только с развитием спорадической болезни Альцгеймера с поздним началом, но и с развитием сосудистых когнитивных расстройств, является ген Аполипопротеина Е (АПОЕ). Тем не менее, носительство АПОЕ4 в большей степени негативно влияет на мнестическую сферу когнитивной деятельности. В нашем исследовании при болезни Альцгеймера пациенты, имевшие две патологических изоформы аллеля ϵ 4, характеризовались меньшими концентрациями А β -42 в ликворе, чем носители одного ϵ 4, а значит, и более интенсивным амилоидогенезом. Схожие закономерности были продемонстрированы и в недавнем исследовании с оценкой 1345 образцов ЦСЖ (Lautner R. et al., 2014). Можно утверждать, что, хотя болезнь Альцгеймера и другие деменции являются мультифакториальными заболеваниями, генотип АПОЕ4 определяет интенсивность агрегации А β -амилоидного белка в головном мозге и оказывает значимое влияние на факторы риска цереброваскулярной патологии.

Применение методов нейровизуализации, бесспорно, является облигатным в случае с УКН. Рутинная компьютерная или магнитно-резонансная томография используются, в первую очередь, для выявления потенциально корригируемых причин когнитивного дефицита. К ним относятся: опухоли, нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, демие-

линизирующая патология и другие заболевания. Вместе с тем, опытный невролог при помощи магнитно-резонансной томографии может оценить состояние коры и субкортикальных структур, изменения которых специфичны для некоторых видов нейродегенеративной патологии. В этой связи важно оценивать все проекции срезов томограмм и обращать внимание, в первую очередь, на медиобазальные отделы височных долей при подозрении на болезнь Альцгеймера. Однако количественная оценка при простой визуализации невозможна. Поэтому в последнее время популярность приобретает морфометрическая оценка – так называемая компьютерная морфометрия на базе T1-взвешенных изображений как постпроцессинговый анализ данных магнитно-резонансной томографии. Развитие УКН и болезни Альцгеймера сопровождается атрофией не только медиобазальных отделов височных и теменных отделов коры, но и поясной извилины (рис. 2).

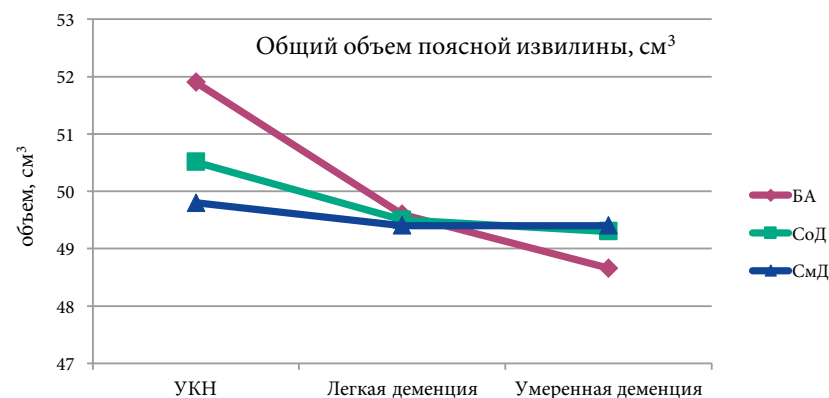


Рис. 2. Волуметрическая характеристика общего объема поясной извилины у пациентов с различными нозологическими формами деменции при разной степени выраженности когнитивных расстройств, см³

вне зависимости от исходного объема поясной извилины и её объема на стадии УКН при различном генезе заболевания происходит быстрая её дегенерация с уменьшением в размерах к стадии легкой деменции. В дальнейшем темп прогрессирования замедляется при всех нозологических вариантах деменции.

Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор18-дезоксиглюкозой (ФДГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), функциональная МРТ (фМРТ).

ПЭТ с 18-F-глюкозой представляет собой метод прижизненного оценки метаболизма церебральной паренхимы с возможностью одновременного получения данных о мозговом кровотоке. Болезнь Альцгеймера характеризуется снижением церебрального метаболизма преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях (задняя поясная, медиобазальная височная и теменная кора), причем изменения выражены больше в доминантном полушарии.

В то же время относительно сохранными остаются базальные ганглии, таламус, мозжечок и кора, отвечающая за первичные сенсорные и моторные функции. Чувствительность и специфичность билатерального височно-теменного гипометаболизма при болезни Альцгеймера составляют в среднем 93% и 63% соответственно.

Для больных с амнестическим вариантом УКН специфично легкое нарушение метаболизма в проекции теменных, медиобазальных отделах височных долей и заднего отдела поясной извилины (рис. 3).

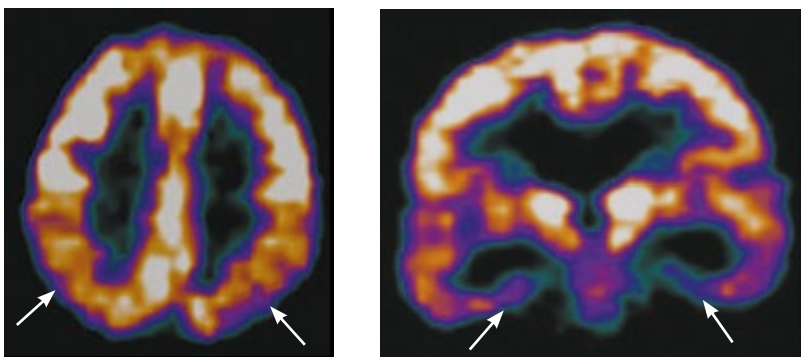


Рис.3. Зоны гипометаболизма 18-ФДГ в проекции теменных и медиобазальных отделов височных долей (показаны стрелками) у пациента с УКН, более выраженные в левом полушарии

Выявляемые при УКН изменения к стадии деменции только усугубляются но выражены всегда интенсивнее, чем удается установить методами структурной нейровизуализации.

Для решения задачи ранней диагностики болезни Альцгеймера на додементном и даже на доклиническом этапе предлагается использовать ПЭТ с лигандами амилоида, что позволяет выявлять патофизиологические признаки альцгеймеровской патологии с высокой чувствительностью и специфичностью. В качестве лиганда амилоида наиболее часто используются так называемая «питтсбургская субстанция» (PiB). Исследование в динамике пациентов с умеренными когнитивными нарушениями показало, что количество свя-

зываемого лигандами амилоида по мере развития заболевания прогрессивно увеличивается.

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно оценивать уровень метаболитов количественно в различных отделах мозга. При всех формах УКН выявляются выраженные изменения уровня церебральных метаболитов в поясной извилине. При этом для амнестического варианта УКН в большей степени, чем для дисрегуляторного характерно снижение уровня N-ацетиласпартата в переднем отделе поясной извилины, снижение уровня N-ацетиласпартата и креатина в заднем отделе поясной извилины, а для дисрегуляторного варианта УКН – более выраженное уменьшение значений инозитола (рис. 4).

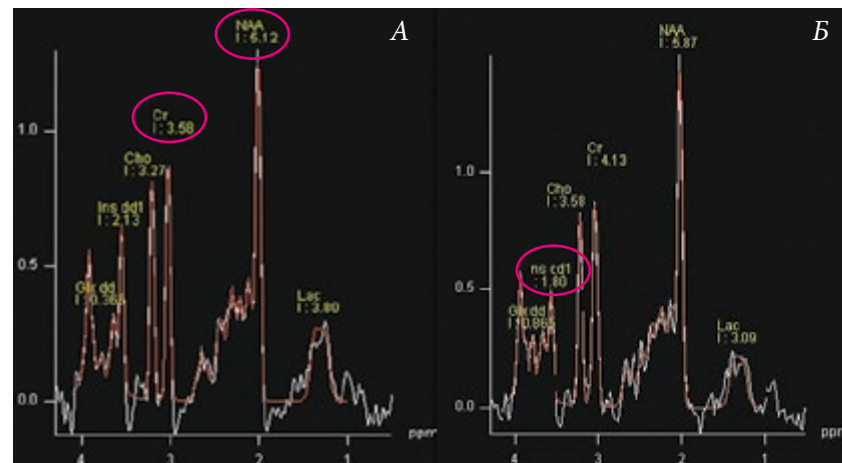


Рис.4. Спектрограмма метаболитов заднего отдела поясной извилины у больных с амнестическим вариантом УКН (А) и дисрегуляторным вариантом УКН (Б). Снижение уровней N-ацетиласпартата и креатина в заднем отделе поясной извилины у пациента с УКН амнестического типа, снижение уровня инозитола в заднем отделе поясной извилины у пациента с УКН дисрегуляторного типа

Физический механизм функциональной МРТ основан на том, что при колебании уровня кислорода в крови происходит изменение МР-сигнала, которое можно оценить с помощью специальной аппаратуры. Этот феномен в литературе получил название BOLD-contrast («blood oxygenation level dependent contrast») – контраст, зависящий от степени насыщения крови кислородом. Усиление активности групп нейронов приводит к значительному повышению их метаболизма, вследствие чего наблюдается резкое повышение потребления кислорода крови. Таким образом, предъявляемый при исследовании специфический стимульный материал способствует активации определенных

групп нейронов, «детерминированных» под данный стимул. При этом оценивая регионарное изменение МР-сигнала, можно путем статистической обработки полученных данных, составить карты активации, на основе которых сделать вывод об анатомической локализации и степени заинтересованности в работе определенных центров головного мозга.

У пациентов с УКН амнестического типа с использованием парадигмы на ассоциативную память определяется достоверное снижение уровня активаций в области гиппокампов, задних отделов поясной извилины, теменной и затылочной областях и ухудшение функциональных связей между фронтальными и каудальными регионами головного мозга.

Резюмируя сведения о правильности диагностики когнитивных нарушений, в первую очередь необходимо отметить важность тщательного сбора анамнеза, не только у пациента, но и у ухаживающего за ним родственника. В этом контексте необходимо учитывать длительность интеллектуально-мнестических расстройств, характер их течения, наличие факторов риска (в особенности атеросклероза и артериальной гипертензии). При нейропсихологическом исследовании наиболее информативными, на наш взгляд, с позиции дифференциальной диагностики УКН могут быть методики FCSRT и TMT, которые позволяют с высокой селективностью верифицировать амнестический, либо нейродинамический тип когнитивных расстройств, но, в то же время, должны применяться совместно с рутинными методами оценки нарушений высших мозговых функций (шкалами MMSE, MoCA). Определяющее значение имеет и лабораторная диагностика и, в особенности, ликворологические исследования. Снижение уровня А β -42 и повышение тау-белка в ликворе – ранний маркер развития нейродегенеративной деменции, а также присоединения нейродегенерации при цереброваскулярной болезни. Методика не представляет больших сложностей в исполнении и опробована в нескольких отечественных научных исследованиях, а на западе является практически рутинной процедурой в повседневной клинической практике. Не менее важное значение должно уделяться и выявлению гипергомоцистеинемии, которая является не только фактором риска цереброваскулярной болезни, но и собственно нарушений интеллектуально-мнестических функций. Выявление рискованных аллелей ϵ 4 при гетотипировании АПОЕ способно дать ценную диагностическую информацию о риске развития деменции у пациента с УКН. Среди методов инструментальной диагностики ведущая роль отводится ПЭТ с 18-ФДГ, способной за достаточно длительное время до манифестации выраженных когнитивных расстройств определять специфические зоны церебрального гипометаболизма. Спектроскопические и волюметрические методики, доступные при проведении МРТ подтверждают значимость оценки метаболических и минимальных объемных изменений поясной извилины, лобных и височных отделов мозга. Таким образом, для качественной ранней

оценки когнитивных нарушений всегда необходимо выполнение комплексного исследования с применением клинко-нейропсихологического и лабораторно-инструментального исследования.

Лечение

Несмотря на то, что в большинстве случаев развитие УКН является проявлением нейродегенеративного заболевания или выраженного сосудистого поражения головного мозга, наиболее оправданным еще до начала лечения является проведение профилактических мероприятий.

В этой связи необходимо отметить, что профилактические мероприятия должны начинаться как можно раньше – фактически у всех лиц, входящих в группу риска развития УКН и должны включать ведение здорового образа жизни с отказом от курения, избыточного приема алкоголя, борьбу с гиподинамией и ожирением, регулярную активную интеллектуальную и физическую деятельность, правильное питание с обязательным включением в рацион продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

В результатах многочисленных исследований убедительно показано положительное влияние регулярных физических упражнений на снижение риска развития когнитивных расстройств, в особенности цереброваскулярной этиологии (Ravaglia G. et al., 2008).

Вторым направлением профилактики является выявление, учет и коррекция факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Показано проведение коррекции артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии (Etgen T. et al., 2011). Данные исследований в отношении эффективности использования статинов неоднозначны. В некоторых работах показан положительный эффект в виде снижения риска развития УКН и БА до 50% (Cramer S. et al., 2008). Однако в других исследованиях, в которых исследовались липофильные статины, не получено доказательств их превентивного эффекта, а, напротив, приводятся данные о возможном отрицательном влиянии на когнитивные функции из-за способности проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждение фосфолипидов мембраны нейронов. Существуют также и противоречивые данные о том, что применение нестероидных противовоспалительных средств может приводить к замедлению прогрессирования УКН и снижению частоты развития болезни Альцгеймера. Однако на сегодняшний день никаких убедительных рекомендаций для их назначения нет. В лечении когнитивных нарушений широкое распространение нашли вазоактивные и ноотропные препараты, в отношении которых есть данные о положительном влиянии на когнитивные функции (Winblad B. et al., 2008), но доказательная база, в особенности в отношении лечения пациентов с УКН, отсутствует. Оправдано назначение препаратов, обладающих нейропротективными свой-

ствами. Применение высоких доз витамина Е, препаратов гинкго билоба, церебролизина, актовегина в клинических исследованиях показало способность некоторого замедления темпов прогрессирования когнитивных нарушений. В отношении препаратов гинкго билоба необходимо отметить важность применения относительно высоких доз (240 мг/сут) в течение длительного времени.

Холина альфосцерат и цитиколин являются прекурсорами ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активируют биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, оказывая мембраностабилизирующий эффект, стимулируют мозговой метаболизм и оказывают нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии. Компоненты этих препаратов могут служить донором для биосинтеза ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Холина альфосцерат назначается в дозе 1200 мг в сутки, цитиколин – 1000–2000 мг в сутки. Длительность терапии – 3–6 месяцев.

Стандартом терапии лечения когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, бесспорно являются антихолинэстеразные препараты. Однако по данным многочисленных исследований применение таких средств при УКН не обосновано, так как никак не влияет на течение заболевания и не замедляет его прогрессирование. Вместе с этим открываются широкие перспективы для назначения антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин) на стадии УКН. Возможности применения мемантина на додементных стадиях неоднократно показаны в отечественных и зарубежных исследованиях и позволяют обоснованно использовать его при УКН.

В наши дни постоянно ведется работа по поиску новых лекарственных средств, которые бы могли модифицировать прогрессирующее течение когнитивных расстройств. В этой связи наиболее удобной моделью является болезнь Альцгеймера и ее додементные стадии. На сегодняшний день таких исследований проводится около 400. Среди основных направлений – влияние на синтез, расщепление и клиренс β -амилоида, тау-фосфорилирование, митохондриальную дисфункцию, применение противовоспалительных препаратов. Также на различных стадиях исследований рассматриваются методы активной и особенно пассивной иммунизации с помощью моноклональных антител к амилоиду (бапинеzumаб, гантенерумаб, кренезумаб). Основные надежды использования этих средств связываются именно с ранним началом терапии на этапе УКН.

Таким образом, лечение когнитивных нарушений хоть и определяется личным опытом каждого врача и не регламентировано на стадии УКН, но должно в обязательном порядке включать проведение профилактических мероприятий, коррекцию факторов риска, применение препаратов с нейропротективными свойствами с обязательным динамическим наблюдением оценивающим специалистом не реже 1 раза в 6 месяцев.

Литература

1. Алешина Е.Н. Клинико-психологические особенности пациентов зрелого возраста с умеренными когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 22 с. Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-psihologicheskie-osobennosti-patsientov-zrelogo-vozrasta-s-umerennymi-kognitivnymi-rasstroystvami-pri-distsirkuly>. Ссылка активна на 18.01.2017.
2. Воробьев С.В. Нарушения когнитивных функций при посттравматической энцефалопатии (патогенез, клиника, диагностика). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. СПб., 2015. 299 с. Доступно по ссылке: <http://www.dslib.net/bolezni-nervov/narusheniya-kognitivnyh-funkcij-pri-posttravmaticheskoy-jencefalopatii.html>. Ссылка активна на 18.01.2017.
3. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., Мясоедов С.Н., Бокша И.С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). Журн неврол и психиат. 2013;113(3):45-53. doi:10.1007/s11055-014-9963-9.
4. Дамулин И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов / И.В. Дамулин // Журн неврол и психиат. 2014;114(4):8:105-110.
5. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Железняк И.С., Бойков И.В. Болезнь Альцгеймера. Учебное пособие. СПб.: ВМедА, 2016: 76.
6. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореф. дис.... д-ра. мед. наук: 14.01.11. СПб., 2010. Доступно по ссылке: <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenez-klinika-differentsialnaya>. Ссылка активна на 18.01.2017.
7. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус мед журн. 2006;14(9):685-688.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М.: Б.и., 2005:71.
9. Кудяшева, А.В. Возможности ранней дифференциальной диагностики умеренных когнитивных нарушений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. СПб., 2013:25. Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/vozmozhnosti-ranney-differentsialnoy-diagnostiki-umerennyh-kognitivnyh-narusheniy>. Ссылка активна на 18.01.2017.
10. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного

- расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Консилиум. 2006; 8(2): 106–110.
11. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ., 2009: 256.
 12. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Гипергомоцистеинемия – фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях. Вестн Российской Воен-мед акад. 2015; 4(52): 100-105.
 13. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. Журн неврол и психиатр. 2015; 115(11): 72-79.
 14. Лобзин С.В., Ицкович И.Э., Лунина М.Д., Лалаян Т.В., Семенова Л.А., Недельская С.Г., Мамонтова Е.Ю. Венозные дисгемии и когнитивный дефицит у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2013; 5 (2): 12-18.
 15. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969: 504.
 16. Преображенская И.С. Когнитивные нарушения: выраженность, клинические проявления, диагностика, лечение. Доктор.Ру. 2014; 94(6-1): 35-40.
 17. Семенова Л.А. Комплексная диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. :14.01.11. СПб., 2014 . Доступно по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnaya-diagnostika-narusheniy-tserebralnogo-venoznogo-krovoobrascheniya-u-bolnyh-distirkulyatornoy-entsefalopatiey>. Ссылка активна на 29.01. 2017.
 18. Способ дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции Пат.2578188 Российская Федерация, МПК С1 А61В 5/16 А61В 8/00 G01N 33/48 / В.Ю.Лобзин, С.Г.Григорьев, А.Ю.Емелин, Л.А.Алексеева; ФГБВОУ ВПО ВМедА № 2015106766/14; заявл. 26.02.2015; опубл. 20.03.2016, Бюл. №8. – 13 с.
 19. Успенская О.В., Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Журн неврол и психиат. 2010;110(8):36-40.
 20. Юркина Е.А. Клинико-неврологические и нейровизуализационные сопоставления при аномалиях краниовертебральной области у взрослых. Автореф. дисс. канд. мед. наук.:14.01.11. СПб., 2017. Доступно по ссылке: http://ens.mil.ru/files/morf/military/files/Yurkina_avtoreferat.PDF
 21. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010: 272.
 22. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11(Прил.1): 4–13.
 23. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 30-35.
 24. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(3):131-144. doi:10.1038/nrneurol.2010.4.
 25. Cramer C, Haan M, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344–50.
 26. Dementia. Fact sheet N°362. March 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. (дата обращения: 21.07.2015)
 27. Dubois B, Gauthier S, Cummings J. The utility of the new research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatr*. 2012;25(02):175-177. doi:10.1017/s1041610212002098.
 28. Dubois B., Slachevsky I., Litvan A. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11): 1621-1626.
 29. Etgen T., Sander D., Bickel H. Mild Cognitive Impairment and Dementia. The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (44): 743–750.
 30. Farias S., Mungas D., Reed B. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): 1151–1157.
 31. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res*. 1975; 12(3): 189-198.
 32. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2008;29(10):1456-1465. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029.
 33. Gao F, Barker P.B. Various MRS Application Tools for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *American journal of neuroradiology*. 2014; 35(6): 4-11.
 34. Geroldi C., Rossi R., Calvagna C. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77(11): 1219–1222.
 35. Grober E., Sanders A.E., Hall C. Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2010; 24(3): 284–290.

36. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, Herholz K, Bokde AL, Jessen F, Hoessler YC, Sanhai WR, Zetterberg H, Woodcock J, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(7):560-574. doi:10.1038/nrd3115.;
37. Hachinski V.C. Vascular mechanisms of dementia. XXII World Congress of Neurology. 2015; (Santiago, Chile). Доступно по ссылке: <https://www.wfneurology.org/jns-vol-357-oct-2015>.
38. He J., Farias S., Martinez O. Differences of brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors and APOE4 among MCI subtypes. *Arch. Neurol.* 2009; 66(11): 1393-1399.
39. Hu W, Watts K, Shaw L, Howell JC, Trojanovski JQ, Basra S, Glass JD, Lah JJ, Levey AI. CSF beta-amyloid 1-42 – what are we measuring in Alzheimer's disease?. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014;2(2):131-139. doi:10.1002/acn3.160.
40. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, Andreasson U, Wallin A, Palsson E, Jakobsson J, Herukka SK, Owenius R, Olsson B, Hampel H, Rujescu D, Ewers M, Landen M, Minthon L, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E Genotype and the Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer Disease. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1183. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1060.
41. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Haiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385. doi:10.1001/jama.2009.1064.
42. Meyer J, Xu C., Thornby J. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002; 33(8): 1981–1985.
43. Nordlund A., Rolstad S., Klang O. Two year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81(5): 541–546.
44. Petersen R., Smith G., Waring S. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 303–308.
45. Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS–ADCS joint meeting. 2005; 10: 24–32.
46. Rasquin S.M. Lodder J., Visser P.J. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19(2/3): 113–119.
47. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings a prospective Italian study. *Neurology* 2008; 70: 1786–1794.
48. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills*. 1958; 8: 271-276.
49. Smach M, Jacob N, Golmard JL, Charfeddine B, Lammouchi T, Ben Othman L, Dridi H, Bennamou S, Limem K. Folate and Homocysteine in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease or Dementia: A Case Control Study. *European Neurology*. 2011; 65(5): 270-278. doi:10.1159/000326301.
50. Strozzyk D, Blennow K, White L, Launer L. CSF A 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652-656. doi:10.1212/01.wnl.0000046581.81650.d0.;
51. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin AK, Hampel H, Burger K, Pirttila T, Soinen H, Rikkert MO, Verbeek MM, Spuru L, Blennow K. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):619-627. doi:10.1016/s1474-4422(09)70139-5.
52. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (9): 533–52.



Цитофлавин

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННО
СРЕДСТВО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КАПЕЛЬНО

анестезиология

Гармоничная нейропротективная композиция

- Повышает устойчивость нервной ткани к повреждающим факторам
- Достоверно уменьшает интраоперационную частоту критических инцидентов в 1,8 раза и сокращает их количество в период посленаркозной реабилитации в 2,3 раза, повышая безопасность анестезиологического пособия
- Предотвращает развитие явлений послеоперационной когнитивной дисфункции

Рег. № 003135/01 от 21.11.2008 РЕКЛАМА

НОВАЯ
УПАКОВКА



ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25





МЕМОПЛАНТ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ



УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ

- ▶ Улучшает энергетический обмен¹
- ▶ Ускоряет синтез нейротрансмиттеров²
- ▶ Стимулирует нейрогенез³
- ▶ Повышает нейропластичность⁴



ГЛАВА 8.4.

НЕКОГНИТИВНЫЕ СИМПТОМЫ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ. СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ?

И.В. Литвиненко¹, К.М. Наумов¹, И.В. Красаков^{1,2}

¹ – Кафедра нервных болезней им. М.И. Аствацатурова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

² – Центр экстрапирамидных заболеваний, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова
Санкт-Петербург, Россия

Эпидемиологические исследования показывают, что к 2050 году в мире каждые 33 секунды будет возникать новый случай болезни Альцгеймера, а ежегодный прирост будет составлять 1 миллион новых случаев (Alzheimer's Association, 2016). Учитывая неуклонный рост больных деменцией во всем мире, и, в первую очередь, в развитых странах, экономические потери приобретают катастрофический характер. Расходы, связанные с деменцией, увеличиваются с каждым годом. Так, общие затраты на болезнь Альцгеймера (БА) составили: в 2007 г. – 315 млрд долларов США, в 2009 г. – 422 млрд долларов США, в 2010 г. – 604 млрд долларов США. Немедикаментозные затраты (уход и содержание в медицинских учреждениях) в 2016 году составили 261 млрд долларов США. Стоимость затрат на пациентов с деменцией в мире превышает размеры валового внутреннего продукта (ВВП) таких стран как Швеция, Бельгия, Индонезия и соответствуют размерам ВВП Турции. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя 0,3% в возрасте от 65 до 69 лет и 5,2% – в возрасте старше 90 лет (Lobo A. et al., 2000). Заболеваемость сосудистой деменцией составляет 1,5 случая на 1000 человек в год, причем мужчины заболевают чаще, чем женщины (Ruitenberger A. et al., 2001). Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные положительные результаты в коррекции когнитивных нарушений, вопросы, связанные с их ранней диагностикой, остаются актуальными.

Несомненно, когнитивные нарушения являются одним из ведущих клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии в рамках цереброваскулярной болезни (ЦВБ). Однако относительные успехи терапии когнитивных расстройств и пристальное внимание к ранним стадиям ЦВБ позволяет выделить термин «некогнитивные» симптомы ЦВБ, связанные с когнитивными расстройствами, по аналогии как сегодня рассматриваются немоторные симптомы болезни Паркинсона. Безусловно, нарушения когнитивных функ-

¹ S. Hoyer, H. Lanner, M. Noeldner, S.S. Chatterjee. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb® 761). Journal of Neuronal Transmission (1999) 106: 1171-1188.
² T. Yoshitake, S. Yoshitake and J. Kehr. The Ginkgo biloba extract EGb® 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology (2010). Feb 1; 159(3): 659-68. Epub 2010 Jan 25.
³ F. Tchanchou, Y. Xu, Y. Wu, Y. Christen, Y. Luo. EGb® 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal article f.06-7649com. Published online March 13, 2007.
⁴ W.E. Mueller, J. Heiser, K. Leuner. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb® 761 on neuroplasticity International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21-S24.

ций оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников. Проблеме взаимоотношений некогнитивных и когнитивных расстройств при ЦВБ уделено недостаточное внимание.

К некогнитивным симптомам как при ЦВБ, так и при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера), относят следующие нейропсихиатрические симптомы: астения, тревога, нарушения сна, депрессия, апатия, волевые нарушения в различных сочетаниях. Данные нарушения с одной стороны могут являться самыми ранними симптомами заболевания, с другой – рассматриваются в качестве факторов риска перехода от стадии умеренных когнитивных нарушений (УКН) к развитию деменции (Лобзин В.Ю. и др., 2004; Di Iulio F. et al., 2010). Так, наличие депрессивной симптоматики повышает риск развития УКН в среднем в 8,7 раза (95% ДИ 3,6 – 20,7), деменции – в 17,0 раза (95% ДИ 5,8 – 49,3); при наличии апатии повышается риск УКН в 5,3 раза (95% ДИ 2,2 – 12,8), а деменции – в 42,2 раза (95% ДИ 12,4 – 143,0); при раздражительности увеличивается риск развития УКН в 3,5 раза (95% ДИ 1,4 – 8,4), а риск деменции становится в 6,0 раз выше (95% ДИ 2,3 – 15,4) (Di Iulio F. et al., 2010). При обобщении данных по различным психическим нарушениям у пациентов с УКН было установлено, что их частота составляет от 35 до 85% (Monastero R. et al., 2009). При этом, проблема когнитивных расстройств, не достигающих стадии деменции, активно изучается с целью использовать именно этот этап болезни для достижения наибольшей эффективности лечения (Гаврилова С.И. и др., 2003; Захаров В.В., 2006; Petersen R.C. et al., 1999, 2001).

Наличие некогнитивных симптомов само по себе значительно снижает качество жизни как пациентов, так и их родственников, повышая затраты на их содержание. Так, увеличение суммы баллов на 1 пункт по нейропсихологическому опроснику NPI-12 сопровождается увеличением расходов на содержание больного деменцией с 247 до 409 долларов США в год, а снижение выраженности поведенческих расстройств на 4 пункта означает уменьшение расходов на 1 больного на 648 долларов США в год (Murman D.L. et al., 2005). На стадии деменции такие расстройства становятся более выраженными, их спектр расширяется, к ним присоединяются агрессия и психотические нарушения (Литвиненко И.В. и др., 2004).

Главенствующую роль среди некогнитивных симптомов, ассоциированных с начальными стадиями цереброваскулярной болезни (ЦВБ) занимают астенические расстройства. Отношение к астении в структуре ЦВБ на фоне достигнутых успехов современных способов терапии претерпело серьезные изменения. В настоящее время астения расценивается как важная проблема, требующая коррекции. Четкого описания клинической картины и классификации астении не существует. Считается, что астения может быть представлена двумя формами: гипер- или гипостеническая астения. Пациенты

предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную физическую и умственную утомляемость, быструю истощаемость, повышенную возбудимость, раздражительность, эмоциональную лабильность, снижение концентрации внимания, нарушение ночного сна в сочетании с дневной сонливостью. Астенический синдром в структуре ЦВБ чаще встречается не изолированно, а в комплексе с другими синдромами. В этой связи принято выделять астенодепрессивный, астеноневротический и астеноипохондрический синдромы. В иностранной литературе термину «астения» может соответствовать «синдром хронической усталости». Часто причиной жалоб на снижение памяти и работоспособности у данной категории пациентов могут являться именно некогнитивные симптомы ЦВБ.

Гипоксия, развивающаяся при ЦВБ и вызывающая энергодефицит нейрональных структур, снижение синтеза макроэргических соединений, нарушение тканевого дыхания, активацию процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран является основной причиной развития, в том числе астении (Бурчинский С.Г., 2011). Исходя из звеньев патогенеза развития некогнитивных расстройств ЦВБ, препараты, претендующие на возможность коррекции данного расстройства, должны обладать множеством точек приложения.

Исходя из вышеизложенного, логично было бы иметь в арсенале невролога препарат, способный влиять как на когнитивные, так и некогнитивные симптомы ЦВБ. Использование лекарственных средств из группы психостимуляторов, традиционно применяемых для лечения астении, при ЦВБ неоправданно. Это связано с возможностью развития синдрома отмены, зависимости и злоупотребления, а также риска возникновения соматических осложнений (Аведисова А.С., 2004). Минусами группы психостимуляторов также являются трудности при выписывании этих средств и нежелание пациентов принимать препараты этого класса. С другой стороны, истинные «противодементные» препараты (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин) не показаны для коррекции УКН и, соответственно, сопутствующих им некогнитивных симптомов.

Особый интерес привлекает препарат экстракт гинкго билоба (EGb 761), продемонстрировавший тройное действие: улучшение мозгового и периферического кровообращения, защита митохондрий нейронов и оптимизация их функций в структурах мозга. Было также установлено, что применение EGb 761 препятствует активации апоптоза в нервной ткани (Fehske C.J. et al., 2009) и способствует сохранности серотонинергических, норадренергических и мускариновых рецепторов, клеток глии в мозге (DeFeudis F.V., 2002). С антиоксидантным действием EGb 761 связан защитный эффект при ишемии. Все вышеперечисленные эффекты EGb 761 четко пересекаются с основными механизмами развития астенического синдрома, обсужденными ранее.

Терапевтическая эффективность EGb 761 подтверждена результатами ряда международных исследований (DeFeudis F.V., Kanowski S., 2003). Германский Институт качества и эффективности здравоохранения (IQWiG) в своем заключении подтвердил терапевтический эффект экстракта EGb 761 в суточной дозе 240 мг у пациентов с БА. В рандомизированном двойном слепом исследовании GuideAge отмечалось, что прием EGb 761 уменьшает риск возникновения БА (Janssen I.M., 2010). EGb 761 хорошо изучен и широко применяется при нарушении когнитивных функций, ухудшении памяти, снижении концентрации внимания, а также при головокружении, шуме в ушах, головных болях, нарушениях периферического кровообращения, заболеваниях внутреннего уха (Захаров В.В. и др., 2005).

Несмотря на большой перечень работ, подтверждающих наличие положительного влияния препарата EGb 761 на когнитивные функции, количество исследований, посвященных оценке эффективности коррекции некогнитивных симптомов ЦВБ при помощи данного препарата недостаточно.

С целью оценки эффективности коррекции когнитивных и некогнитивных симптомов ЦВБ нами было проведено открытое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов (средний возраст $60,8 \pm 5,9$ года), имеющих клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I – II стадии с наличием синдром сосудистых УКН и легкой деменции на протяжении не менее 6 месяцев до включения в исследование согласно критериям АНА/ASA (2011).

Всем больным проводилась оценка витальных функций, неврологического и нейропсихологического статуса с использованием комплекса методик: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), батареи тестов на лобную дисфункцию (FAB), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы нарушений сна Эпворса, САН (самочувствие, активность, настроение), общего клинического впечатления (CGI), а также шкалы астенического состояния (ШАС). Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. После заполнения тестового бланка производится подсчет путем суммирования набранных испытуемым баллов. Диапазон шкалы включает от 30 до 120 баллов (тяжелое астеническое состояние). Весь объем шкалы можно разделить на четыре диапазона: диапазон 1 (от 30 до 50 баллов) – «отсутствие астении»; диапазон 2 (от 51 до 75 баллов) – «слабая астения»; диапазон 3 (от 76 до 100 баллов) – «умеренная астения»; диапазон 4 (от 101 до 120 баллов) – «выраженная астения».

Все больные были разделены на две группы: 1-я группа (30 человек) получала препарат EGb 761 по 120 мг утром и вечером в течение 30 нед; 2-я группа (15 человек) получала стандартную терапию дисциркуляторной энцефалопатии препаратами группы ноотропов (пиррацетам 1200 мг в сутки) и винпоцетина.

Исследование включало скрининговый/исходный и последующие визиты на 4-й, 12-й, 24-й и 30-й неделях с момента начала исследования. Два из них (на 4-й и 30-й неделях) проводили в форме телефонного опроса.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows методами непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна – Уитни.

При первом визите пациенты обеих групп предъявляли жалобы на снижение физической и умственной работоспособности, памяти, концентрации внимания, общую слабость, утомляемость, раздражительность, быструю истощаемость, эмоциональную лабильность.

Средний балл по шкале ШАС на момент исходного визита составлял $77,1 \pm 3,5$ балла в первой группе и $76,5 \pm 3,7$ балла во второй группе, что соответствовало диапазону 2 («слабая астения») и диапазону 3 («умеренная астения»).

В первой группе имелась положительная динамика в виде достоверного улучшения когнитивных функций уже к 12-й неделе лечения в виде повышения общей суммы баллов по тестам MMSE в среднем с $25,5 \pm 1,3$ до $26,4 \pm 1,3$ балла и FAB в среднем с $13,0 \pm 1,6$ до $14,0 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$ и $p < 0,002$, соответственно, по сравнению с исходным уровнем), сохранявшаяся на всем протяжении исследования. Во второй группе, наоборот, отмечалась отрицательная динамика в виде статистически достоверного снижения общей суммы баллов в среднем с $25,7 \pm 1,3$ до $25,2 \pm 1,1$ по шкале MMSE и в среднем с $13,3 \pm 1,2$ до $12,7 \pm 1,1$ по шкале FAB к 12-й неделе исследования, сохранявшаяся в течение всего времени наблюдения ($p < 0,005$).

Достоверная положительная динамика по снижению уровня астении к 12-й неделе лечения отмечалась только в первой группе, произошло снижение баллов по ШАС с $77,1 \pm 3,5$ до $53,1 \pm 4,5$. Следует отметить, что выраженность астении у всех пациентов первой группы после проведенной терапии соответствовала диапазону 2 («слабая астения»), в то время как у части пациентов второй группы сохранялась астения, соответствующая диапазону 3 («умеренная астения»).

Значимый результат отмечен относительно коррекции тревоги у пациентов первой группы. Уже к 12-й неделе показатели тревоги по шкале HADS снизились с $9,5 \pm 4,5$ до $5,8 \pm 2,2$ балла ($p < 0,05$) с сохранением положительной динамики в последующем. К 24-й неделе приема препарата уменьшились и проявления депрессии. Так, уровень депрессии по шкале HADS уменьшился с $6,2 \pm 3,3$ до $4,8 \pm 2,2$ балла ($p < 0,05$). Во второй группе отмечалась обратная динамика в виде нарастания клинических проявлений тревоги и депрессии в среднем с $6,8 \pm 3,3$ до $8,1 \pm 3,0$ балла ($p < 0,05$).

При анализе изменений показателей по шкале Эпворса достоверных изменений выявлено не было. Во второй группе выявлено незначительное снижение суммы баллов к 12-й неделе исследования в среднем с $5,9 \pm 3,0$ до

5,3 ± 2,1 балла, сохранявшееся в дальнейшем ($p > 0,05$). При анализе показателей функционального эмоционального состояния шкалы САН в основной группе к 12-й неделе выявлено повышение значений суммы баллов по группам «самочувствие» в среднем с 3,3 ± 1,0 до 3,9 ± 0,6 и «настроение» в среднем с 4,0 ± 0,8 до 4,3 ± 0,6 ($p < 0,001$), сохранявшееся в последующем, достоверное повышение значений по группе «активность» к 24-й неделе. Во второй группе на всем протяжении исследования отмечалась стойкая отрицательная динамика по всем трем показателям ($p < 0,001$).

В дальнейшем при проведении анализа 1 группы было выделено 2 подгруппы, достоверно различающиеся между собой по значениям уровня тревоги по шкале HADS, в среднем 4,8 ± 0,4 балла в группе с низким (группа А) и 12,9 ± 2,7 в группе с высоким уровнем тревоги (группа Б) ($p < 0,001$). Данные группы различались также по степени выраженности астении. Так в группе больных с исходно высоким уровнем тревоги отмечался более высокий балл по ШАС (76,8 ± 3,2 балла) по сравнению с группой низким уровнем тревоги (73,6 ± 2,1 балла). На фоне проводимой терапии у больных с изначально низким уровнем тревоги отмечалось плавное уменьшение значений на всем протяжении исследования в среднем с 4,8 ± 0,4 до 3,6 ± 0,8 баллов к 24-й неделе исследования ($p < 0,05$). У больных с исходно высоким уровнем тревоги уже к 12-й неделе приема препарата было достигнуто достоверно значимое снижение выраженности уровня тревоги в среднем с 12,9 ± 2,7 до 9,4 ± 2,1 балла ($p < 0,05$), достигшее к 24-й неделе значения в среднем 7,3 ± 2,5 балла по шкале HADS ($p < 0,05$). Динамика снижения астении в данной группе соответствовала динамике снижения тревожности: с 76,8 ± 3,2 до 60,1 ± 5,2 за 12 недель и 51,7 ± 1,9 к 24-й неделе. Таким образом, по оценке ШАС пациенты перешли из диапазона «умеренная астения» в диапазон «слабая астения», при этом следует отметить, что показатель 51 балл является пограничным между диапазонами «слабая астения» и «отсутствие астении».

При анализе показателей по MMSE в обеих выделенных подгруппах отмечалась положительная динамика уже к 12-й неделе приема препарата в виде увеличения количества баллов в среднем с 26,0 ± 0,9 до 27,4 ± 1,4 в группе с исходно более низким уровнем тревоги ($p < 0,05$) и в среднем с 25,1 ± 1,4 до 25,7 ± 0,7 в группе с более высоким уровнем тревоги ($p < 0,05$). Положительная динамика в группе с высоким уровнем тревоги сохранялась до конца исследования, в группе же с более низким уровнем тревоги отмечалось незначительное снижение значений показателей по шкале MMSE с 27,4 ± 1,4 до 26,8 ± 0,4 балла. При сравнении подгрупп между собой на 12-й и 24-й неделях более высокие значения по шкале MMSE отмечались в подгруппе с изначально более низким уровнем тревоги.

Выявленное повышение значений по шкале FAB в подгруппе с более низким уровнем тревоги было недостоверным. В подгруппе с изначально более

высоким уровнем тревоги, напротив, уже к первой неделе исследования отмечено повышение значений по шкале FAB в среднем с 12,4 ± 1,7 до 13,9 ± 0,7 балла ($p < 0,05$) к 12-й неделе и до 14,3 ± 0,7 балла ($p < 0,05$) к 24-й неделе исследования. Динамика выраженности депрессии в подгруппе с более низким уровнем тревоги проявилась ее уменьшением в среднем с 4,6 ± 3,8 до 3,8 ± 2,8 балла ($p < 0,05$) к 12-й неделе исследования и стабилизацией на этом уровне до конца исследования. В группе с исходно более высоким уровнем тревоги уровень депрессии снижался на всем протяжении исследования с 7,3 ± 2,5 балла до 6,9 ± 1,3 ($p < 0,05$) к 12-й неделе и до 5,4 ± 1,3 ($p < 0,05$) к 24-й неделе исследования. Значения показателей уровня депрессии различались между выделенными подгруппами как на 12-й, так и 24-й неделях исследования. Изменения показателей по шкале Эпворса были отмечены в подгруппе с изначально более низким уровнем тревоги в виде уменьшения суммы баллов в среднем с 7,0 ± 2,7 до 6,0 ± 2,1 балла ($p < 0,05$) к 12-й неделе и до 5,8 ± 1,8 балла ($p < 0,05$) к 24-й неделе исследования.

При оценке данных по шкале САН по показателям «активность» и «настроение» между выделенными подгруппами были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) во всех контрольных точках в виде более низких значений в группе с более высоким уровнем тревоги. Динамика изменения значений эмоционального состояния по показателю «самочувствие» в выделенных подгруппах была сходной. Отмечалось увеличение значений суммы баллов к 14-й неделе с сохранением положительной динамики до конца исследования ($p < 0,05$). По показателям «активность» и «настроение» достоверные изменения в подгруппе с изначально более низким уровнем тревоги в виде их увеличения с 4,3 ± 0,6 до 4,6 ± 0,4 балла и с 4,4 ± 0,4 до 5,1 ± 0,2 ($p < 0,05$), соответственно, произошли к 24-й неделе при наличии более выраженной динамики в период с 14-й по 24-ю неделю ($p < 0,05$). В группе с изначально более высоким уровнем тревоги по показателям «настроение» увеличение суммы баллов произошло к 14-й неделе в среднем с 3,5 ± 0,9 до 4,0 ± 0,6 балла к 12-й и до 4,2 ± 0,2 балла к 24-й неделе ($p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что применение препарата EGb 761 у пациентов с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии I – II стадии с УКН и легкой деменцией приводило, к быстрому и стойкому уменьшению проявлений тревоги и астении. Положительные изменения по результатам выполнения тестов MMSE и FAB, уменьшение выраженности депрессивных проявлений, по нашему мнению, могут быть связаны как собственно с действием препарата, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований (DeFeudis F.V., Kanowski S., 2003), так и с уменьшением выраженности астении (по шкале ШАС) и тревожных проявлений вследствие улучшения регуляторных функций. Очевидно, что улучшение таких когнитивных функций, как планирование, способность к обобщению, темп мыс-

лительного процесса, также может снизить проявления астении и тревоги у таких больных. Уменьшение выраженности астении и тревоги субъективно отмечалось пациентами как достижение значительного успеха от проведенного лечения. Коррекция астенических проявлений и тревоги, вероятно, способствует повышению концентрации внимания, интереса к жизни или мотивации, улучшению выполнения повседневных действий по самообслуживанию, в итоге, качества жизни пациентов.

При оценке нарушений сна по шкале Эпворса в общей группе пациентов достоверных изменений выявлено не было. Отмеченное снижение уровня сонливости в группе с изначально более низким уровнем тревоги может быть связано, на наш взгляд, с положительным активирующим влиянием препарата EGb 761 на функциональную активность головного мозга. При анализе динамики показателей эмоционального состояния во всех случаях выявлена положительная динамика в виде увеличения суммы баллов по всем трем показателям шкалы САН (самочувствие, активность, настроение).

Препарат хорошо переносился пациентами, и ни в одном случае не потребовалось изменения схемы дозирования. Эффективность препарата по шкале CGI колебалась от значительной до умеренной. Субъективная оценка пациентами в большинстве случаев оценивалась как «улучшение» и «значительное улучшение»; 87% пациентов выразили готовность продолжить лечение препаратом EGb 761; 13% пациентов выразили готовность проведения повторных курсов 2–3 раза в год.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о хорошей переносимости и эффективности препарата EGb 761 в дозе 240 мг/сут для коррекции психических расстройств у больных ДЭ с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Препарат можно рекомендовать в качестве средства коррекции астении, тревоги, нормализации эмоционального фона, профилактики дальнейшего прогрессирования когнитивного дефекта. Монотерапия EGb 761 дает возможность улучшать как когнитивные, так и другие симптомы цереброваскулярного заболевания (астению, тревогу, эмоциональную лабильность и пр.), что позволяет не назначать дополнительные психотропные препараты, тем самым снижая общую медикаментозную нагрузку на больного и улучшая его перспективы. Наличие одного препарата, способного влиять на несколько симптомов заболевания, является стремлением к идеалу при терапии любых пациентов, в особенности это относится к пожилым людям, принимающим большое количество препаратов.

Литература

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ. 2004; 22: 1290
2. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы. Нов. мед. фарм. – 2011; 360: 5–10.
3. Гаврилова С.И., Жариков Г.А. Галантамин (реминил) в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Журн неврол и психиатр 2003; 12: 59–65.
4. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2006; 14: 9: 685–688.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. М 2005; 71.
6. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. Успехи геронтол 2004; 13: 94–101.
7. Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Емелин А.Ю. Сосудистая деменция. Вестн Рос Воен-мед акад 2004; 11: 1: 120–124.
8. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016 Apr;12(4):459-509.
9. DeFeudis F.V. Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacol Res* 2002; 46: 6: 565–568.
10. DeFeudis F.V. A brief history of EGb 761 and its therapeutic uses. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 1: 2–7.
11. Di Iulio F, Palmer K., Blundo C. et al. Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics* 2010; 22: 04: 629–640.
12. Fehske C.J., Leuner K., Muller W.E. Ginkgo biloba extract (EGb 761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacol Res* 2009; 60: 1: 68–73.
13. Janssen I.M., Sturtz S., Skipka G. et al. Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 21–22: 539–546.
14. Kanowski S., Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 6: 297–303.
15. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. /

Neurologic diseases in the elderly research group // Neurology. – 2000. – Vol. 54, № . – S. 4–9.

16. Monastero R., Mangialasche F, Camarda C. et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2009; 18: 1: 11–30.
17. Murman D.L., Colenda C.C. et al. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: can drugs ease the burden? Pharmacoeconomics 2005; 23: 3: 227–242.
18. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 3: 303–308.
19. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 9: 1133–1142.
20. Ruitenberg A., Ott A., van Swieten J.C. et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? // Neurobiol. Aging. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 575–580.

Рекогнан® (цитиколин)

Верный курс
на восстановление



- Сохранение ткани мозга¹ и функциональная реабилитация при инсульте^{2,3}
- Доказанная терапевтическая эквивалентность с оригинальным препаратом⁴
- Качество GMP*
- Доступность в ампулах, флаконах, пакетиках с раствором для перорального применения



Рекогнан®. МНН: цитиколин. **Показания к применению:** ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** ваготония и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** ампулы (500 мг/4 мл; 1000 мг/4 мл) для внутривенного или внутримышечного введения. Флаконы (30 мл, 100 мг/мл) и пакетики (1000 мг) для приема внутрь. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.**

Разработчик и держатель регистрационного удостоверения: ООО «ГЕРОФАРМ», Российская Федерация, 191144, Санкт-Петербург, Детярный переулок, д. 11, лит. Б. Тел.: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76, www.geropharm.ru
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный).

* good manufacturing practice – Надлежащая производственная практика.

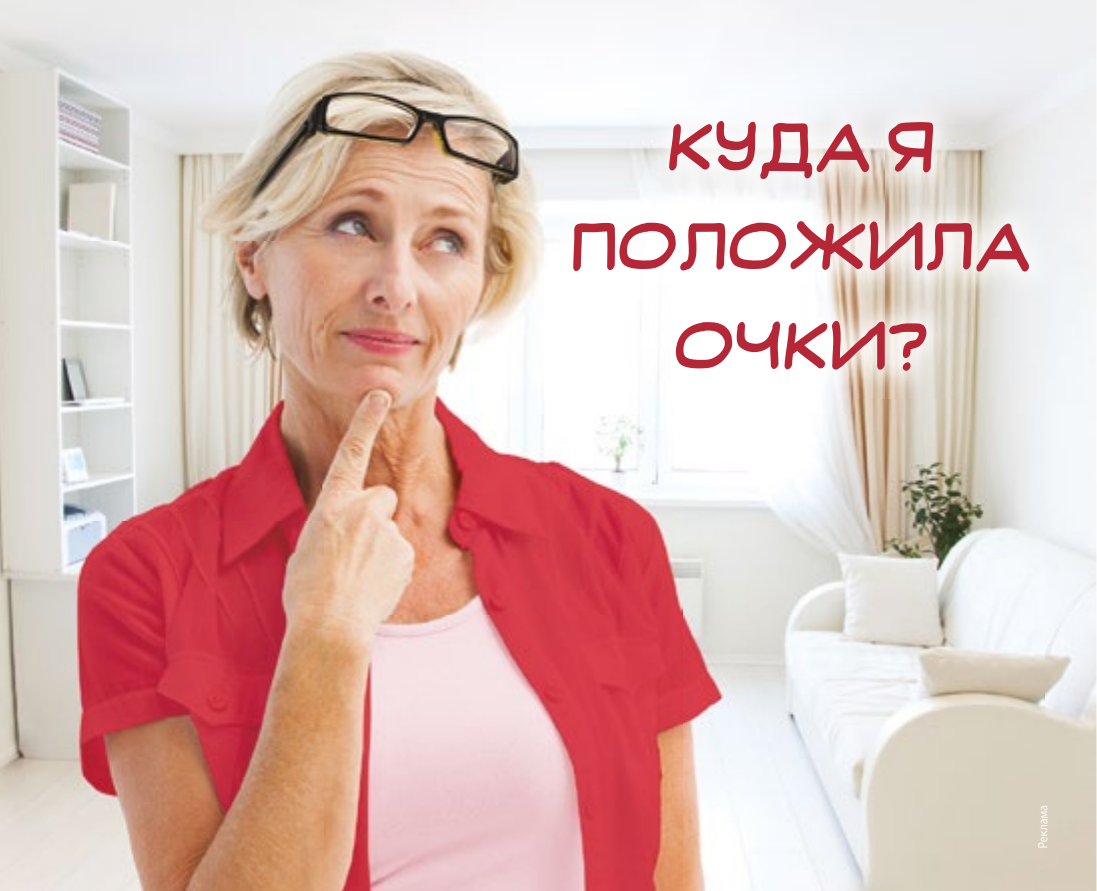
¹ Warach S., Pettigrew L. C., Dashe J. F., Pulicino P., Lefkowitz D. M., Sabourjian L. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol 2000; 48: 713–22.

² Alvarez-Sabin J. et al. Long-Term Treatment with Citicoline May Improve Poststroke Vascular Cognitive Impairment. Cerebrovasc Dis. 2013; 35: 146–154.

³ Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J. J., Mercadal J., Lopez S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002; 33: 2850–7.

⁴ Скоронец Т. А., Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях. «Вестник Российской Военно-медицинской академии», 2015, 4 – С. 117-121.

КУДА Я ПОЛОЖИЛА ОЧКИ?



Роскарта

РАЗДЕЛ 9 ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- Улучшает память и концентрацию внимания^{1,2}
- Всего одна таблетка в день²



ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН®

Состав: Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедилла 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейроэксцессорном дефиците в процессе старения (**расстройства внимания, памяти и т. д.**), болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор; в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующей заболевания артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Leclerc и Fontalot); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивая половиной стакана воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедиллу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; колиты; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нифедипином (кроме клапанной детской возрастной дозе 18 лет). **Особые указания:** На фоне приема пирибедилла иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедилла или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотонией или спутанностью сознания. Пациента и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства походки (скользящие и азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переключение) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Крайне редко, входящие в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом суфорозилмалазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейротропны (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрациклины, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Фертильность*** **Беременность*** **Период кормления грудью*** Препарат не должен применяться. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Пациентам, имеющим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедиллом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие:** Часты: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), психические расстройства, также как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головноекружение, сонливость. Нечасто: гипотония, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Непрочной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переключение. **Передозировка:** **Свойства:** Пирибедилл является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровяток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1 блистеру в синтетической по медицинскому применению к пачку картонную. АО «Сервье», www.servier.ru. Регистрационный номер: ПН015516/01

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Ясно Н. Н., Захаров В. В. Лечение неадекватных когнитивных нарушений и пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. Неврологический журнал, 2012; № 4. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Проноран®.



АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

ГЛАВА 9.1.
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
НА РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ СТАДИЯХ

Х. Рейхман

Отделение неврологии университетской больницы Дрездена
Дрезден, Германия

Неизвестно, сколько времени проходит от момента возникновения первых клинических симптомов болезни Паркинсона (БП) до постановки диагноза. В Европе от момента постановки диагноза до начала лечения, как правило, проходит более года. До недавнего времени ранней стадии болезни не уделялось большого внимания, так как согласно классическому подходу лечение рекомендуется назначать после развития инвалидности. Данные представления меняются с появлением новых знаний в области естественного развития БП на ранних стадиях и новых попыток диагностики и начала лечения пациентов на более раннем этапе. Даже роль кардинальных двигательных симптомов БП (таких как тремор, акинезия, ригидность) в качестве основных симптомов для диагностики БП сейчас пересматривается заново.

Что представляют собой ранние симптомы БП?

На протяжении многих лет было известно, что БП начинает развиваться задолго до того, как пациенты и врачи обнаруживают первые двигательные признаки болезни. По результатам аутопсии головного мозга у «здоровых» пациентов патологоанатомы выделили «скрытую» бессимптомную фазу («эпизодическую деменцию с тельцами Леви»). Продолжительность этой фазы неизвестна, что подтверждает тот факт, что головной мозг продолжает компенсировать дофаминергическую дисфункцию до тех пор, пока не будет достигнуто пороговое значение (50% потери нейронов?).

Четкие границы между бессимптомной фазой и появлением первых клинических симптомов до сих пор не установлены. Незначительные изменения в двигательном поведении, безусловно, возникают задолго до того, как они могут быть обнаружены в ходе регулярных клинических обследований. Например, ретроспективно у многих пациентов можно обнаружить ранние изменения в навыках письма. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что различные симптомы, не связанные с двигательными нарушениями, часто встречаются у пациентов с БП еще до развития каких-либо двигательных признаков. К таким симптомам, не связанным с двигательными нарушениями, относятся гипосмия, сон с быстрым движением глазных яблок, поведенческие расстройства, запор, депрессия, проблемы с различением цве-

тов и сенсорные признаки... В настоящее время предполагается, что данные симптомы могут указывать на «преморную» фазу БП.

Можно ли диагностировать БП до появления двигательных симптомов?

В настоящее время диагноз ранней «моторной» БП по-прежнему основывается на выявлении двигательных признаков при клиническом обследовании. Безусловно, обучение врачей-терапевтов и населения, а также обеспечение широкого доступа к специалистам может на несколько месяцев сократить время до постановки диагноза. Однако согласно смелой концепции «преморной» фазы БП постановка диагноза становится возможной до начала развития двигательных симптомов.

В настоящее время клиническое выявление признаков, не связанных с двигательными нарушениями, позволяет определить пациентов, подверженных риску развития БП. Это не позволяет поставить окончательный диагноз, так как схожие симптомы могут указывать на развитие других нейродегенеративных нарушений (болезни Альцгеймера, множественной системной атрофии...) и не указывают на обязательное последующее развитие «моторной» фазы БП.

Структурные или функциональные методы нейровизуализации (выявление нарушений среднего мозга с помощью сонографии, визуализация повреждения переносчика стриарного дофамина с помощью радионуклидной томографии) представляют собой альтернативные способы диагностики БП у пациентов из группы риска, в некоторых случаях за несколько лет до появления двигательных симптомов болезни. Однако данные методы весьма дорогостоящие и еще не прошли полную валидацию.

Генетическое тестирование также может применяться в ранней диагностике «преморной» фазы небольшого числа наследственных форм БП. У ряда пациентов с БП в Южной Европе и Северной Африке мутация богатой лейцином повторной киназы 2 (LRRK2) наследуется по аутосомно-доминантному пути, и теперь люди уже в очень молодом возрасте могут узнать, имеется ли у них данная мутация. Степень пенетрантности мутации варьирует, тем не менее клиническая форма БП может развиваться примерно у 90% лиц с мутацией в возрасте 90 лет. Возможно, в будущем будут разработаны другие периферические геномные или протеомические диагностические биомаркеры, например, маркеры плазмы или альфа-синуклеина спинномозговой жидкости, на основе модели маркеров амилоидных или тау-белков при болезни Альцгеймера. Но на данном этапе их вклад в раннее выявление БП остается чисто гипотетическим.

В настоящее время ни один из клинических, биологических или рентгенографических маркеров не является достаточно надежным для диагностики БП на ранней «преморной» стадии. Можно предположить, что сочетание

маркеров может повысить чувствительность и специфичность оценки. На сегодняшний день по-прежнему отсутствуют данные крупных долгосрочных перспективных исследований, позволяющих оценить количество пациентов из группы риска, у которых БП действительно перейдет в классическую «моторную» форму, а также точность прогнозирования такого перехода. Для решения этого вопроса изучаются большие когорты пациентов. Может быть, в будущем станет возможной диагностика «возможной» или «вероятной» БП у пациентов до возникновения каких-либо двигательных симптомов, но в настоящее время диагноз по-прежнему основывается на наличии таких симптомов.

Для чего следует выявлять БП на более ранней стадии, и как следует лечить пациентов на ранней стадии заболевания?

В отношении концепции ранней «преморной» фазы БП имеется много интересных разработок. Они уводят в сторону традиционное понимание причин БП от концепции, базирующейся на нигростриарной дофаминергической системе, и предлагают новые этиологические гипотезы, в том числе о потенциальной роли экологических факторов, причиняющих вред головному мозгу через обонятельную или периферическую вегетативную нервную систему. Это также вселяет надежду на более раннее назначение «нейропротекторов» с целью сохранить нейроны на той стадии, когда повреждения минимальны, а также с целью предотвратить прогрессирование инвалидности у пациентов до более тяжелых стадий. К сожалению, на сегодняшний день эффективность «нейропротекторов» в предотвращении развития двигательных симптомов у пациентов из группы риска в «преморной» стадии не доказана. Поэтому сегодня врачам общей неврологической практики предстоит определить целесообразность постановки неубедительного и все еще сомнительного диагноза возможного развития БП в будущем у пациентов при отсутствии симптомов или при наличии слабовыраженных симптомов.

С другой стороны, ведутся активные споры по поводу того, стоит ли дожидаться «достаточной» инвалидности для назначения лечения пациентам: разве мы не должны начинать лечение пациентов сразу после диагностики двигательных нарушений даже при отсутствии очевидной инвалидности? Задержки в назначении лечения приводят к спонтанному ухудшению симптомов БП, что указывает на прогрессирование заболевания, оцениваемое как увеличение на 8–12 баллов по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), в первые годы. Результаты многих плацебо-контролируемых исследований показывают, что при ранней стадии БП противопаркинсонические средства улучшают повседневную активность пациентов и результаты оценок двигательной функции. Одновременно британское исследование PD-LIFE показало, что немедленное начало лечения противопар-

кинсоническими средствами способствовало сохранению качества жизни (Опросник качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона (PDQ-39)) на стабильном уровне у пациентов с БП на ранней стадии в течение 18 месяцев, в то время как у пациентов, не получавших лечение, показатели ухудшались. Кроме того, в ходе недавно проведенного плацебо-контролируемого исследования ADAGIO с дизайном отсроченного лечения было показано, что у пациентов с БП на ранней стадии (через 5 месяцев с момента постановки диагноза), рандомизированных в группу незамедлительного лечения (группа начала лечения на раннем этапе) разагилином (1 мг/сутки), ухудшение показателей по шкале UPDRS через 18 месяцев последующего наблюдения было менее выраженным по сравнению с теми, кто получил такое же лечение на 9 месяцев позже (группа отсроченного лечения). При дизайне отсроченного лечения, при котором уравнивается симптоматический ответ в обеих группах, наблюдаемую в конце исследования пользу режима лечения на раннем этапе невозможно объяснить симптоматическим эффектом и следует относить к «болезнь-модифицирующим» эффектам. В настоящее время неизвестно, можно ли данный «болезнь-модифицирующий» эффект объяснить специфическим «нейропротективным» действием препарата на выживаемость нейронов. Это соответствовало бы данным доклинических исследований на животных. Тем не менее, другое объяснение может быть связано с неспецифическим ранним симптоматическим эффектом, который помогает головному мозгу поддерживать работу эффективного пластического механизма компенсации дефицита эндогенного дофамина, восполнение которого невозможно, либо предотвращения неадекватной модификации, которую невозможно обратить после ее возникновения. Раннее или отсроченное применение других противопаркинсонических средств должно помочь выяснить данный вопрос. Ретроспективные анализы у пациентов с ранним или поздним назначением лечения энтакапоном показали наличие аналогичных тенденций. Однако результаты проспективного, плацебо-контролируемого исследования PROUD с отсроченным лечением агонистом дофамина прамипексолом были отрицательными. Самые последние данные последующего наблюдения пациентов из исследования ADAGIO также не выявили каких-либо различий между лечением пациентов разагилином на раннем и позднем этапах. Таким образом, сегодня, для того чтобы добиться модификации болезни, лечение необходимо начинать еще раньше.

В свете проведения новых исследований II фазы с использованием антител к альфа-синуклеину применение данной терапии на сверх ранних стадиях БП может действительно иметь важное значение. Это придает поиску биомаркеров еще большую значимость.

Несмотря на полученные новые интересные наблюдения необходимы дополнительные данные для того, чтобы сделать вывод о бесспорном преимуществе

лечения на раннем этапе, которое следует рекомендовать в качестве стратегии в рамках существующей общей практики. Польза лечения, которая наблюдалась в исследовании ADAGIO с отсроченным лечением, была незначительной, и неясно, каким образом она будет проявляться при более длительном последующем наблюдении. Клиническая значимость различий в качестве жизни, зарегистрированных в ходе исследования PD-LIFE, также сомнительна. И, наконец, вопрос о том, следует ли подвергать пациентов с незначительной инвалидностью или без таковой риску развития медикаментозных нежелательных явлений и большим расходам на покупку лекарственных препаратов, по-прежнему вызывает озабоченность.

Развёрнутая стадия

Большинство врачей применяют леводопу для лечения пациентов с БП на развернутой стадии, которая также включена в рекомендации Немецкого неврологического общества, так как леводопа – это весьма эффективный препарат с очень небольшим числом побочных эффектов. Обычно леводопа хорошо переносится пациентами, которые должны одновременно принимать препараты по причине гипертонии, гипергликемии, гипертрофии предстательной железы и других заболеваний, часто встречающихся у лиц пожилого возраста. Нами пока не получены убедительные данные, доказывающие превосходство препаратов с замедленным высвобождением над обычной леводопой, так как всасывание в кишечнике является хорошо известной проблемой лекарственных форм с замедленным высвобождением. Однако это не применимо к ночному времени, поэтому большинство пациентов принимают леводопу с замедленным высвобождением в вечернее время перед сном. Леводопа может вызвать двигательные осложнения (феномен включения/выключения, феномен истощения, дискинезию), которые, вероятно, связаны с коротким периодом полувыведения препарата. Поэтому некоторые врачи пропагандируют использование агонистов дофамина при отсутствии у пациентов непереносимой гипотонии, головокружения или тошноты. В Европе в таких случаях назначают домперидон. Преимущество комбинации леводопы с агонистами дофамина заключается в более низкой частоте случаев дискинезии из-за относительно низких доз леводопы (менее 600 мг/сутки) и менее выраженном нарушении импульсного контроля, опять же благодаря относительно низкой дозе агонистов дофамина. В недавнем исследовании Уоттс и коллеги продемонстрировали, что добавление к лечению леводопой ропинирола с замедленным высвобождением способствовало подавлению развития дискинезии у значительного числа пациентов в сравнении с увеличением дозы леводопы. Кроме того, в ходе исследования RECOVER с использованием пластыря ротиготина длительного действия также была продемонстрирована хорошая переносимость при одновременном его применении с леводопой.

Подкожное введение апоморфина является инвазивным методом лечения. Есть пациенты, которые применяют данный вид лечения на протяжении многих лет, в течение которых он демонстрирует хорошую эффективность и сопровождается лишь некоторыми побочными эффектами в виде раздражения кожи. Некоторые пациенты прекращают лечение в ночное время, другие же применяют его в течение 24 часов. При возникновении галлюцинаций прием агонистов дофамина следует прекратить. Стоящим вариантом может быть применение ингибиторов КОМТ у пациентов с развитием феномена истощения. Хотя исследование STRIDE-PD продемонстрировало превосходство фиксированной комбинации леводопы, карбидопы и энтакапона над комбинацией леводопа/карбидопа. Обычные побочные эффекты энтакапона включают в себя изменение цвета мочи и понос. Другой вариант непрерывной заместительной терапии дофамина – это применение дуодопы, т.е. постоянная энтеральная доставка леводопы/карбидопы с помощью насосной системы. Недавно были опубликованы данные двух исследований, в ходе которых была показана значительная польза такого лечения в сравнении с лечением обычной леводопой. Время развития дискинезии и осложненной дискинезии значительно сократилось по сравнению с применением обычной леводопы. По причине инвазивности некоторые пациенты предпочитают начинать лечение с апоморфина, вводимого с помощью насоса. Но, безусловно, при применении дуодопы наблюдается намного меньше побочных эффектов, чем при лечении апоморфином. В Германии, как правило, не рекомендуют глубокую стимуляцию головного мозга у пациентов в возрасте старше 70 лет или в более пожилом биологическом возрасте. Таким образом, для данных пациентов лечение дуодопой является наиболее эффективным.

TREATMENT OF EARLY AND ADVANCED PARKINSON DISEASE

H. Reichmann

Department of Neurology, University Hospital Dresden
Dresden, Germany

We don't know how long it takes from the onset of first clinical symptoms of Parkinson's disease (PD) to medical diagnosis. Once diagnosed, more than a year generally separates in Europe the time of diagnosis from that of treatment. Until recently, no major interest has focused in these early stages, because it is classically recommended to wait for prescribing treatments until disability occurs. Such views are changing, with novel concepts in the natural history of early PD and new attempts to diagnose and treat the patients earlier than previously. Even the role of the cardinal motor PD symptoms (tremor, akinesia, rigidity) as the pillars for the diagnosis of PD is now revisited.

What are the early symptoms of PD?

We know for many years that PD begins years before patients and doctors notice the first motor signs. A «silent» asymptomatic phase has been identified by the pathologists on brain autopsies of clinically «normal» subjects («incidental Lewy body disease»). The duration of this phase remains unknown, reflecting the fact that the brain compensates for dopaminergic dysfunction until a threshold (50% neuronal loss?) is reached.

The frontiers between this asymptomatic phase and the occurrence of the first clinical symptoms remain far from clear. Subtle changes of motor behaviours certainly occur years before they become noticeable on routine clinical examination. For example early writing changes can be retrospectively detected in many patients. Moreover, there is increasing evidence that a variety of non-motor symptoms are common in PD patients before the onset of any motor sign. Such non-motor symptoms include hyposmia, REM sleep behaviour disorder, constipation, depression, problems in colour discrimination and sensory signs... It is now proposed that these symptoms may characterize a «pre-motor» phase of PD.

Can we diagnose PD before the onset of motor symptoms?

Currently, the diagnosis of early «motor» PD still relies on the presence of the cardinal motor signs on clinical examination. Educating the general physicians and the general population, and facilitating access to specialists could certainly reduce by few months the time to diagnosis. But more ambitiously, following the concept of «pre-motor» PD, it becomes conceivable to try bringing forward diagnosis before the onset of the motor symptoms.

At present the clinical detection of non-motor signs allows identifying «at risk» subjects for PD. It cannot establish a definite diagnosis since similar signs can precede the onset of other neurodegenerative disorders (Alzheimer's disease, multiple system atrophy...) and do not systematically predict the subsequent occurrence of «motor» PD.

Structural or functional neuro-imaging techniques (detection of midbrain abnormalities with sonography, demonstration of a defect in striatal dopamine transporter imaging using nuclear medicine tomography) are other ways to diagnose subjects at risk for PD, sometimes years before the onset of motor symptoms. However, such techniques are quite expensive and not yet fully validated.

Genetic testing can also be considered for early premotor diagnosis of the minority of hereditary forms of PD. A leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mutation is inherited in an autosomal dominant way in a proportion of Southern-Europe and North-Africa PD patients and very young individuals can now know if they are positive for this mutation. Penetrance is variable, but clinical parkinsonism may develop in about 90% of affected individuals at the age of 90. Other peripheral genomic or proteomic diagnostic biomarkers are likely to be developed in the future, including for example plasma or CSF alpha-synuclein markers, on the model of markers for amyloid or tau proteins in Alzheimer's disease. But at this stage, their contribution to the early detection of PD remains purely speculative.

Presently, no clinical, biological or imaging marker is sufficiently reliable to establish the diagnosis of PD at an early pre-motor stage. It is conceivable that a combination of markers may improve sensitivity and specificity. We are still lacking large long-term prospective data to assess how many «at risk» subjects will indeed transform into the classical «motor» form of PD and how precisely we will predict this switch. Large cohorts are undergoing to address these questions. It might be in the future that we'll diagnose patients with «possible» or «probable» PD before the onset of any motor symptoms, but presently the presence of such symptoms is still required to base our diagnosis.

Why should we detect PD earlier than we do presently and how should we manage such early patients?

The concept of an early pre-motor phase of PD has many exciting developments. It moves our traditional understanding of the causes of PD away from nigro-striatal dopamino-centric concepts and raises novel etiological hypotheses, including the potential role of environmental factors insulting the brain via the olfactory or peripheral neuro-vegetative systems. It also drives the hope for prescribing «neuroprotective» medications early enough to save neurons at a stage when lesions are minimal, and to prevent patients with no disability progressing to more severe stages. Unfortunately, no «neuroprotective» drug has proven yet to be efficacious in preventing the course of motor symptoms in «at risk» «pre-motor» subjects. It seems

therefore justified for today general neurological practice to question the interest of announcing a vague and still questionable diagnosis of possible future PD in otherwise asymptomatic or pauci-symptomatic subjects.

Conversely, there is a growing debate to decide whether we should continue or not to wait for «sufficient» disability before treating patients. Shouldn't we rather consider treating the patients as soon as the «motor» diagnosis is established, even in the absence of obvious disability? Delaying treatment results in spontaneous deterioration of PD symptoms, reflecting the progression of the disease as measured by an increase of about 8–12 points on the UPDRS score within the first years. Many placebo-controlled trials have demonstrated that antiparkinsonian medications improve patients' Activities of Daily Living and Motor Examinations in early PD. In parallel, the UK PD-LIFE study showed that immediate antiparkinsonian treatment maintained quality of life scores (PDQ-39) stable in early PD patients over 18 months, while scores deteriorated in those remaining untreated. Moreover, the recent ADAGIO placebo-controlled study, using the delayed-start design, showed that patients with early PD (5 months from diagnosis) randomized to receive rasagiline (1mg/day) immediately (early-start group) had less worsening in UPDRS scores after 18 months of follow-up than those receiving the same treatment 9 months later (delayed-start group). Using the delayed-start design which balances balancing the symptomatic response in both arms, any benefit in favour of the early-start regimen at the end of the trial cannot be explained by a symptomatic effect and must referred to a «disease-modifying» effect. It is presently unknown if this «disease-modifying» effect is explained by a specific «neuroprotective» effect of the drug on neurons survival. This would be in line with preclinical animal data. Another explanation could however be related to a non-specific early symptomatic effect helping the brain to maintain favourable plastic mechanisms compensating for an endogenous dopamine deficit that could not be recovered once lost, or preventing maladaptative modifications that could not be reversed once established. Early- and delayed-use of other antiparkinsonian medications should help clarifying this question. Retrospective analyses in patients with early or late entacapone therapy have indicated similar trends. The PROUD prospective placebo-controlled delayed-start study with the dopamine agonist pramipexole was negative, however. Most recently, a follow-up study of the patients from the ADAGIO study showed also no difference between patients with early and late start with rasagiline. Thus, at this time it looks that we need to start treatment even earlier if we want to accomplish any disease modification.

In light of new phase II trials with antibodies against alpha-synuclein it may become really important to apply this therapy to super-early phases of PD and this makes the search for biomarkers even more important.

In spite of these interesting new observations, further data are still needed before we can indisputably conclude that early start is the preferable strategy to

recommend for current general practice. The benefit observed in the delayed-start ADAGIO trial is small and it is unclear how it will translate into longer follow-up. The clinical relevance of the reported quality-of-life differences of the PD-LIFE study is also uncertain. Finally, it remains a matter of concern to expose a patient with little or no disability to the risk of drug-induced adverse events and to the costs of a prescription.

The advanced phase

In patients with advanced PD most physicians use levo-dopa, which is also recommended in the guidelines of the German Neurological Society, because levo-dopa is highly effective and has only few side effects. Levodopa is generally well tolerated by patients who have to take medication against hypertension, hyperglycemia, prostate hypertrophy and other common problems of the elderly. So far, there is no convincing data that slow-release preparations are superior to standard levodopa, because intestinal absorption is a well-known problem of the slow-release formulations. This does not apply at night, however, which is the reason why most patients take slow-release levo-dopa before bed-time. Levodopa may cause motor complications (on-off, wearing-off, dyskinesia) which is probably due to its short half-life. Therefore some physicians propagate the use of dopamine agonists if patients do not develop intolerable hypotension, dizziness or nausea. In Europe domperidone can be administered in such instances. The combination of levodopa and dopamine agonists has the advantage of a lower incidence of dyskinesias due to the relatively low levo-dopa doses (less than 600 mg/d) used and of less impulse control disorder again due to the relatively low dose of the dopamine agonist used. In a recent study Watts and colleagues could demonstrate that the addition of ropinirole extended release to levodopa prohibited patients from becoming dyskinetic in a significant number compared to an increase in levodopa. In addition, the RECOVER study with the long-acting rotigotine patch also demonstrated good tolerability when used in addition to levodopa. A more invasive method is the use of subcutaneously administered apomorphine. There are patients who use this therapy for many years with good efficacy and only some side effects with respect to skin irritation. Some patients intermit the treatment during night, some use it for 24 hours. If hallucinations occur, dopamine agonists must be discontinued. In patients with wearing-off COMT-inhibitors are a valuable option. However, in the STRIDE-PD study no superiority of a fixed combination of levodopa, carbidopa and entacapone to a combination of levodopa/carbidopa could be demonstrated. Typical side effects of entacapone are urine discoloration and diarrhea. Another option of continuous dopamine replacement therapy is the use of duodopa, i.e. the constant intrajejunal delivery of levodopa/carbidopa via a pumping system. There are two most recently published studies which show significant benefit from this treatment compared to regular levodopa. The time of dyskinesia and troublesome dyskinesia

is much less that with normal levodopa. Due to the invasiveness some patients prefer to start with an apomorphine pump. But certainly, the side effects with the duodopa treatment are much less that with apomorphine. In Germany we normally do not offer deep brain stimulation to patients over the age of 70 or to those who are biologically old. Thus for such patients duo-dopa treatment is a most valuable treatment.

Литература/References

1. Antonini A, Fung VS, Boyd JT et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2016; 31:530-537
2. Braak J, Braak E, Yilmazer D et al. Nigral and extra-nigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm. [Suppl]* 1995;46:15-31
3. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908
4. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease-a multicenter study. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2009;15:490-494
5. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24:1468-1474
6. Hughes AJ, Daniels SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184
7. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:510-516
8. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-149
9. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One* 2010;5:e8762
10. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep* 2012;2:898
11. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047
12. Postuma RB, Berg D, Adler CH et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2016;15:546-548
13. Reichmann H, Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:73-80.
14. Sharma JC, Ross IN, Rascol O, Brooks D. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *Eur J Neurol* 2008;15:493-496
15. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:121-127.
16. Wüllner U, Kassubek J, Odin P et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2010; 117:855-859

Когда леводопа
для перорального применения
уже не может контролировать
моторные флуктуации...

Используйте непрерывное
поступление препарата¹

Достигните постоянный уровень
леводопы в плазме крови¹⁻²

Дуодopa
Кишечный гель леводопа-карбидопа



Литература:

1. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trollin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003; 26(3):156-163.
2. John T, Slevin, Hubert H, Fernandez, Cindy Zadkoff, et al. Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: An Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study in Advanced Parkinson's Disease Patient. *Journal of Parkinson's Disease* 5 (2015); 165-174.

RUDUO151414



1 раз в день
Азилект
разагилин 1 мг
расширяет возможности
леводопа-терапии¹

Разагилин, избирательно и необратимо блокирует фермент MAO-B, повышает уровень дофамина и увеличивает время его пребывания в синапсе^{2,3}

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название препарата: Азилект. Международное непатентованное название: Разагилин. Лекарственная форма: Таблетки. Фармакотерапевтическая группа: Противопаркинсоническое средство – MAO ингибитор. Код АТХ: N04BD02. Показания к применению: Монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы). Противопоказания: Гиперчувствительность к разагилину или любому из компонентов препарата. Одновременное применение с другими ингибиторами MAO (в том числе лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный), пегтином. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью). Детский возраст до 18 лет (нет данных об эффективности и безопасности). Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению): Внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 1 мг 1 раз в сутки как при монотерапии, так и в комбинации с леводопой. Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению): Монотерапия: Грипп, доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы); рак кожи, лейкопения, аллергия, депрессия, галлюцинации, головная боль, конъюнктивит, вертиго, стенокардия, вздутие живота, ринит, дерматит, костно-мышечная боль, боль в шее, артрит, позывы к мочеиспусканию. При применении в качестве вспомогательной терапии: снижение аппетита, галлюцинации, кошмарные сновидения, дискинезия, дистония, синдром запястного канала, нарушение равновесия, ортостатическая гипотензия, боль в животе, запор, тошнота и рвота, сухость во рту, сыпь, артралгия, боль в шее. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛСР-003820/08. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. O. Rascol et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2005;365:947-954.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Азилект. Регистрационное удостоверение: ЛС-003820/08.

3. Bradley J Robottom, Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. Patient Prefer Adherence 2011;5:57-6.



ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35/36
www.teva.ru

Для информирования Специалистов Здравоохранения.
Не для демонстрации пациентам.
AZIL-RU-00028-DOK-15032018

ГЛАВА 9.2.

РАССТРОЙСТВО ПОВЕДЕНИЯ В ФАЗУ СНА С БЫСТРЫМИ ДВИЖЕНИЯМИ ГЛАЗ

О.С. Левин, Е.А. Ляшенко, О.В. Бабкина

Кафедра неврологии, центр экстрапирамидных заболеваний
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Москва, Россия

Сон – жизненно важный процесс, который обеспечивает физическое и психологическое восстановление. Фаза сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) или REM (англ. Rapid Eye Movement) составляет 15–25% длительности ночного сна, именно в ней возникают 80% сновидений. Для этой фазы характерны: низкоамплитудная ЭЭГ-активность, атония скелетных мышц, колебания сердечного ритма и артериального давления (Левин Я.И., Полуэктов М.Г., 2013). Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) относится к парасомниям и проявляется яркими устрашающими сновидениями, сопровождающимися простыми или сложными двигательными феноменами во время

Впервые в медицинской литературе это нарушение было описано американским ученым Карлосом Шенком в 1986 году (Schenck С.К. et al., 1986). Он обследовал четырех мужчин в возрасте 67–72 лет, которые сообщали о неумышленном нанесении травм себе или супруге в результате агрессивного поведения во сне. Проведя полисомнографию, Шенк обнаружил повышение мышечного тонуса и количества БДГ в REM-фазу, а также множество эпизодов психомоторного возбуждения, сопровождавшихся сложными жестами и фразами, которые соответствовали содержанию сновидений. Он назвал это расстройством поведения во сне с БДГ (REM sleep behavior disorder, или RBD).

При РПБДГ нарушается механизм генерации мышечной атонии, в результате двигательная активность в процессе сновидения подавляется не полностью и отражает содержание сновидений (Boeve B. et al., 2007).

Распространенность

В общей популяции частота РПБДГ составляет 0,38–2,1%. У 0,05% лиц встречается тяжелая форма РПБДГ, при которой возникают травмы у больного или его партнера по кровати. Пациенты с более легкими формами заболевания, как правило, не обращаются к врачу. РПБДГ может манифестировать уже на втором десятилетии жизни, в большинстве случаев возраст возникновения этого расстройства приходится на 52–62 года. Мужчины составляют 87% заболевших (Schenck С.Н. et al., 1993; Olson E.J. et al., 2000; Boeve B.F.,

2010). Частота эпизодов сильно варьирует – от нескольких за ночь до единичных эпизодов в течение месяца. Обычно пациенты не в состоянии определить причину их появления или повышения их частоты.

Этиология

РПБДГ принято разделять на первичное (идиопатическое) и вторичное. Почти у 2/3 всех больных с нарушением поведения в REM-фазу сна, это расстройство носит вторичный характер и ассоциировано с нейродегенеративным заболеванием или приемом различных лекарственных препаратов, способных провоцировать РПБДГ, чаще всего антидепрессантов (Schenck С.Н. et al., 1993; Sforza E. et al., 1997; Olson E.J. et al., 2000). У оставшейся 1/3 больных в 40–60% случаев развивается нейродегенеративное заболевание в течение последующих 10–15 лет (Gagnon J.F. et al., 2002; Sixel-Doring F. et al., 2011). Частота РПБДГ у больных с болезнью Паркинсона (БП) варьирует от 18 до 47%, а REM-фаза без атонии (без соответствующих клинических проявлений) встречается почти в 60% случаев (Comella C. et al., 1998; Gagnon J.F. et al., 2002; Massironi G. et al., 2003; Marion M.H. et al., 2008; Poryazova R. et al., 2013). REM-фазу без атонии (REM without atonia или RWA) иногда рассматривают как промежуточную стадию на пути развития РПБДГ (Gagnon J.F. et al., 2002; Massironi G. et al., 2003).

РПБДГ наиболее специфично для заболеваний, относящихся к группе альфа-синуклеинопатий: болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии (Boeve V.F. 2010; Claassen D.O. et al., 2010). Проспективный анализ пациентов с т.н. «идиопатическим» РПБДГ показывает, что в среднем через 12 лет после появления симптомов, примерно у половины наблюдаемых больных, развивается клиническая картина одной из альфа-синуклеинопатий (Gagnon J.F. et al., 2002; Schenck C. et al., 2003; Iranzo A. et al., 2006; Postuma R. et al., 2009). Также имеются данные об отдельных пациентах с «идиопатическим» РПБДГ, у которых в течение 20 лет так и не появилось других симптомов нейродегенеративного заболевания, однако на аутопсии, у обоих больных были обнаружены тельца Леви в структурах ствола мозга (Uchiyama M. et al., 1995; Boeve V. et al., 2007).

РПБДГ может встречаться и при других нейродегенеративных заболеваниях. Имеются сообщения о случаях РПБДГ при прогрессирующем надъядерном параличе, комплексе БАС-паркинсонизм-деменция, спиноцеребеллярной атаксии 3 типа, нарколепсии, лимбическом энцефалите с антителами к потенциал-зависимым калиевым каналам (Iranzo A. et al., 2009). В большинстве подобных случаев РПБДГ развивался после начала основного заболевания.

Прием антидепрессантов, особенно тех, что относятся к классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, может вызвать или спровоцировать РПБДГ (Schenck С.Н. et al., 1992). В прошлом году были опубликованы

результаты исследования канадских ученых, которые наблюдали пациентов с идиопатическим РПБДГ, принимавших антидепрессанты. Обследование пациентов проводилось ежегодно в течение 8 лет или до появления первых симптомов паркинсонизма или деменции (Postuma R.B. et al., 2013). В результате пациенты с антидепрессант-индуцированным РПБДГ имели меньший риск развития нейродегенеративного заболевания, чем пациенты с РПБДГ, которые не принимали антидепрессанты (22% против 59% в течение 5 лет). Авторы предположили, что прием антидепрессантов лишь ускоряет манифестацию нейродегенеративного процесса в виде РПБДГ на его более ранней стадии, что объясняет меньший 5-летний риск развития альфа-синуклеинопатии (Postuma R.B. et al., 2013).

Патофизиология

Механизм поддержания мышечной атонии во время сна с БДГ связывают с ядрами моста и продолговатого мозга. В 1960–1970 гг. французский исследователь Мишель Жуве впервые показал, что кошки с поврежденным участком мозга вблизи голубоватого пятна (peri-locus ceruleus area) в фазе сна с БДГ поднимают голову, передвигаются, пытаются поймать мышь (Jouvet M., Delorme F., 1965). Последующие исследования показали, что повреждения вентральной части сублатеродорсального ядра у крыс (которое соответствует области возле голубоватого пятна у кошек) вызывает исчезновение атонии в REM-фазу сна, что сопровождается простыми и сложными движениями (Boissard E. et al., 2003).

С поражением каких именно структур связано развитие РПБДГ у человека, пока остается неясным. Описано несколько случаев развития РПБДГ при инсульте и рассеянном склерозе с поражениями в области моста (Kimura K. et al., 2000; Plazzi G., Montagna P., 2002; Tippmann-Peikert M. et al., 2006). Также известен случай развития РПБДГ при невриноме ствола головного мозга, с полным восстановлением нормального REM-сна после резекции опухоли (Zambelis T. et al., 2002).

При патологоанатомических исследованиях пациентов с РПБДГ поражение преимущественно наблюдается в области голубоватого пятна, черной субстанции и ядер шва (Boeve V. et al., 2007). При исследовании мозга пациентов с мультисистемной атрофией (МСА), страдающих РПБДГ, было показано уменьшение количества холинергических нейронов педункулопонтинного ядра, латеродорсального ядра покрывки и нейромеланинсодержащих нейронов голубоватого пятна (Benarroch E.E., Schmeichel A.M., 2002). Именно поражение педункулопонтинного ядра и латеродорсального ядра покрывки, по мнению исследователей, лежало в основе РПБДГ у этих пациентов, и объясняло эффективность ингибиторов холинэстеразы у некоторых больных с РПБДГ (Ringman J., Simmons J., 2000), а также наличие РПБДГ у значительной

части больных с прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) (Arnulf I. et al., 2005).

Однако дальнейшие исследования показали, что холинергические механизмы имеют лишь косвенную роль в развитии нарушений сна с БДГ (Lu J. et al., 2006). Ни поражения педункулопонтинного ядра, ни латеродорсального ядра покрышки не лежат в основе патогенеза РПБДГ, как и поражение голубоватого пятна, которое неактивно в фазу сна с БДГ (Gervasoni D. et al., 2000), а следовательно, не может быть ответственно за развитие РПБДГ.

В. Bovee и соавт. (2007) высказали гипотезу, что за снижение мышечной активности во сне с БДГ ответственна структура находящаяся вблизи голубоватого пятна, аналогичная сублатеродорсальному ядру у крыс, имеющая прямые проекции к спинномозговым ГАМК-ергическим тормозным вставочным нейронам. При поражении этой структуры, исчезает возбуждающее влияние на тормозные вставочные нейроны спинного мозга, в результате чего повышается мышечная активность. Кроме того, поражение сублатеродорсального ядра может приводить к уменьшению возбуждающих влияний на гигантоклеточное ядро ретикулярной формации, что в свою очередь приводит к уменьшению тормозных влияний на спинальные вставочные нейроны, или напрямую, на мотонейроны передних рогов. На данный момент остается неясным, может ли поражение гигантоклеточного ядра ретикулярной формации привести к возникновению РПБДГ (Bovee V. et al., 2007).

РПБДГ, по-видимому, не только отсутствие мышечной атонии, но и патология сновидений (Fantini M.L. et al., 2005). Сны, которые сняты больным с РПБДГ необычайно реалистичны, красочны, сюжетны, наполнены эмоционально. Со временем содержание снов становится все более устрашающим, больным часто снятся проявления агрессии и нападения, они стараются убежать, защититься, оттолкнуть опасность, и именно в эти моменты могут повредить себя или своего партнера по постели (Olson E. et al., 2000; Schenck C. et al., 2002; Fantini M.L. et al., 2005). Этот феномен связывают с активацией дофаминергических структур среднего и переднего мозга (Ковальзон В.М., Завалко И.М., 2013). Вместе с тем, данные некоторых исследований свидетельствуют, что характер сновидений у пациентов с БП с РПБДГ и без РПБДГ, существенно не отличаются.

РПБДГ часто описывают как «исполнение» (реализация) сновидения, предполагая, что движения и вокализации соответствуют содержанию сна. Но есть и другая точка зрения, в соответствии с которой содержание снов зависит от совершаемых человеком движений во сне. С потерей мышечной атонии в REM-фазу сна, усиливается двигательная активность, в зависимости от которой может формироваться содержание сновидений. Часто люди описывают, как влияют на содержание их сновидений внешние стимулы. Например, человеку, уснувшему в машине, которая едет по неровной дороге, может при-

сниться землетрясение. В целом, эти два механизма не являются взаимоиключающими и могут реализовываться поочередно (Bovee V. et al., 2007).

Феноменология

Клинические проявления расстройства поведения в REM-фазу сна характеризуются тремя основными симптомами: вокализация, двигательное беспокойство и специфический характер сновидений (чаще всего устрашающий) (Schenck C. et al., 2002; 2005; Bovee V. et al., 2007; Pfeiffer R.F. et al., 2013).

Вокализации во сне наблюдаются и у многих здоровых людей. Это могут быть ворчание, говорение, смех и напевание. Эти феномены могут наблюдаться в любую из фаз сна и, как правило, не связаны с содержанием сновидений. Вокализации при РПБДГ могут быть различными, наиболее характерными являются громкий крик, вой, смех и проклятия; при этом голос и интонации спящего могут сильно отличаться от присущих ему в бодрствовании.

Двигательное беспокойство, в виде периодических подергиваний конечностями, также может иметь место и у здоровых людей. Но при наличии РПБДГ движения носят более регулярный и целенаправленный характер. Часто движение начинается с ритмичного подергивания конечности, а затем переходит в удар, разворот (как будто в попытке защититься), бег, прыжок и т.п. Именно в эти моменты происходит травматизация больного или человека, спящего с ним в одной постели. При попытках разбудить пациента во время такого эпизода, слова и действия партнера вплетаются в канву сновидения, и реакция на них может приводить к синякам, ушибам, переломам и даже субдуральным гематомам (Schenck C. et al., 2002, 2005). Однако в большинстве случаев движения имеют малую амплитуду и нередко остаются незаметными окружающим.

Сновидения пациентов, страдающих РПБДГ, чаще всего являются кошмарами, где насекомые, животные или люди угрожают им или их близким, пациенты почти всегда играют в них роль защитника, а не нападающего. Многие пациенты могут пересказать содержание своего сна, если их разбудить в процессе эпизода. И в отличие от обычных снов, которые хранятся в памяти в лучшем случае до полудня, содержание и даже мельчайшие подробности этих снов пациенты могут запоминать на длительное время. В тех случаях, когда пациент страдает деменцией и не может описать свои сны, за него это делает супруг или супруга, потому как поведение пациента во время этих эпизодов всегда отражает их содержание (Bovee V. et al., 2007; Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I., 2013).

Расписание этих эпизодов совпадает с наиболее типичным для REM-сна временем – второй половиной или даже последней третью времени сна, кроме тех случаев, когда человек страдает нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне или время REM-фазы возрастает в связи с длительной депривацией сна (Левин О.С. и др., 2012; Schenck C. et al., 2002, 2005; Bovee V. et al., 2007; Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I., 2013).

Диагностика

Золотым стандартом для выявления расстройств поведения во сне с БДГ по рекомендации Американской академии медицины сна является полисомнография (ПСГ). Критериями диагностики данного нарушения по Международной классификации расстройств сна-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014) являются:

1. Повторяющиеся эпизоды связанных со сном вокализаций или сложных движений,
2. Эти явления по данным ПСГ возникают в REM-фазу сна или по данным анамнеза предположительно возникают во время REM-фазы,
3. ПСГ демонстрирует REM-фазу сна без атонии (длительное или периодическое повышение тонуса, регистрируемое на ЭМГ-отведениях с подбородка, или повышение фазической мышечной активности на ЭМГ-отведениях с рук и ног;
4. Данные нарушения нельзя лучше объяснить другим расстройством сна, психическим расстройством, приемом лекарственных препаратов или злоупотреблением психоактивными препаратами.

Таким образом, для достоверной диагностики РПБДГ необходима полисомнография. Однако эта процедура требует соответствующего оборудования, специально обученного персонала и опытного клинициста для расшифровки данных. Другая сложность заключается в том, что пациенты с сопутствующими неврологическими синдромами, такими как паркинсонизм и когнитивные расстройства, часто не в состоянии пройти это исследование. Кроме того, у пациентов с деменцией, фоновая ЭЭГ может быть настолько изменена, что становится трудно, а порой и невозможно определить эпохи REM-сна. Довольно часто при этой патологии наблюдается ситуация, когда даже опытный клиницист при помощи видеозаписей не может с уверенностью сказать, где ЭЭГ бодрствования, а где ЭЭГ сна. Некоторые пациенты могут вовсе не иметь эпизодов REM-сна на ПСГ.

В настоящее время внедряются в практику специальные опросники, достоверность которых подтверждена при сравнительных исследованиях с ПСГ.

Тест для оценки сна Мэйо (MSQ) включает 16 вопросов, касающихся движений конечностей во время сна, синдрома беспокойных ног, снохождения, обструктивного апноэ во сне и др. В первом пилотном исследовании (Voeve V. et al., 2002) этот опросник заполнялся дважды – один раз самим пациентом, а второй – его партнером или ухаживающим лицом. Эксперимент показал, что корреляция с данными ПСГ выше для опросников, заполненных партнерами/ухаживающими лицами, вне зависимости от наличия когнитивных нарушений у пациента. С этого момента опросник рекомендован к заполнению не самим больным, а его партнером или ухаживающими лицами.

Скрининговый тест для оценки расстройств поведения во сне с БДГ (RBDSQ) содержит 10 вопросов, которые касаются клинических характеристик РПБДГ (максимум 13 баллов). Оценивалось три группы пациентов: 54 пациента с ПСГ-подтвержденным расстройством поведения в REM-фазе сна, 160 пациентов в группе контроля, у которых по данным ПСГ был исключен этот диагноз и 133 здоровых субъекта, которые не проходили ПСГ. Исследование показало, что в группе больных с расстройством поведения в REM-фазу сна средний бал оказался 9,5 против 4,6 в группе контроля. Это означает, что использование данного опросника дает 96% чувствительность и 56% специфичность при диагностике расстройства поведения во сне с БДГ (тест положительный при результате более 5 баллов) (Stiasny-Kolster K. et al., 2007) (см. таб. 1).

Поиск оптимального диагностического инструмента для выявления РПБДГ привело исследователей к созданию теста, который содержит только один вопрос. R.Postuma и соавт. (2012) сформулировали вопрос, который позволяет с чувствительностью 93,8% и специфичностью 87,2% определить наличие РПБДГ у пациента. В исследовании участвовало 484 человека, из них 242 пациента с РПБДГ, подтвержденном данными ПСГ и 242 человека без РПБДГ по данным ПСГ. Вопрос, который задавали пациентам, звучит примерно так:

«Вам когда-нибудь говорили или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?»

Авторы пришли к выводу, что этот вопрос обладает высокой диагностической ценностью для скрининга пациентов на наличие РПБДГ (Postuma R. et al., 2012).

Таблица 1. Опросник для скрининга РПБДГ (RBDSQ) (Stiasny-Kolster K. et al., 2007)

	Вопрос	Ответ	
1.	У меня иногда бывают очень яркие сны.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
2.	Мне часто снятся проявления агрессии и нападения.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
3.	Мое поведение во сне соответствует содержанию моих снов.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
4.	Я знаю, что двигаю ногами и руками во сне.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
5.	Эти движения могут приводить к травмам у меня или моего партнера.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
6.	Раньше или сейчас вы во сне:		
6.1	– говорите, кричите, ругаетесь, громко смеетесь?	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
6.2	– внезапно дергаете руками или ногами, «деретесь»?	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет

6.3	– показываете жесты, совершаете сложные движения (машете, отдаете честь, отмахиваетесь от комаров, падаете с кровати)?	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
6.4	– сбрасываете на пол окружающие предметы (очки, книгу, ночник)?	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
7.	Случается, что я просыпаюсь из-за этих движений.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
8.	После пробуждения я хорошо помню содержание сна.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
9.	Мой сон постоянно прерывается.	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
10.	У меня есть/было неврологическое заболевание (инсульт, травма головы, паркинсонизм, нарколепсия, депрессия, эпилепсия). Какое?	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
	Всего баллов:		

Лечение

Для пациентов с РПБДГ, у которых в анамнезе имелись травмы, связанные с этим расстройством, рекомендуется, прежде всего, обезопасить пространство для сна.

Одно из наиболее эффективных средств для купирования эпизодов РПБДГ – это клоназепам. В небольших дозах (0,25–1 мг) он устраняет эпизоды психомоторного возбуждения, но при этом сохраняется высокий мышечный тонус в фазу сна с БДГ (Schenck С.Н. et al., 1993; Sforza E. et al., 1997; Olson E.J. et al., 2000). Имеются данные об эффективности триазолама, однако при приеме других препаратов данной группы эффект отсутствует. Эффективность клоназепама возможно связана со слабым серотонинергическим действием, которым не обладают другие бензодиазепины. Однако большое количество побочных эффектов и симптоматический характер действия клоназепама существенно ограничивают его применения. Противопоказанием к его применению у больных с РПБДГ является наличие когнитивных нарушений, обструктивного апноэ сна.

Для лечения РПБДГ применяют мелатонин в дозе 3–12 мг в качестве монотерапии или в сочетании с клоназепамом. Имеются результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения мелатонина у больных с РПБДГ (Kunz D. et al., 2010). У больных, принимавших мелатонин в дозе 3–12 мг на ночь ежедневно, снизилась продолжительность фазы сна с БДГ без атонии, а у половины из них отсутствовали клинические проявления РПБДГ к концу исследования. Кроме того, после прекращения приема мелатонина, симптомы возвращались не сразу и не достигали той выраженности, которую имели до начала лечения, что позволяет думать, что мелатонин обладает модифицирующим влиянием на болезнь (Kunz D. et al., 2010). На примере экспериментальных моделей БП было обнаружено протективное

влияние мелатонина на нервные клетки. По данным недавно завершившегося исследования, гормон значительно уменьшал выраженность митохондриального повреждения в клетках черной субстанции, вызванного МФТП. Данный эффект реализовался благодаря уменьшению содержания продуктов перекисного окисления, стабилизации мембран митохондрий, угнетению клеточной гибели. Клинические исследования показывают, что назначение мелатонина пациентам с БП восстанавливает нарушенный циркадный ритм, улучшает ночной сон и, возможно, замедляет быстроту прогрессирования симптоматики заболевания. Кроме того, препараты мелатонина отличает высокий профиль безопасности.

Проведенное нами открытое наблюдательное исследование у 40 пациентов с БП показало, что мелатонин (мелаксен) в дозе 3–6 мг/сут на фоне стабильной противопаркинсонической терапии способен оказывать корригирующее влияние на РПБДГ, а также уменьшает проявления синдрома хронической усталости, улучшает сон и качество жизни больных БП.

При наличии паркинсонизма важную роль в лечении РПБДГ имеет коррекция противопаркинсонической терапии. Учитывая, что за эмоциональную наполненность сновидений отвечает активация дофаминергических структур среднего и переднего мозга (Solms M., 2000), прием высоких доз препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов может усиливать реалистичность сновидений и двигательную активность во время эпизода РПБДГ.

Имеются сообщения об успешном применении ингибиторов холинэстеразы (донепезил) (Ringman J.M. et al., 2000), нейролептиков (кветиапин) (Voeve V.F. et al., 2003), клонидина (за счет его способности подавлять REM-фазу сна). Трициклические антидепрессанты, также, как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСН) могут ухудшать течение РПБДГ. Это следует учитывать при назначении антидепрессантов этой группе больных (Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I., 2013; Poryazova R. et al., 2013).

Заключение

Расстройство поведения во сне с БДГ является наиболее ранним и специфичным маркером нейродегенеративных заболеваний, относящихся к группе альфа-синуклеинопатий (БП, МСА, ДТЛ). Наличие РПБДГ предсказывает развитие нейродегенеративного заболевания в течение 10–15 лет с вероятностью 50%. Это делает лиц с данным синдромом идеальной группой для изучения других возможных предикторов и маркеров синуклеинопатий, а также испытания нейропротективной терапии.

Литература

1. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона // Нейрохимия. – 2013, Т30, №3, с. 193-206.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
3. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Глава 3 / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. – М.:Медфорум, 2013. – С. 92-104.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
5. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005; 28: 349–54.
6. Benarroch EE, Schmeichel AM. Depletion of cholinergic mesopontine neurons in multiple system atrophy: a substrate for REM behavior disorder? *Neurology* 2002; 58 (Suppl 3): A345.
7. Boeve B, Dickson D, Olson E, Shepard J, Silber M, Ferman T, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007; 8: 60–64.
8. Boeve B, Silber M, Ferman T, Smith G, Petersen R. Validation of a questionnaire for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2002;58(suppl 3):A509.
9. Boeve B, Silber M, Saper C, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770–2788.
10. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:15–54.
11. Boissard E., Fort P., Gervasoni D., Barbagli B., Luppi P. Localization of the GABAergic and non_GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *Eur. J. Neurosci*. 2003. 18: 1627–1639.
12. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):494-9.
13. Comella C, Nardine T, Diederich N, Stebbins G. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-9.
14. Fantini ML, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2005; 65: 1010–5.
15. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585-9.
16. Gervasoni D, Peyron C, Rampon C, Barbagli B, Chouvet G, Urbain N, et al. Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 4217–25.
17. Iranzo A, Molinuevo J, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:572–577.
18. Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009;13960:385-401.
19. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol* 1965; 159: 895–9.
20. Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, Otsuka Y, Fukazawa S, Waki R. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 894–5.
21. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2010 Dec;19(4):591-6.
22. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper C. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006; 441: 589–94.
23. Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* 2008; 255: 2: 192–196.
24. Massironi G., Galluzzi S., Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003; 15:377–383.
25. Olson E, Boeve B, Silber M. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical, and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331–9.
26. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123:331–9.
27. Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I. Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction *Current Clinical Neurology* 2013. ISBN: 978-1-60761-428-9.
28. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med* 2002; 3: 437–9.

29. Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey // *J Clin Sleep Med*. 2013 Jan 15;9(1):55-9A.
30. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009 Jan 7
31. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):913-6.
32. Postuma RB, Gagnon JF, Tuineaig M, Bertrand JA, Latreille V, Desjardins C, Montplaisir JY. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*. 2013 Nov 1;36(11):1579-85.
33. Ringman J, Simmons J. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000; 55: 870-1.
34. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000;55:870-1.
35. Schenck C, Bundlie S, Mahowald M. REM behavior disorder (RBD): Delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*. 2003;26:A316.
36. Schenck C, Mahowald M. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002; 25: 120-38.
37. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9:293-308.
38. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MS. REM sleep behavior disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*. 1993;2:224-31.
39. Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*. 1992 Jun;15(3):226-35.
40. Schenck, C. *Paradox Lost – Midnight in the Battleground of Sleep and Dreams – Violent Moving Nightmares, REM Sleep Behavior Disorder*. Extreme-Nights, LLC; 2005.
41. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev*. 1997;1:57-69.
42. Sixel-Doring F, Trautman E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(11):1048-54.
43. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms.// *Behav Brain Sci*. 2000 Dec;23(6):843-50.
44. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22:2386-2393.
45. Tippmann-Peikert M, Boeve B, Keegan B. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology* 2006a; 66: 1277-9.
46. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1995;45:709-712.
47. Zambelis T, Paparrigopoulos T, Soldatos CR. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 821-22.

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Рег. Уд П №01532/01 от 29.08.2008. Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США)
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, т./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru
на правах рекламы





Я УНИКАЛЕН

КАЖДЫЙ ПАЦИЕНТ С ДИСТОНИЕЙ

НУЖДАЕТСЯ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ
ПОДХОДЕ



Ксеомин. Регистрационное удостоверение NoЛСР-004746/08. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 100 ЕД), сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. **Показания к применению:** блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица. **Противопоказания:** Препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. **Способ применения и дозы:** Препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** В редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне*
ООО «Мерц Фарма» 123317, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной». Тел: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554
*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама

ГЛАВА 9.3.

ДИСТОНИЯ: НОВОЕ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

О.Р. Орлова

Кафедра нервных болезней ИПО
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Москва, Россия

Введение

Термин «дистония» в переводе с греческого обозначает нарушенный тонус мышц, и первое название заболевания предложено в 1911 г. Германом Оппенгеймом («Dystonia musculorum deformans»), который и описал главные клинические проявления – изменяющийся мышечный тонус и патологические позы. На первом международном симпозиуме по дистонии в 1975 году введено понятие фокальной дистонии и описана ДОФА-зависимая дистония. В 1977 г. провели первую операцию глубокой стимуляции мозга при цервикальной дистонии, в 1984 г. специальный комитет вновь созданной организации по изучению дистонии (Dystonia Medical Research Foundation) ввел определение дистонии, и, наконец, в 1989 году впервые был одобрен ботулинический токсин типа А для лечения дистоний. Следующие 20 лет ознаменовались активным внедрением ботулинотерапии, а также достижениями нейрогенетики дистонии, и на сегодняшний день известно 27 генов (DYT1-DYT27), определяющих различные варианты дистонии (Klein C. et al., 1999; Camargos S. et al., 2016). Интерес к проблеме дистонии чрезвычайно велик, к примеру, за последние 2 года в поисковике PubMed более 1500 публикаций на эту тему.

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела. Дистонические движения, как правило, однотипны и имеют вращательный характер, а также могут проявляться тремором. Дистония обычно проявляется или усиливается при произвольных движениях и сопровождается избыточной активацией мышц. Это определение дистонии, принятое Консенсусным комитетом в 2011 году (Albanese A. et al., 2011), подчеркивает ключевую характеристику дистонии как пострурального расстройства, при котором патологические позы формируются именно в момент выполнения определенных действий (а не в покое), и именно эти патологические позы нарушают выполнение данного действия.

Наиболее частые формы фокальных дистоний – блефароспазм, проявля-

ющийся учащенным и усиленным морганием и произвольными зажмуриваниями глаз, и цервикальная дистония (спастическая кривошея) – произвольные сокращения мышц шеи с формированием патологических поз головы и шеи. Более редкие формы – писчий спазм, оромандибулярная, ларингеальная, лингвальная дистонии, дистония стопы.

Развитие дистонических синдромов может быть обусловлено врожденными и наследственными факторами, а также может быть следствием различных заболеваний нервной системы. Передача по наследству может осуществляться как по аутосомно-доминантному типу (преобладает) с низкой пенетрантностью, так и аутосомно-рецессивному типу (Bressman S. et al., 2009). В подавляющем большинстве случаев этиология заболевания остается невыясненной в связи с отсутствием рутинной диагностики всего спектра из 27 генов, определяющих разные варианты дистонии. Однако, наличие в семьях пациентов родственников со стертыми проявлениями двигательных расстройств дистонического круга (например, тремор головы и/или асимметричный тремор рук, частое моргание – блефароспазм, «плохой почерк» – писчий спазм) позволяет более уверенно заявлять о наследственной природе расстройства (Орлова О.Р., 2000; Краснов М.Ю. и др., 2013).

Классификация

Современная классификация дистонии строится на 2 осях: 1) клинические характеристики (возраст начала, распределение пораженных областей тела, временная структура течения, сопутствующие особенности); и 2) этиология (вторичная, врожденная, приобретенная) (Albanese A. et al., 2010). Подробное описание классификации приведено в Клинических рекомендациях, размещенных на официальном сайте МЗ РФ.

Классификация с учетом распределения пораженных областей тела важна при выборе терапии: лечение фокальной и сегментарной дистонии включает применение ботулинических нейротоксинов, тогда как при генерализованной дистонии чаще используются системные лекарственные препараты и/или хирургическое лечение (DBS – глубокая стимуляция мозга, баклофеновая помпа).

Большинство российских и международных экспертов рекомендуют диагностировать дистонию прежде всего клинически (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1) (Орлова О.Р., 2001; Albanese A. et al., 2011; Simpson D. et al., 2016). Основой для постановки диагноза является особая неестественная (дистоническая) поза (с тремором или без него) и специфичные признаки: избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты. Дистонический тремор (ДТ) может вовлекать дистоничную и недистоничную части тела. Может предшествовать, развиваться одновременно и после начала дистонии. Обычно тремор постуральный и акционный, вследствие чего его можно спутать с эссенциальным тремором (Иванова Е.О.

и др., 2013; Erro R. et al., 2014). Нейрофизиологические характеристики ДТ соответствуют дистонии (коконтракция антагонистов), что помогает диагностике (Albanese A. et al., 2009). Лечение ДТ проводят в зависимости от вовлеченной области тела: тремор рук купируют лекарствами, тремор головы, челюсти и голоса – ботулинотерапией. Генерализованные варианты тремора подлежат глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation – DBS) (Albanese A. et al., 2011). Избыточное движение – чрезмерная двигательная активация, часто наблюдаемая при дистонии, представляет собой произвольные мышечные сокращения, которые сопровождают, но анатомически отличаются от основных дистонических движений. Они обычно возникают на пике дистонических движений. Зеркальные движения – специфические позы или движения, которые являются аналогичными или схожими по характеру с дистоническими, и возникают обычно на пораженной стороне при выполнении движений или действий с контралатеральной стороны. Корригирующие жесты, КЖ (сенсорные приемы или антагонистические движения) – произвольные действия, которые позволяют особым образом устранить возникновение патологической позы или корригировать дистонические движения. Обычно это простые движения или прикосновения в области тела, затронутой дистонией, но при этом не являющиеся интенсивным противодействием проявлениям дистонии. В специальном исследовании P.Filip. и соавт. (2016) КЖ выявлены у 42% пациентов с ЦД и являлись предиктором хорошего ответа на ботулинотерапию. Выраженность дистонии может меняться в зависимости от положения тела или отдельных его частей и произвольных движений, а также различным образом влиять на повседневную активность и жизнедеятельность пациента. В последние годы большой интерес вызывают ранее игнорировавшиеся немоторные проявления (нарушения сна, депрессия, тревожность, социальные фобии, и некоторые когнитивные расстройства), которые существенно влияют на качество жизни пациентов (Camargos S. et al., 2016).

В систематическом обзоре E. Hertenstein и соавт. (2016) в метаанализе включены 708 пациентов с дистонией, и выявлено преобладающее снижение качества жизни за счет немоторных симптомов. У 50% с краниальной дистонией наблюдались нарушения ночного сна без дневной сонливости, ассоциированные с депрессией. Нарушения сна сохранялись после успешной ботулинотерапии, при том, что во сне дистония значительно уменьшалась. Хотя этиология диссомнии неясна, коррекция нарушений сна должна быть одним из направлений терапии дистонии. Наряду с диссомнией качество жизни нарушено из-за слабости и утомляемости (43% пациентов), дневной сонливости (27%), коррелирующими с депрессией (Wagle Shukla A. et al., 2016). Показаны также изменения когнитивных функций (оперативная память и скорость рабочих процессов, зрительный праксис и кратковременная память), не зависящие от формы дистонии (Romano R. et al., 2014). Боль при дистонии явля-

ется предметом повышенного интереса исследователей, особенно, в связи с выявленным противоболовым механизмом действия ботулотоксина типа А, и будет рассмотрена ниже.

Цервикальная дистония (ЦД), или спастическая кривошея, является самой частой формой мышечной дистонии. Для ЦД характерно вовлечение в гиперкинез ограниченной группы мышц шеи и затылка. Вовлечение мышц шеи (проявляющееся в различной степени) приводит к развитию патологических положений головы, шеи и плеч, чаще всего сопровождающихся поворотом вокруг горизонтальной оси (тортиколлис) и дистоническим тремором головы, когда наблюдается сокращение и мышщ-антагонистов. Боли в шейной, затылочной, плевой области, наблюдаются в 75% случаев. В вовлеченных мышцах развиваются миофасциальные синдромы с типичной иррадиацией, что является одной из ведущих причин болевого синдрома. Также боль может быть вызвана компрессией нервных стволов спазмированными мышцами, раздражением болевых рецепторов околоуставных структур. Отдельную проблему при ЦД представляет головная боль, она выделена в отдельную подгруппу в международной классификации головной боли, но механизмы ее плохо изучены. В систематическом обзоре М.Е. Bezerra и соавт. (2017) указано, что сочетание краниоцервикальной дистонии (КЦД) и мышечной боли встречается у 67–89%, а различные варианты головной боли – у 60% пациентов КЦД, и ботулинотерапия обсуждается как первая линия терапии и КЦД, и головной боли у этих пациентов.

Начало заболевания в большинстве случаев подострое или постепенное (в течение нескольких недель или месяцев). Динамичность ЦД проявляется в тесной связи с движением, позой. Так, при произвольных движениях и вертикализации – усиливается, а в положении лежа – значительно уменьшается. Дистония усугубляется при утомлении и психоэмоциональном напряжении. Характерен феномен суточных флюктуаций: уменьшение выраженности ЦД после сна. Прием алкоголя кратковременно уменьшает симптомы в первые месяцы после дебюта заболевания. ЦД обычно прогрессирует в течение первых 2–5 лет заболевания, затем (без лечения) симптоматика достигает плато. Спонтанные ремиссии в течение первых 5 лет развиваются не более, чем у 20% пациентов. Средняя длительность ремиссий – 6 мес. Длительное время у многих пациентов сохраняется волевой контроль над произвольным движением головы. У 1/3 больных дистония в последующем вовлекает другие части тела. Закономерно сочетание ЦД с писчим спазмом (45%), блефароспазмом (35%), оромандибулярной дистонией (10%), дистоническим тремором кисти (27%) (4,6). Наиболее типичным проявлением цервикальной дистонии является ротация головы (подбородка) – тортиколлис. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы не только в одной,

двух, но и в трех плоскостях. Как правило, имеется сочетание патологических поз (например, поворот головы в сторону и наклон головы к плечу). В 2009 г. G. Reichel и соавт. выделили движения в шее относительно туловища и движения головы относительно шеи («тортиколлис, тортикапут, латероколлис, латерокапут, антероколлис, антерокапут, ретроколлис, ретрокапут») – «col-cap – концепция», которая значительно расширила взгляды на выбор мышц для терапии ботулиническим нейротоксином.

Блефароспазм (БСП) вызывается дистоническими сокращениями *m. orbicularis oculi*, что также часто сопровождается сокращениями *m. procerus* и *m. corrugator*. Развитие болезни обычно происходит постепенно, с возникновением раздражения или сухости глаз, с последующим развитием выраженного моргания, особенно при ярком свете. Для БСП характерен полиморфизм двигательных проявлений. В клинической практике мы наблюдали следующие варианты БСП: 1) учащенное моргание – у 10% больных; 2) эпизоды зажмуривания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз – у 17%; 3) эпизоды длительного зажмуривания глаз – у 46%; 4) эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век – у 7%; 5) закрывание глаз, называемое больными «опусканием век» – у 20% (Орлова О.Р., 2000; Орлова О.Р. и др., 2001).

У всех больных выявляется динамичность клинических проявлений. Наибольшая выраженность блефароспазма отмечается во время тех видов деятельности, для выполнения которых требуется специфическое использование зрения, а также стоя и при ходьбе, на улице, при эмоциональном напряжении, утомлении, в многолюдном помещении, при разговоре, во второй половине дня, при ярком освещении. Прием алкоголя кратковременно улучшает состояние у части больных. На ранних этапах заболевания сохранен частичный волевой контроль над произвольными движениями и корригирующие жесты. Характерно уменьшение или исчезновение произвольных движений в необычной обстановке, в частности, на приеме у врача. Спонтанные ремиссии для больных блефароспазмом менее характерны, чем для больных цервикальной дистонией. В 75% случаев в дебюте заболевания отмечаются сенсорные симптомы – чувство раздражения слизистой оболочки глаз, сопровождающееся слезотечением, боль в области глаз, чувство «песка» в глазах и жжение, дискомфорт в области глаз, сухость глаз (вплоть до синдрома «сухого глаза»). Изолированный блефароспазм наблюдается приблизительно у 40% больных. В остальных случаях блефароспазм сочетается с проявлениями дистонии в нижней половине лица, что объединяется термином краниальная дистония. У больных с блефароспазмом даже на ранних стадиях могут наблюдаться произвольные движения в нижней половине лица, однако эти движения обычно больным игнорируются или воспринимаются как компенсаторные для открывания глаз.

Оромандибулярная дистония (ОМД) проявляется в виде: непроизвольного открывания и/или закрывания рта, сжимания челюстей (дистонический тризм), искривления губ, щек, языка, непроизвольного высовывания и других движений языка, боковых движений нижней челюсти, сжимания челюстей, насильственной улыбки, особенно при речи, жевании. Волевой контроль наблюдается редко. Знание симптомов ОМД очень важно для стоматологов разных специальностей, особенно, ортопедов и ортодонтотв. ОМД, как правило, начинается в зрелом и пожилом возрасте, когда обычно и проводится массивное стоматологическое лечение с последующим протезированием зубов, которое может явиться триггером ОМД у предрасположенных пациентов или уже имеющих другие проявления дистонии, не замечаемые врачом-стоматологом (например, частое моргание, или незначительно выраженное патологическое положение головы, или писчий спазм). Одним из маркеров развития ОМД является стойкая жалоба пациентов на «неудобство жевания» или «неудобство положения нижней челюсти и протезов» (Орлова О.Р., 2000; Orlova O.R. et al., 2010). Дистонический тризм не следует путать с бруксизмом, однако, различия этих форм не столь очевидны. В проспективном контролируемом исследовании L. Vorige и соавт. (2016) показано существенное преобладание бруксизма у больных краниальной и цервикальной дистонией, чем в популяции, с преобладанием у женщин. Возможно, в патофизиологии бруксизма играет роль дисфункция базальных ядер. Также выявлена большая частота дисфункции ВНЧС и болевого синдрома у больных дистонией в сравнении с бруксизмом. Закономерно, что эффективная терапия и бруксизма, и краноцервикальной дистонии – ботулинотерапия.

Ларингеальная дистония (ЛД) является пограничной проблемой между ларингологией (фониатрией) и неврологией – одно из наиболее тяжелых нарушений голоса, проявляющееся напряженно-сдавленной, прерывистой фонацией. Аддукторная форма – наиболее типичная, наблюдается в 90% случаев. При этой форме дистоническая гиперактивность наблюдается в мышцах-аддукторах голосовой щели (mm. cricothyroideus, cricoarytenoideus lateralis, interarytenoideus). При ЛД, наряду с нарушениями голоса, характерным симптомом является нарушение дыхания (из-за нарушения прохождения воздуха через гортань) – прерывистое, сдавленное. Иногда этот симптом ошибочно расценивается как бронхиальная астма. Во время речи и пения дыхание обычно улучшается (парадоксальная кинезия). Ботулинотерапия обычно высокоэффективна.

Фарингеальная дистония проявляется в виде затруднения глотания (чаще – при употреблении твердой пищи), периодически возникающего чувства «кома в гортле» при глотании и/или в покое. Фарингеальная дистония часто сочетается с ларингеальной или ОМД (Djarmati A. et al., 2009).

Факторы риска развития дистонии

Основной фактор – наличие дистонии у родственников. Значимыми факторами риска при наличии генетической предрасположенности к дистонии являются психический стресс (острый и хронический) и периферические воздействия, причем часто наблюдается их сочетание. Сенсорные симптомы, часто предшествующие появлению дистонического феномена, свидетельствуют о массивном воздействии избыточного афферентного потока от рецепторов всех модальностей (кожи, мышц, сухожилий, внутренних органов, сосудов) заинтересованной области. Часто это связано с предшествующим травматическим или иным воздействием в этой области. Периферические провоцирующие факторы – афферентные и эфферентные (Орлова О.Р., 2000) – длительное избыточное использование мышц, болевой синдром, длительные позные нагрузки в соответствующей области, локальные травмы за 0,5–2 года до дебюта заболевания. Фактор риска ЦД – длительное существование синдрома «короткой ноги» – один из факторов, способствующих формированию латерализованных миофасциальных и мышечно-тонических синдромов в трапециевидной, ременной, лестничной мышцах, мышце, поднимающей лопатку, грудино-ключично-сосцевидной мышце. Стойкое латерализованное болезненное мышечное напряжение – один из важных афферентных периферических факторов патогенеза цервикальной дистонии, и коррекция «короткой ноги» подпяточником является дополнительным терапевтическим воздействием у больных цервикальной дистонией (Орлова О.Р., 2000). Факторам риска дистонии посвящен ряд специальных исследований, в которых выявлены такие факторы риска, как тревога, курение сигарет, повторные травмы головы с потерей сознания (Newman J.R. et al., 2014), травма мягких тканей и структур шеи у предрасположенных индивидуумов (Defazio G. et al., 2003; Molloy A. et al., 2015), раздражающее действие избыточной инсоляции для блефароспазма (Hutchinson M., 2016), перетруженность руки для писчего спазма (Lin P.T. et al., 2009). В совокупности все эти факторы предполагают избыточное использование определенной части тела (группы мышц), формирующее патологическую нейропластичность на фоне дефицита ингибирующих влияний (Leijnse J.N. et al., 2007). Описан случай гипериспользования мышц и развития ЦД у офисного работника, который в течение 5–6 часов рабочего дня держал телефонную трубку, прижимая ее плечом к шее, причем паттерн развившейся цервикальной дистонии повторял предшествующую вынужденную позу (Hogg E. et al., 2016).

Лечение дистонии

Целями лечения являются достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов и

предотвращение рецидива симптомов дистонии (Simpson D. et al., 2008, 2016). Этого можно добиться только путем регулярных повторных инъекций препаратов ботулинического нейротоксина (ботулинического токсина) в спазмированные мышцы. Локальные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) рекомендуются в качестве метода выбора при лечении пациентов с дистонией (Simpson D. et al., 2016) с максимальным уровнем доказательности (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Ботулинотерапия позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции. Для достижения устойчивой ремиссии и сохранения качества жизни пациентов препараты БТА должны быть назначены пациенту сразу же после постановки диагноза фокальной дистонии, поскольку являются препаратами первой линии лечения. Инъекции должны проводиться регулярно, в зависимости от клинической картины пациента, в среднем, каждые 3–5 месяцев. Однако, интервал между инъекциями может варьировать в зависимости от самочувствия пациента и может быть уменьшен либо увеличен. Современные Европейские рекомендации по лечению дистоний приветствуют тактику гибкого интервала между инъекциями, «по запросу пациента», когда наступает снижение эффекта предыдущей инъекции. Безопасность и высокая эффективность ботулинотерапии доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями и 30-летней клинической практикой. Ботулинотерапия рекомендована при цервикальной дистонии (уровень рекомендации А), блефароспазме (уровень рекомендации В), гемифациальном спазме (уровень рекомендации С), фокальной дистонии верхних конечностей (уровень рекомендации В), спастической аддукторной дисфонии (уровень рекомендации В) (рекомендации Американской академии неврологии) (Simpson D. et al., 2016).

Согласно современным данным литературы все препараты ботулинических нейротоксинов при терапии цервикальной дистонии (ЦД) обладают уровнем рекомендаций А. По данным клинических рекомендаций Американской академии неврологии (ANN) при терапии цервикальной дистонии (ЦД) абоботулотоксин типа А (диспорт, рус) обладает уровнем рекомендаций А, онаботулотоксин типа А (ботокс, рус) и инкоботулотоксин типа А (ксеомин, рус) обладают уровнем рекомендаций В. Также, по данным рекомендаций ANN, на основании клинических исследований высокого уровня доказательности определена сопоставимая эффективность различных БТА: достижение большей эффективности терапии возможно при оптимальном соотношении единиц АбоБТА и ОнаБТА как 3 : 1 достижение одинаковых целей терапии возможно при оптимальном соотношении единиц АбоБТА и ОнаБТА менее чем 2,5 : 1 (Dashtipour K., 2016) (Wagle Shukla A. et al., 2016). В терапии блефароспазма, онаботулотоксин типа А и инкоботулотоксин типа А

обладают уровнем рекомендаций В, абоботулотоксин типа А обладает уровнем рекомендаций С.

При лечении фокальных дистоний клинический эффект после проведенной инъекции БТА наступает на 7–21 день и проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли. Лечебный эффект БТА связан не только с его симптоматическим действием как локального миорелаксанта, но также и с влиянием на афферентные потоки на сегментарно-периферическом и надсегментарном уровне, что позволяет говорить о патогенетической роли ботулинотерапии в лечении фокальных дистоний (Азбука ботулинотерапии, 2014; Тимербаева С.Л., 2012).

В практике клинической ботулинотерапии до сих пор существует много дискуссионных вопросов (выбор препарата, конверсия доз разных препаратов, выбор общей дозы, выбор паттернов мышц, контроль инъекции, постинъекционные рекомендации, выявление и алгоритм действий в случаях неэффективности, удовлетворенность пациента и другие), ответ на которые не всегда дают даже многочисленные широкомасштабные контролируемые исследования. В недавнем исследовании F. Scaglione и соавт. (2016) сравнивались три коммерческих препарата ботулотоксина типа А с целью установления коэффициента конверсии при возможном переключении с одного ботулотоксина на другой для создания клинических рекомендаций. Ожидаемо было предложено соотношение онаботулотоксин : инкоботулотоксин = 1 : 1, абоботулотоксин : онаботулотоксин = 3 : 1 или менее (до 2,5 : 1). Показано, что на дистантное распространение могут влиять различные факторы (доза введенного препарата, используемое разведение), а не только особенности препарата. На данный момент нет статистически достоверной разницы в отношении распространения и диффузии токсина на соседние мышцы между различными препаратами БТА (Hallett M., 2015; Hexsel D. et al. 2008; Carli L. et al. 2009; Frevert J. 2015). Наилучший фармакоэкономический профиль показал абоботулотоксин.

Несмотря на то, что периодически обсуждаются вопросы соотношения дозировок и конверсии препаратов, сообществом теоретиков и практиков ботулинотерапии признано, что все препараты являются уникальными, незаменимыми, имеющими свои проверенные и утвержденные показания к применению, и дозировки должны индивидуально рассчитываться для каждого препарата в отдельности (Fraint A. et al., 2016). С другой стороны, бессмысленна дискуссия о том, какой препарат лучше – все имеют сходный профиль безопасности и эффективности, продемонстрированные в контролируемых исследованиях. Недавно проведено первое масштабное исследование (Han Yi. et al., 2016), в ходе которого попарно сравнивали пять препаратов (dysport, botox, xeomin, myobloc prosigne) друг с другом и с плацебо в лечении ЦД. При оценке на 4-й неделе показана одинаковая эффективность для

всех препаратов, а выраженность побочных эффектов не превышала плацебо. Таким образом, данное исследование подтвердило вывод, который был сделан на конгрессе TOXINS-2015: «Ни один токсин не хуже другого».

В последние годы появились данные о долгосрочной эффективности и безопасности препаратов ботулотоксина типа А. В России на настоящий момент зарегистрированы шесть препаратов ботулотоксина типа А. Клинические дозы всех препаратов БТА выражаются в единицах действия (ЕД) и не являются взаимозаменяемыми.

Пациентам с фокальными дистониями обычно проводится 3–4 курса инъекций в год в зависимости от тяжести заболевания.

Однако, «гибкие интервалы» между инъекциями – «по потребности пациента», безопасность и результативность которых доказана при лечении инкобоботулотоксином А и введена в инструкцию к препарату (интервал между инъекциями не менее 6 недель), – являются одним из перспективных направлений ботулинотерапии двигательных расстройств. Применение в клинической практике аботулотоксина типа А позволяет проводить повторные инъекции с интервалом более 16 недель. По данным последнего исследования (ANCOR CD Cynthia L., 2016), при проведении 4-х циклов инъекций аботулотоксина типа А в средней дозе 500 ЕД у 347 пациентов, средний интервал между инъекциями составлял 14 недель и более (Comella C.L., 2016). В утвержденных инструкциях по применению препаратов БТА описаны дозы и способы введения. Также существуют медицинские технологии с конкретизацией и детализацией способов введения препарата и техники инъекций при различных формах фокальных дистоний (Орлова О.Р. и др., 2012).

Особенности проведения процедуры ботулинотерапии

Процедура терапии различных видов дистоний при помощи БТА является сложным высокотехнологичным методом оказания медицинской помощи, который требует специальных условий и оборудования для проведения процедуры, высококвалифицированных специалистов. Врач, производящий инъекцию БТА, должен владеть знаниями и практическими умениями высокого качества, пройти специализированное обучение по проведению инъекции и сопутствующим методикам. Подготовка к инъекции должна включать в себя использование современных методик клинической оценки дистонии (использование специализированных шкал), осуществление выбора целевых мышц для инъекций и режим дозирования препарата, определение необходимости сопутствующих методик лечения. Процесс подготовки к инъекции должен занимать достаточный промежуток времени ввиду прямой корреляции с успешностью проведения процедуры. Особенно важным компонентом процедуры является использование методов контроля проведения инъекций. Медицинское учреждение должно быть оснащено специальными прибора-

ми, позволяющими проводить инъекции с высокой точностью (ЭМГ-аппарат либо портативный прибор-анализатор электрических сигналов, для сложных и особых случаев – УЗИ, КТ). Врач должен владеть методиками работы на аппаратах для визуализации точности инъекций. Портативный прибор-анализатор электрических сигналов (русский аппарат МИСТ) является наиболее доступным, надежным и простым в овладении и использовании прибором для контроля инъекции.

Таким образом, процедура проведения инъекции БТА при терапии дистоний различных типов – это манипуляция, требующая достаточных временных затрат, необходимого технического оснащения и квалифицированного специалиста. Препараты данного класса могут применять только врачи, обладающие специальной подготовкой и опытом обращения с ботулиническим токсином. При выборе алгоритма инъекции следует руководствоваться стандартным расположением мышц, непосредственное место инъекции определяют в соответствии с анатомическими ориентирами и данными пальпации, а также с помощью дополнительных методов: электромиографии, электростимуляции, ультразвука, КТ. Большинство мышц выбирается и инъектируется в соответствии с анализом дистонических движений, топографической анатомии, пальпации мышц. Цервикальная дистония – динамичное расстройство, которое у одного и того же пациента может проявляться различными позами головы и, соответственно, напряжением разных мышц, даже в течение одного дня. Все 24 мышцы шеи (по 12 с каждой стороны) в различной степени участвуют в реализации фокального дистонического синдрома, поэтому при планировании процедуры необходимо выявить максимальное число «дистонических» мышц и ввести в них препарат. Дополнительная сложность этого поиска состоит в том, что одно и то же движение головы (например, наклон с поворотом) может осуществляться разными мышцами, что выявляется при ЭМГ-контроле инъекции. Устройства для проведения игольчатой ЭМГ комплектуются специальными иглами для введения ботулинического токсина и регистрации мышечной активности. Биоэлектрическая активность мышц выводится на экран и/или наушники (портативные динамики). По специфическим аудио- или видеохарактеристикам миограммы врач может верифицировать как место инъекции, так и дистонический паттерн мышц. Инъекция в глубокие мышцы шеи должна проводиться длинной иглой, поэтому длина миографической иглы 4 и/или 5 см является оптимальной, а длина иглы инсулинового шприца – недостаточной. При наличии дистонического тремора применение ЭМГ-контроля является необходимым.

В некоторых случаях для выбора мышц для инъекции надо ориентироваться на локализацию боли в шее. В работе С.Н. Самарго и соавт. (2015) изучалось соотношение болевого синдрома, формы дистонии и терапевтического действия ботулинотерапии. Показано, что боль существенно преобладала у

больных ЦД, у 60% – в области шеи, интенсивность боли коррелировала с тяжестью ЦД. При инъекции ботулотоксина авторы ориентировались не только на двигательный рисунок дистонии и пальпацию, но и на локализацию боли по отчетам пациентов. Такой подход к выбору места инъекции в итоге привел к облегчению дистонии и боли у 90% пациентов и повышал длительность обезболивающего действия инъекции ботулотоксина.

Самое масштабное исследование терапии ЦД (онаботулотоксином) завершено в 2016 (Charles P.D. et al., 2016). Оно включало 1046 пациентов, у 733 (70,7%) из которых отмечалась умеренная или сильная боль. Одной из главных целей данного исследования («Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy», CD PROBE) было изучение противоболевого действия онаботулотоксина в практике лечения ЦД. Из всех фокальных дистоний боль любой интенсивности наблюдалась преимущественно при ЦД – у 95% пациентов. У 75% пациентов после каждой из трех сессий ботулинотерапии боль облегчалась соответственно на 67%, 72%, 76% в среднем на 7–8-й день. Степень снижения боли была пропорциональна начальным значениям боли (по шкале TWSTRS). Боль чаще наблюдалась у больных с паттернами латеро- и антероколлеса. Средний возраст в подгруппе с более сильной болью был меньше, чем в подгруппе с умеренной болью. Отмечено, что боль возвращалась раньше стандартного назначенного срока реинъекции, возможно, являясь триггером моторных проявлений, заставляя больных обращаться за более ранней инъекцией, чем предписано старой схемой «жестких интервалов». Поэтому внедрение «гибких интервалов» является целесообразной тактикой. Данное исследование также подтвердило мнение о том, что механизмы воздействия ботулотоксина на двигательные проявления и на боль у пациентов с ЦД, вероятно, разные.

Инъекции БТА пациентам с блефароспазмом проводятся с помощью инсулинового шприца, однако, в некоторых случаях также необходим ЭМГ – контроль, например, при лечении краниальной дистонии с вовлечением мышц нижней половины лица и гортани.

Общим правилом является оформление добровольного информированного согласия на проведение лечения препаратом ботулинического токсина. После проведенной процедуры ботулинотерапии рекомендуется активное сокращение инъецированных мышц в течение 20 мин, в течение часа пациент должен находиться под наблюдением в лечебном учреждении для контроля за развитием немедленных аллергических реакций. В случае недостаточного эффекта, отмеченного при осмотре пациента в динамике через 2–3 недели, при последующих инъекциях проводится подбор и замена схем терапии, изменение дозы БТА, применение дополнительных методов контроля инъекции, консультирование с более опытным специалистом ботулинотерапии.

Эффективность и неэффективность ботулинотерапии

Понятие «ответа» на терапию ботулотоксином является многокомпонентным и включает такие параметры как объективная и субъективная оценка, длительность, побочные явления и др. В исследовании С.Л. Тимербаевой и соавт. (2015) проведен анализ результатов лечения российской популяции пациентов в рамках международного многоцентрового неинтервенционного исследования ЦД, первичной целью которого являлось определение частоты достижения ответа на терапию ботулиническим токсином типа А (БТА) на пике эффекта: после одного курса инъекций в условиях рутинной практики, а также результаты применения современной дефиниции ответа на лечение БТА. Многофакторная дефиниция ответа может иметь практическое значение для рутинной практики. В целом, 40% пациентов соответствовали всем критериям оценки «ответа» на лечение БТА, что является общепринятым высоким показателем результативности ботулинотерапии при ЦД. Однако, 60% пациентов соответствовали не всем критериям, что требует пристальной оценки причин неудовлетворенности пациентов.

Н.А. Jinnah и соавт. (2016) анализировали причины неудовлетворенности у 35 пациентов (26 женщин, средний возраст 57 лет, средняя длительность болезни 12,5 лет). Методично изучались все детали неудовлетворенности (квалификация врача, препарат, количество успешных и неуспешных попыток, выбор мышц, использование электромиографического контроля, побочные явления, тесты на иммунорезистентность). Только у 1 пациента выявлена резистентность к ботулотоксину. Остальные причины неудовлетворенности пациентов оказались следующими: недостаточная доза, недостаточный и неточный выбор мышц, выраженные побочные явления (дисфагия), комплексный паттерн вовлечения мышц, субъективные факторы со стороны пациента, неправильный диагноз. После ревизии схемы процедуры эффект и удовлетворенность повысились до 78%. Сделан вывод о том, что в большинстве случаев неудовлетворенность корригируема, и специалистам надо совершенствовать технику проведения процедуры ботулинотерапии.

В прекрасных практических рекомендациях М.-Н. Marion и соавт. (2016) показано, что 20% пациентов с ЦД прекращают инъекции именно из-за терапевтических неудач. Предложенный в этой работе алгоритм действий врача при терапевтической неудаче предлагает изменение тактики, использование ЭМГ и УЗИ, пересмотр выбора мышц и дозы препарата, а также целостный подход к лечению пациента (включая лекарства, моторное переобучение, психологические подходы). Первый шаг предложенного алгоритма – объективизировать наличие миорелаксирующего действия (гипотонус и атрофия мышц, побочные явления), после чего – пересмотреть протокол инъекции. Часто наблюдается сложный комбинированный паттерн, отличающийся от нормальных движений в шее и привычного набора мышц. Может присут-

ствовать латеральный и сагиттальный сдвиг («шифт»). Часто «забытыми» бывают трапецевидные мышцы и мышцы, поднимающие лопатку, особенно при вовлечении плеча. Могут участвовать также мышцы спины. При тяжелых формах ЦД не следует бояться больших доз препарата. При анализе неудачи надо отвлекаться от жалоб пациента и максимально объективизировать картину, хотя это очень трудно из-за психологических особенностей пациентов и в условиях дефицита времени на амбулаторном приеме. Вторичная неэффективность – это не всегда терапевтическая неудача, а реальная трудность работы с пациентами ЦД. Всегда надо иметь в виду возможность получения «второго мнения» коллеги или более опытного специалиста и, если все принятые меры не принесли результата, не затягивать с направлением пациентов на хирургическое лечение (DBS).

Необходимость электромиографического контроля при лечении ЦД представляется очевидной, однако, встречает сопротивление специалистов, привыкших выбирать мышцы для инъекции путем пальпации и опасующихся мнимой «сложности» использования электромиографического прибора. Этот вопрос был изучен в рандомизированном контролируемом исследовании С. Wu и соавт. (2016), где сравнивались результаты лечения ЦД с применением пальпации и обычного шприца и ЭМГ-контроля со специальным электродом-иглой. Длина иглы в обеих группах была одинаковой – 45 мм. При оценке по шкале Tsui не было получено разницы на 4-й, 8-й и 12-й неделе, однако достоверная разница отмечена на 16-й неделе после инъекции: результат лечения был лучше в группе с ЭМГ-контролем, и побочных явлений (дисфагии) было меньше. Выбор места инъекции при ЭМГ-контроле происходил с учетом спонтанной тонической активности в покое, спонтанной залповой активности (4–9 Гц, дистонический тремор), наличия активации антагонистов и при корригирующих жестах, снижавших дистоническую ЭМГ-активность. Вероятно, точность попадания в «моторные точки» мышц обуславливала большую длительность эффекта инъекции.

Лекарственная терапия

Значение традиционной лекарственной терапии фокальных дистоний после внедрения в практику ботулинотерапии постепенно уходит в прошлое. Лекарственные препараты имеют вспомогательное значение и обычно назначаются пациентам, по каким-либо причинам не применяющим ботулинотерапию или применяющим нерегулярно и в недостаточно эффективной дозе: препараты, воздействующие на обмен дофамина, катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, ГАМК и других биологически активных веществ. Практика показывает, что средняя терапевтическая эффективность подобных препаратов не превышает 20%, и их влияние носит, как правило, временный характер. Относительно больший терапевтический эффект дают клоназепам (1–8

мг/сут), баклофен (20–100 мг/сут), холинолитики (тригексифенидил 2–8 мг/сут), которые пациенты должны принимать постоянно или длительное время. Умеренно эффективны другие миорелаксанты (толперизон, тизанидин). Бензамиды (сульпирид, тиаприд), а также антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, тразодон) могут назначаться в составе комплексной терапии при наличии сопутствующих эмоциональных и/или соматоформных расстройств и хронической боли. Неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол до 160 мг/сут) могут быть умеренно эффективны пациентам с тремором (в основном, эссенциальным). При ДОФА-зависимой дистонии назначаются препараты леводопы с бенсеразидом для постоянного приема, максимальная суточная доза – 800 и 200 мг соответственно, доза титруется до достижения оптимального клинического эффекта (Albanese A. et al., 2011; Pirio Richardson S.P. et al., 2017).

В работе P. Termsarasab и соавт. (2016) предложена оригинальная аббревиатура «ABCD» (Anticholinergics or Artane, Baclofen, Clonazepam, and Dopamine-related medications), отражающая наиболее часто назначаемые лекарственные препараты больным дистонией, и введен алгоритм выбора лекарственной терапии. Перед назначением лекарственной терапии необходимо ответить на несколько вопросов.

1. Действительно ли у пациента дистония? (исключить психогенную и псевдодистонию).
2. Есть ли этиопатогенетическое лечение для данного пациента? (как, например, L-DOPA при ДОФА-зависимой дистонии или D-пеницилламин при болезни Вильсона – Коновалова).
3. Является ли дистония единственным проявлением? Или имеется сочетание с другими синдромами (дистония-плюс или комбинированная дистония сочетается с паркинсонизмом и миоклонусом).
4. Какие терапевтические подходы следует применить? (Как правило, до DBS применяются более щадящие методы – лекарства и ботулинотерапия, но при DYT-1 дистонии и DYT-11 дистонии DBS надо проводить как можно раньше).

Итоговые данные приведены в недавней работе S.P. Pirio Richardson и соавт. (2017). Анализ 2026 пациентов из 37 центров показал, что в целом 73% пациентов принимают лекарственные препараты, и 27% – нет. Из всей изученной популяции больных дистонией ботулинотерапию применяют 61%, как изолированно, так и в комбинации с лекарствами. Реже лекарства применяют пациенты с фокальными дистониями, чаще – с сегментарными и генерализованными формами. Ботулинотерапия активнее используется в южных странах и регионах, чем в северных. Ранее в работе A. Albanese и соавт. (2015) был сделан аналогичный вывод о том, что знания о дистонии значительно увеличились, но по-прежнему универсального лекарства от дистонии нет, пред-

почтение отдается ботулинотерапии, и в случаях ее неэффективности и при генерализованной дистонии – хирургическому лечению (DBS).

Заключение

Таким образом, фокальные дистонии, благодаря усилиям клиницистов – специалистов в области расстройств движений (Movement Disorders) – и активному продвижению ботулинотерапии в клиническую практику – перешли из разряда неизвестных и пессимистично некурабельных расстройств в авангард наиболее курабельных и изученных неврологических заболеваний.

Современный подход к лечению блефароспазма, цервикальной дистонии и других видов дистонии однозначно определяет ботулинотерапию как терапию первой линии (Dressler D. et al., 2016). Ботулинотерапия следует общим тенденциям персонализированной медицины, выражающимся в данном случае в необходимости индивидуального подбора как препарата БТА, так и дозировок и интервалов между инъекциями. Более половины пациентов предпочитают индивидуальные интервал, которые зависят как от выраженности дистонии, так и от течения заболевания в определенный период. Пациенты могут нуждаться как в более длительных, так и более коротких интервалах между инъекциями. «Гибкие интервалы» – 6–20 недель получили одобрение МЗ РФ и нашли отражение в новых Клинических рекомендациях МЗ РФ. Использование «гибких интервалов» позволяет проводить многоэтапные инъекции пациентам со сложными и мультифокальными формами дистонии. Фармакоэкономические исследования метода ботулинотерапии в лечении фокальных дистоний давно показали ее высокую экономическую обоснованность.

Пациенты с дистонией чаще всего сталкиваются с заболеванием в социально активном, работоспособном возрасте, и должны получать лечение ботулиническим нейротоксином не столько в рамках ДЛО (по группе инвалидности), сколько в рамках ОНЛС или ОМС. Эта позиция, которую в России последовательно проводит сообщество профильных специалистов (Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии – МООСБТ; Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений), должна быть рассмотрена и принята к действию.

Литература

1. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание/ [Кол. авт.]; под ред. С.Л.Тимербаевой.- М.: Практическая медицина, 2014.-416 с.
2. Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечения. Неврологический журнал, 2013; № 5, с. 4-12
3. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2013; 7, № 2, с. 55-62.
4. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2000. 44 с.
5. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др. Медицинская технология: применение препарата Диспорт (Ботулинический токсин типа А) для лечения фокальных дистоний. М.: 2012. 62 с.
6. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике.- Москва, 2001.-208 с.
7. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2012.
8. Тимербаева С.Л., Хасанова Д.Р., Коренко Л.А., Бельская Г.Н. Результаты лечения российской группы пациентов в рамках международного наблюдательного исследования «Факторы, определяющие ответ пациентов с идиопатической цервикальной дистонией на терапию ботулиническим токсином типа А». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(5): 52-55.
9. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
10. Albanese A, Romito LM, Calandrella D. Therapeutic advances in dystonia. Mov Disord. 2015 Sep 15;30(11):1547-56. doi: 10.1002/mds.26384. Epub 2015 Aug 24.
11. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006; 13:433–444.
12. Albanese A., Lalli S. Is this dystonia? Mov Disord 2009; 24: 1725–1731.

13. Bezerra ME1, Rocha-Filho PA2. Headache Attributed to Craniocervical Dystonia – A Little Known Headache. *Headache*. 2017 Feb;57(2):336-343
14. Borie Laetitia, Langbour Nicolas, Dominique Guehl, MD PhD, Pierre Burbaud, MD PhD & Bruno Ella Bruxism in craniocervical dystonia: a prospective study. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice* Volume 34, 2016 – Issue 5 Pages 291-295:
15. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T., Heiman G.A., Ozelius L.J., Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 441–446.
16. Camargo CH, Cattai L, Teive HA. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)*. 2015 Jun 23;7(6):2321-35. doi: 10.3390/toxins7062321.
17. Camargos S., Cardoso F. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74(11). 921-936
18. Carli L, Montecucco C, Rossetto O. Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mouse leg. *Muscle & Nerve*. 2009;40(3):1-7
19. Charles P.D., Adams A.M., Davis T., Bradley K., Schwartz M., Brin M.F., Patel A.T. Neck Pain and Cervical Dystonia: Treatment Outcomes from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *Pain Practice*. 2016; 16 (8): 1073–1082
20. Comella CL. Poster 296 AbobotulinumtoxinA Injection Patterns in Patients with Cervical Dystonia from the ANCHOR-CD Registry Study. *PM R*. 2016 Sep;8(9S):S256-S257.
21. Dashtipour K, OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA Dose Conversion: a Systematic Literature Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Mar-Apr; 3(2):109-115. Epub 2015 Oct 12
22. Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Buccafusca M, Currà A, Marchese R et al. Primary cervical dystonia and scoliosis: a multicenter case control study. *Neurology*. 2003;60(6):1012-15.
23. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 447–452.
24. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123:251–8.
25. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, Cordivari C, Ganos C, Batla A et al. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):965-8. doi:10.1136/jnnp-2013-305876.
26. Filip P, Rastislav Šumec6 Marek Baláž6 Martin Bareš. The clinical phenomenology and associations of trick maneuvers in cervical dystonia *Journal of Neural Transmission*
27. Fraint A, Vittal P, Comella C. Considerations on patient-related outcomes with the use of botulinum toxins: is switching products safe? *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Feb 5;12:147-54.
28. Frevet. Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. *Drugs R D*. 2015;15:1–9
29. Hallett M. *Toxicon*. 2015 Dec 1;107(Pt A):64-7
30. Han Yi, Stevens A.L., Dashtipour K., Hauser R.A., Mari Z. A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. *Journal of Neurology* 2016; 263: 772–780.
31. Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives *Sleep Med Rev*. 2016 Volume 123, Issue 3, pp 269–275
32. Hexsel D, Dal’Forno T, Hexsel C, et al. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg*. 2008 34(1):1-8
33. Hogg E., Tagliati M. Overuse Cervical Dystonia: A Case Report and Literature Review *Tremor Other Hyperkinet Mov Disord (N Y)*. 2016; 6: 413.
34. Hutchinson M. Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(4):420-4.
35. Jinnah HA, Goodmann E, Rosen AR, Evatt M, Freeman A, Factor S. Botulinum toxin treatment failures in cervical dystonia: causes, management, and outcomes. *J Neurol*. 2016 Jun;263(6):1188-94. doi: 10.1007/s00415-016-8136-x. Epub 2016 Apr 25
36. Klein C., Friedman J., Bressman S. et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. *Genet Test* 1999; 3: 323–328.
37. Leijnse JN, Hallett M. Etiological musculo-skeletal factor in focal dystonia in a musician’s hand: a case study of the right hand of a guitarist. *Mov Disord*. 2007;22:1803-8.
38. Lin PT, Hallett M. The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther*. 2009;22(2):109-14.
39. Marion M-H., Humberstone M., Grunewald R., Wimalaratna S. British Neurotoxin Network recommendations for managing cervical dystonia in patients with a poor response to botulinum toxin. *Pract Neurol*. 2016 Aug; 16(4): 288–295. doi: 10.1136/practneurol-2015-001335

40. Molloy A, Kimmich O, Williams L, Butler JS, Byrne N, Molloy F et al. An evaluation of the role of environmental factors in the disease penetrance of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):331-5.
41. Newman JR, Boyle RS, O'Sullivan JD, Silburn PA, Mellick GD. Risk factors for idiopathic dystonia in Queensland, Australia. *J Clin Neurosci*. 2014;21(12):2145-9.
42. Orlova O, Soikher MI, Soikher M, G Slavicek Gregor Therapeutic application of Botulinum Toxin A in patients with local muscle dystonia and oral dyskinesia *International journal of stomatology & occlusion medicine* 3(1):23-28 March 2010.
43. Pandey S., Sarma N. Tremor in dystonia. *Parkinsonism Rel Dis* August 2016 Volume 29, Pages 3–9.
44. Pirio Richardson S.P., Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA; Dystonia Coalition Investigators – Collaborators (98). Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology*. 2017;11:1526-632.
45. Reichel G, Stenner A, Jahn A. Fortschr The phenomenology of cervical dystonia *Neurol Psychiatr*. 2009 May;77(5):272-7.
46. Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):162-5.
47. Scaglione F1. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 4;8(3). pii: E65. doi: 10.3390/toxins8030065.
48. Simpson D. et al. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. Published online April 18, 2016.
49. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699–1706.
50. Termsarasab P., Thammongkolchai T., Frucht S.J. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord*. 2016; 3: 19. doi: 10.1186/s40734-016-0047-6
51. Wagle Shukla A, Brown R, Heese K, Jones J, Rodriguez RL, Malaty IM, Okun MS, Kluger BM. High rates of fatigue and sleep disturbances in dystonia. *Int J Neurosci*. 2016 Oct;126(10):928-35.
52. Wu C., Xue F, Chang W., Lian Y., Zheng Y., Xie N., Zhang L., Chen C. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1292-1298. doi: 10.1186/s40064-016-2967-x.

ГЛАВА 9.4. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Р.К. Шихкеримов

Неврологическое отделение
ГБУЗ Городская поликлиника № 166 ДЗМ
Москва, Россия

В последние годы проблема постинсультной спастичности стала наиболее обсуждаемой темой в контексте медицинской реабилитации больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. В связи с этим назрела необходимость акцентирования внимания неврологов, реабилитологов, физиотерапевтов, врачей ЛФК и терапевтов на дифференциации проявлений спастичности и ее потенциальной негативной способности влиять на процесс двигательной реабилитации. Известно, что избыточное повышение мышечного тонуса в паретичных конечностях может приводить к ограничению объема пассивных и активных движений, боли, мацерации кожи подмышечной впадины, кисти, неприятному запаху, трудностям при осуществлении гигиенических процедур, ухода, одевании, к формированию дистонии позы с эстетическим дефектом и в конечном счете к контрактурам (Хатькова С.Е., 2009).

Стратегически верным при назначении лечебно-восстановительных мероприятий, направленных на уменьшение двигательного дефекта у пациентов после инсульта, является выделение отрицательного, тормозного потенциала спастичности в смысле ее влияния на возможность выполнения пациентом комплекса двигательной реабилитации. Исследованиями установлено, что для восстановления или улучшения моторной функции конечности необходимо 400-600 повторов в день одного и того же движения (Liepert J. et al., 2000; Remple M.S. et al., 2001; Luke L.M. et al., 2004; Nudo R.J., 2007). Сформировавшаяся постинсультная спастичность «сковывает суставы» и является источником боли при движениях, что приводит к демотивации пациента, резкому снижению эффективности двигательной реабилитации и даже к отказу выполнять рекомендованный комплекс лечебной гимнастики. Поэтому крайне важно раннее выявление спастичности верхних и нижних конечностей после инсульта, как источника проблем в достижении целей двигательной реабилитации.

Согласно современному определению, спастичность – это нарушение сенсомоторного контроля из-за повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся в перемежающейся или длительной непроизвольной активации мышц (Группа EU-SPASM, 2006). Постинсультная спастичность развивается в сред-

нем у 19–38% пациентов, выживших после ОНМК. По данным ряда исследований фокальный мышечный гипертонус наблюдается уже в первые недели после инсульта у 21–24,5% пациентов (Wissel J. et al., 2013). Поэтому ныне существующая практика направления пациентов со спастичностью после ОНМК только в стадии выраженных затянувшихся осложнений в кабинеты ботулинотерапии – не совсем верная. От врачей-неврологов первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров требуется как своевременная диагностика ранних форм повышения мышечного тонуса, так и настороженность к формированию спастичности с обязательным выявлением предикторов ее развития. Назрела необходимость разработки и утверждения маршрутизации пациентов с двигательными нарушениями, в первую очередь, имея в виду возможность проведения ботулинотерапии при наличии постинсультной спастичности.

В настоящее время наиболее используемыми и валидными шкалами для определения спастичности являются пятибалльная модифицированная шкала Эшворта (Modified Ashworth Scale) и модифицированная шкала Тардье (Tardieu Scale), которая позволяет достоверно определять патологическое изменение мышечного тонуса по типу спастичности. Обе эти шкалы имеют преимущества и недостатки. Шкала Эшворта проста в применении, но не способна дифференцировать истинную спастичность от мышечной ригидности, а также основана на субъективной оценке; шкала Тардье более объективна и точна, однако занимает много времени и не всегда может быть применена в рутинной клинической практике. Для широкого диагностического охвата всех нуждающихся в лечении пациентов с постинсультной спастичностью более предпочтительны скрининговые методики диагностики. R.D. Zorowitz и соавт. (2016) предложили простой в использовании опросник из 13 пунктов, каждый из которых содержит 5 вариантов ответа с возможностью множественного выбора. Данный опросник разработан специально для легкого и удобного применения в рутинной клинической практике и в отличие от шкал Эшворта и Тардье, которые используются для оценки степени спастичности, является инструментом для выявления пациентов, нуждающихся в лечении. Несмотря на краткость предлагаемый опросник для скрининга спастичности охватывает такие основные субъективные ощущения, как скованность, спазмы, напряженность, боль, скручивание, а также влияние спастичности на гигиену, одевание, прогулки. Внедрение простого и не требующего больших временных затрат скринингового опросника в рутинную клиническую практику врачей стационаров, поликлиник, в том числе терапевтов, позволит охватить гораздо большее количество пациентов с постинсультной спастичностью, нуждающихся в специализированном лечении методом ботулинотерапии.

Для повышения качества и увеличения объемов оказания медицинской помощи пациентам с постинсультной спастичностью очевидна целесоо-

образность регламентации действий врачей-неврологов стационаров и поликлиник, так как на практике в большинстве случаев пациенты после перенесенного ОНМК выписываются из первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров без оценки предикторов формирования спастичности, без выявления раннего развития спастичности, без соответствующих рекомендаций в выписных эпикризах о необходимости обращения в специализированные кабинеты ботулинотерапии. Из-за этого, а также по ряду других причин, в том числе экономического характера, количество пациентов, получающих адекватную квалифицированную медицинскую помощь при спастичности методом ботулинотерапии – ничтожно мало. Тем временем даже ориентировочный подсчет количества нуждающихся в реабилитации больных после ОНМК в г. Москве показывает ежегодное увеличение на 7000–10000 пациентов с развившейся постинсультной спастичностью, находящихся под наблюдением в поликлиниках по месту жительства. Учитывая отсутствие четких эпидемиологических данных по постинсультной спастичности, нами был проведен анализ распределения больных, выживших после ОНМК, по исходам и потребностям в реабилитации на примере Южного административного округа (ЮАО) г. Москвы (население: 1774351 человек) по данным годового отчета неврологической службы ЮАО г. Москвы за 2014–2016 гг. Было выявлено, что в ЮАО г. Москвы ежегодно регистрируются около 1000 пациентов, нуждающихся в реабилитации только в связи с наличием у них постинсультной спастичности. А с учетом эпидемиологических данных Всемирной организации здравоохранения по распространенности постинсультной спастичности (200 человек на 100 тысяч жителей) количество таких больных в г. Москве составляет порядка 24 тысяч (Шихкеримов Р.К., 2016).

Именно поэтому назрела необходимость внедрения в клиническую практику узкоспециализированных протоколов, регламентирующих действия врачей на разных уровнях оказания медицинской помощи (первичная медико-санитарная, первичная специализированная, специализированная, высокоспециализированная). Подобные протоколы должны включать подробную маршрутизацию с четкими задачами и методами диагностики (рис. 1).

Исходя из предлагаемой нами маршрутизации пациентов с постинсультной спастичностью, позиция невролога сосудистого отделения больницы является одной из самых важных, так как он является лечащим врачом больного с ОНМК и от грамотности, квалификации и внимательности которого зависит как определение предикторов развития спастичности, так и выявление ее на ранних сроках. Наряду с перечисленными в отечественных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение синдрома спастичности у пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы и их последствиями, в рамках оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи» предикторами формирования спастичности (Хатькова С.Е.

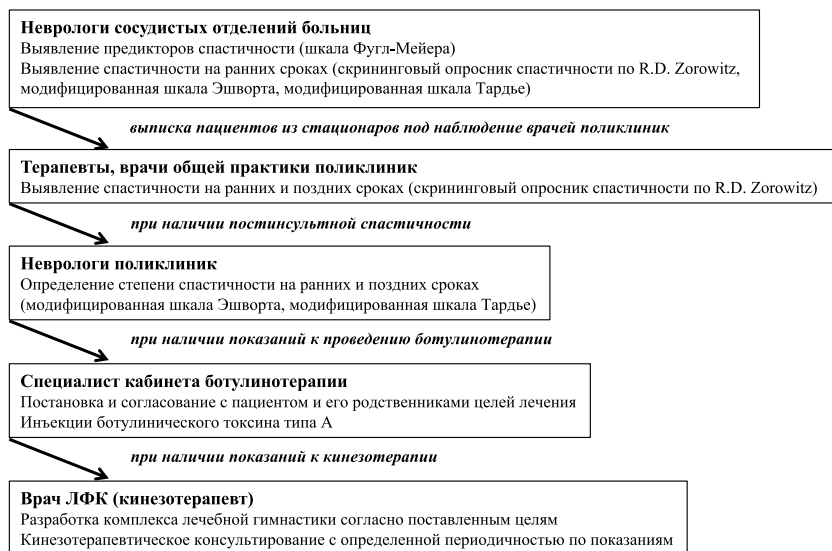


Рис.1. Маршрутизация пациентов с постинсультной спастичностью

и др., 2016), данная маршрутизация включает выявление предикторов спастичности по шкале Фугл-Мейера. Высокая валидность этой шкалы была продемонстрирована в клиническом исследовании SALGOT (Stroke Arm Longitudinal Study at the University of Gothenburg), посвященном изучению предикторов развития спастичности после инсульта. В данном исследовании было показано, что наиболее достоверными предикторами формирования спастичности были показатели шкал через 10 дней и 4 недели после инсульта. Нарушение сенсомоторных функций по шкале Фугл-Мейера является надежным предиктором развития спастичности, в том числе тяжелой степени через 12 месяцев после инсульта. Возраст заболевших ОНМК и степень или вероятность возникновения спастичности отрицательно коррелировали друг с другом. Результаты, полученные в исследовании SALGOT, подтверждают данные предыдущих исследований, в которых снижение повседневной активности указывало на высокую вероятность развития спастичности после инсульта, однако ни одно из предыдущих исследований не оценивало сенсомоторные функции с помощью шкалы Фугл-Мейера, поэтому сравнивать напрямую результаты данного и прошлых исследований невозможно. Кроме того, ни в одном из ранее проведенных исследований не сравнивались различные модели прогнозирования спастичности на 12-й месяц на основе оценки состояния пациентов в разные периоды после ОНМК, как это было сделано в исследовании SALGOT. Прогнозирование нарушений мышечного тонуса верхней конечно-

сти с относительно высокой точностью на основе ранней оценки состояния больных после инсульта имеет большое клиническое значение, поскольку вовремя выявленные группы риска в плане развития постинсультной спастичности должны находиться под тщательным наблюдением врачей с целью своевременного оказания необходимой медицинской помощи. В исследовании SALGOT пациенты более старших возрастных групп имели меньшую вероятность развития спастичности. В ранее проведенных исследованиях более тяжелая степень спастичности диагностировалась у молодых пациентов чаще через 3 месяца, чем через 18 месяцев после инсульта (Persson H.C. et al., 2015). Было установлено снижение сухожильных рефлексов с увеличением возраста и если подобные изменения характерны для тонических рефлексов, связанных со спастичностью, то этим можно объяснить снижение риска развития спастичности у пожилых пациентов. В сравнении с предыдущими исследованиями предикторов спастичности в исследовании SALGOT не было выявлено каких-либо закономерностей, связанных с распределением и локализацией спастичности и пареза, а также курения и развития тяжелой спастичности, что было связано с наличием методологических различий в дизайнах исследований. Никакой связи между локализацией инсульта и вероятностью развития спастичности найдено не было. Регистрация спастичности руки через один месяц после инсульта было значимым предиктором только для тяжелой спастичности, выявляемой в сроке 12 месяцев после ОНМК. Сенсомоторные нарушения, например, усиление стретч-рефлекса, а также пролонгированные изменения мышечной ткани происходят в течение первых 3 месяцев. В первые месяцы после инсульта спастичность имеет нестабильный характер и только позже формируются стойкие клинические проявления постинсультной спастичности. Это согласуется с недавно проведенным исследованием, в котором авторы обнаружили, что в течение первых месяцев после ОНМК у пациентов как может появиться спастика, так и, наоборот, регрессировать, если она диагностировалась в первые недели после инсульта (Velstra I.M. et al., 2011).

На рис. 2 показана оценка сенсомоторных функций на 10-й день после инсульта и прогнозируемая вероятность развития спастичности. Максимальная её вероятность соответствует 0 баллов по шкале Фугл-Мейера, а минимальная – 66. При более, чем 40 баллов прогнозируемая вероятность развития спастичности будет менее 20%, а при менее 15 баллов – более 80%. Пациентов с уровнем в 20–40 баллов по шкале Фугл-Мейера было относительно мало, поэтому прогнозирование спастичности в этом диапазоне может быть не совсем точным.

Клиническое значение исследования SALGOT главным образом связано с двумя основными моментами. Во-первых, оценка двигательных функций на ранней стадии по шкале Фугл-Мейера может быть хорошим индикатором вероятности развития спастичности в сроке 12 месяцев после ОНМК.

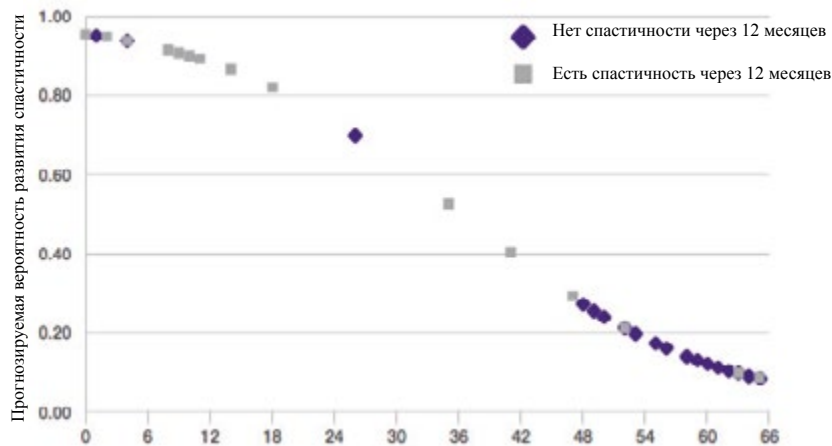


Рис. 2. Прогнозируемая вероятность развития спастичности верхней конечности через 12 месяцев на основе оценки сенсомоторных функций по шкале Фулг-Мейера для верхней конечности на 10-й день после ОНМК (по материалам Orheim A. и др., 2015)

Чувствительность и специфичность в прогнозировании спастичности для 85% пациентов была высока уже на 3 день оценки по шкале Фулг-Мейера, а на 10 день была максимальной. С клинической точки зрения оценка сенсомоторных функций и раннее определение риска формирования постинсультной спастичности, в том числе тяжелых ее форм, может быть очень важным для своевременного начала реабилитационных мероприятий. Также была установлена связь спастичности с болью, ограничением объема движений, снижением мышечной силы, которые могут негативно влиять на функциональные возможности и повседневную активность пациента. Больные с парезами из группы риска развития спастичности должны наблюдаться более тщательно. В лечении спастичности могут использоваться как медикаментозные, так и немедикаментозные средства. Пока еще неизвестно, какое влияние оказывает раннее лечение спастичности в долгосрочной перспективе, однако установлено точно, что такое лечение приводит к значительному улучшению качества жизни и двигательных функций, нарушенных по причине спастичности у пациентов после инсульта.

Во-вторых, наличие спастичности на 4-й неделе было предиктором формирования тяжелой спастичности у пациентов в сроке 12 месяцев после инсульта. К тому же вероятность развития тяжелой спастичности через год после ОНМК была очень низкой, если на 4-й неделе спастичность не выявлялась. Следовательно, период между 10 и 28 днями после инсульта очень важен,

так как сформировавшаяся в течение этого промежутка времени спастичность является предиктором тяжелой спастичности в дальнейшем. Поэтому клиническая значимость определения спастичности у пациентов задолго до 4 недель после инсульта для прогнозирования тяжелой спастичности в долгосрочной перспективе может быть ограниченной. Однако оценка спастичности в течение рассматриваемого периода может быть очень важной для достижения различных целей в процессе реабилитации больных после инсульта. Рассмотренные предикторы указывают на необходимость регулярного наблюдения за пациентами, перенесшими ОНМК, с целью своевременного выявления спастичности и ассоциированных с ней осложнений, которые могут развиваться в последующих периодах (Orheim A. et al., 2015). Диспансерный учет пациентов после перенесенного инсульта, выписанных из неврологических отделений стационаров проводится в амбулаторных учреждениях здравоохранения. От того, как будет обеспечена преемственность между стационарами и поликлиниками в ведении этих больных, будет зависеть степень эффективности реабилитации. В предлагаемой нами маршрутизации (рис. 1) после стационарного этапа следует этап наблюдения в поликлинике врачами общей практики и терапевтами, основными задачами которых является выявление спастичности на ранних и поздних сроках после инсульта с использованием скринингового опросника спастичности по R.D. Zorowitz и соавт. (2016), и при выявлении первых клинических признаков направление к неврологу для оказания первичной специализированной медицинской помощи. В задачи врача-невролога поликлиники входит оценка степени спастичности с использованием шкал Эшворта и Тардые, информирование пациента и его родственников о возможностях, эффективности и безопасности лечения спастичности методом инъектирования спазмированных мышц ботулиническим токсином типа А и направление в кабинет ботулинотерапии согласно территориальному прикреплению. Следующие этапы маршрутизации описывают собственно процесс лечебно-восстановительных мероприятий: постановка и согласование целей лечения с больным и его родственниками на основе пациент-ориентированного подхода, оценка степени спастичности и инъекции ботулотоксина типа А. В отечественных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение синдрома спастичности у пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы и их последствиями, в рамках оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи» предлагаются несколько методов контроля инъекций, повышающих эффективность ботулинотерапии: метод анатомических ориентиров и пальпации; электромиография (ЭМГ); электростимуляция мышц (ЭС); ультразвуковой контроль (УЗ-контроль), который в последние годы получает все большее распространение среди врачей-инъекторов; компьютерная томография, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, которые не используются

повсеместно в рутинной практике, а применяются строго по показаниям, а также в научных исследованиях (Хатькова С.Е. и др., 2016). В Европейском консенсусе по ботулинотерапии отмечено, что использование разных техник инъекции важно для лучшей идентификации целевых мышц. Однако в настоящее время не показано четкого преимущества одной техники перед другой, что требует проведения дальнейших исследований (Wissel J. et al., 2009). В последние годы новый метод УЗ-контроля инъекций становится все более популярным. Этот эффективный, доступный и простой в использовании метод позволяет в режиме реального времени управлять процессом инъекции и обеспечить точное попадание препарата в мышцу-мишень (Walter U. et al., 2014; Santamato A. et al., 2014; Ding X.D. et al., 2015). В последние годы появилось много учебных материалов, пособий, атласов, посвященных УЗ-контролю инъекций ботулинического токсина, выпущенных как иностранными, так и российскими авторами.

Несмотря на неоспоримые доказательства преимуществ проведения ботулинотерапии с использованием ЭМГ, ЭС и УЗ-контроля, необходимо также иметь в виду материально-технические и кадровые возможности системы отечественного здравоохранения. Налицо несоответствие между все возрастающим с каждым годом количеством пациентов, перенесших инсульт и нуждающихся в проведении ботулинотерапии, и реальными возможностями пациентов получить данный вид высокотехнологичной помощи. Количество кабинетов, оснащенных аппаратами ЭМГ, ЭС и УЗИ, и специалистов, владеющих перечисленными методиками навигации при проведении ботулинотерапии, и в г. Москве, и в других городах Российской Федерации значительно меньше должного для оказания хотя бы большинству пациентов с постинсультной спастичностью данного вида медицинской помощи. Из этого следует, что необходимо либо в разы увеличить количество оснащенных кабинетов и специалистов ботулинотерапии путем улучшения материально-технического обеспечения учреждений здравоохранения и совершенствования системы подготовки кадров, либо снизить градус обсуждения безапелляционного подхода к проведению инъекций ботулинического токсина типа А исключительно с использованием ЭМГ, ЭС и УЗ-контроля. То есть допустить, что количество пролеченных методом ботулинотерапии больных с использованием только анатомических ориентиров, пальпации и мышечного тестирования может быть значительно больше количества пациентов, получивших инъекции ботулотоксина с применением ЭМГ, ЭС и УЗ-контроля. Только при таком подходе метод ботулинотерапии в лечении пациентов с постинсультной спастичностью может стать массовым и, таким образом, обеспечить если не всех, то абсолютное большинство нуждающихся в данном виде помощи пациентов. И наоборот, заострение фокуса внимания на рекомендациях проведения сеансов ботулинотерапии исключительно технически сложными навигационными

методиками, пусть даже доказавшими свои преимущества, как по эффективности, так и фармакоэкономически, при невозможности кардинального улучшения материально-технического обеспечения в экономически сложных условиях, может стать тормозом в продвижении самого эффективного и безопасного с позиций доказательной медицины метода инъекирования ботулинического токсина типа А при лечении постинсультной спастичности.

Следующим ключевым этапом предлагаемой маршрутизации пациентов, перенесших ОНМК, является консультация и наблюдение у врача ЛФК (кинезотерапевта). Известно, что процесс медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью не должен ограничиваться только инъекциями ботулотоксина. Комплекс лечебно-восстановительных мероприятий у пациентов, перенесших ОНМК, включает в себя электростимуляцию, транскраниальную магнитную стимуляцию, использование роботизированных систем, виртуальной реальности, различные методики кинезотерапии (Bobath, Brunnstrom, PNF, моторное переобучение), CIMT (constraint-induced movement therapy), в основе которой лежит «исключение» здоровой руки из осуществления бытовых действий, методы обратной биологической связи, зеркальная терапия, сенсомоторный тренинг на роботизированных устройствах. В последние годы все более широкое распространение получает концепция «программный пакет», основанная на анализе функционального статуса пациента в разные временные периоды заболевания и индивидуальном подборе наиболее приемлемого комплекса реабилитационных методик (Chen J.C. et al., 2014). Однако универсальных и высокоэффективных сочетаний методов на сегодняшний день еще не существует.

Научный поиск оптимальных методик медицинской реабилитации продолжается по сегодняшний день во всем мире. В этой связи следует упомянуть о последнем систематическом обзоре от 13 сентября 2016 года (Hatem S.M. et al., 2016), посвященном методам реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций верхней конечности после инсульта, который построен на анализе современных научных данных и 5712 публикаций по реабилитации. Авторами была разработана схема терапевтических стратегий на основе принципов доказательной медицины, которая предлагается в качестве клинического инструмента для выбора тактики лечения у конкретного пациента (рис. 3). Согласно данной схеме выбор реабилитационной методики зависит от периода инсульта (острый: до 1 месяца; подострый: от 1 до 6 месяцев; хронический: свыше 6 месяцев), наличия активных движений рукой и степени спастичности (высокая, низкая).

Полученные результаты систематического обзора по выбору методики лечения при нарушениях моторных функций руки могут служить основой для организации реабилитационного процесса. Приоритетными согласно принципам доказательной медицины для статистически значимого улучшения

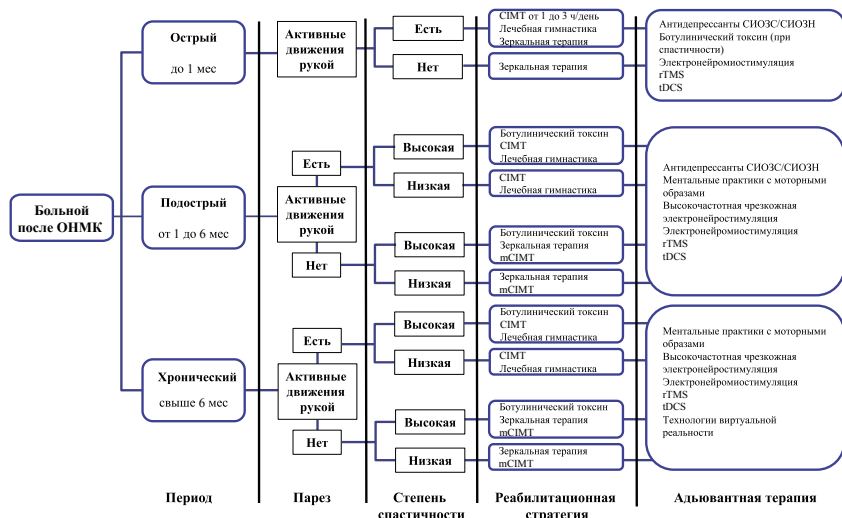


Рис.3. Схема реабилитационной стратегии при ведении пациентов с парезом верхней конечности после инсульта (по материалам S.M.Hattem и соавт. (2016)

Сокращения: mCIMT – *modified constraint-induced movement therapy*; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина; rTMS – *repetitive transcranial magnetic stimulation/ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция*; tDCS – *transcranial direct current stimulation/транскраниальная стимуляция постоянным током*

функций движения верхней конечности являются следующие методы лечения: лечебная гимнастика, CIMT, зеркальная терапия и инъекции ботулинического токсина. В качестве адъювантной терапии рекомендуются: ментальные практики с моторными образами, высокочастотная чрескожная электростимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, электростимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, ботулинический токсин и технологии виртуальной реальности.

В связи с недостаточной доказательной базой эффективности восстановления двигательных функций руки, не рекомендованы: Бобат-терапия, ручное пассивное растяжение мышц, билатеральный тренинг, лечение с использованием роботизированных систем, методы Перфетти, Пикарда, изокинетические силовые упражнения, мышечные растяжения с использованием специальных приспособлений или оборудования (шинирование, тейпирование), обучение моторному навыку, за исключением CIMT, моторная имитация, электроакупунктура, низкочастотная чрескожная электростимуляция,

TBS (*theta-burst stimulation* – относительно новый вид транскраниальной магнитной стимуляции), глубокая стимуляция мозга и музыкотерапия. Для подтверждения эффективности перечисленных методик при лечении нарушенных моторных функций верхней конечности необходимы большие рандомизированные клинические исследования (Hattem S.M. et al., 2016).

Выбор тех или иных реабилитационных методик зависит прежде всего от стадии инсульта. В остром периоде рекомендованы лечебная гимнастика, CIMT от 1 до 3 часов в день, зеркальная терапия, электростимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и инъекции ботулинического токсина. В подостром периоде инсульта в соответствии с данными систематического обзора рекомендованы лечебная гимнастика, CIMT, зеркальная терапия, ментальные практики с моторными образами, высокочастотная чрескожная электростимуляция, электростимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и ботулинический токсин. Для лечения хронических парезов рекомендованы лечебная гимнастика, CIMT, зеркальная терапия, ментальные практики с моторными образами, высокочастотная чрескожная электростимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, ботулинический токсин и технологии виртуальной реальности. В ряде случаев тяжелый двигательный дефект верхней конечности в остром и подостром периодах инсульта может оказывать серьезное влияние на возможность и эффективность проведения нейрореабилитационных мероприятий. Это относится к лечебной гимнастике, CIMT и виртуальной реальности. Ботулинический токсин и, в меньшей степени, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, высокочастотная чрескожная электростимуляция и транскраниальная стимуляция постоянным током могут влиять на степень спастичности, а эффективные для улучшения двигательных функций руки после инсульта методики, такие как лечебная гимнастика, электростимуляция, зеркальная терапия, CIMT и виртуальная реальность, не оказывают влияния на степень спастичности.

Изображенная на рис. 3 схема принятия решения при выборе тактики лечения основана на научных критериях доказательной медицины, использованных в описываемом систематическом обзоре, и на сегодняшний день является итогом анализа большого массива научных данных, на которые следует ориентироваться при выборе комплекса реабилитационных мероприятий, учитывая индивидуальные особенности пациентов, перенесших ОНМК. В некоторых случаях возможны исключения, когда предложенная схема не может быть при-

менена к конкретному пациенту, например, при наличии противопоказаний к проведению стимуляции головного мозга. Данные ситуации требуют внимательного изучения состояния пациента и сопутствующих заболеваний, а также эффективности и безопасности рекомендованной методики лечения двигательных нарушений после инсульта. Приведенный метаанализ может иметь определенные ограничения, так как были исключены не применяемые в странах Западной Европы реабилитационные стратегии, а также некоторые современные терапевтические методики, которые уже имеют практику успешного применения, например, интерфейс «мозг – компьютер» (Soekadar S.R. et al., 2015; van Dokkum L.E. et al., 2015; Remsik A. et al., 2016) и функциональную электростимуляцию верхней конечности (Quandt F, Hummel F.C., 2014; Vafadar A.K. et al., 2015). Результаты данного систематического обзора являются в том числе отражением ее методологии, которая также предполагала включение нечасто упоминаемых методик в связи с малым количеством рандомизированных клинических исследований, например, музыкотерапии, обучения моторному навыку, изокинетических силовых упражнений и TBS.

В целом, полученные в метаанализе данные демонстрируют возможности нейропластичности и включения сенсомоторных систем головного мозга в процессе восстановления двигательных функций пациентов, ежедневно занимающихся лечебной гимнастикой на различных этапах медицинской реабилитации. Целенаправленные тренировки улучшают моторные функции паретичной руки, и, в соответствии с правилом «что тренируешь, то улучшаешь», пациенты могут добиться определенных успехов в двигательной реабилитации, снизить степень инвалидности и повысить индекс повседневной активности. С практической точки зрения данный обзор очень важен, так как в нем были даны рекомендации по ведению пациентов, перенесших инсульт, исходя из синдромальных характеристик в зависимости от наличия у них спастичности и пареза, а также степени данных расстройств. Обязательными являются рекомендации применения ботулинического токсина у пациентов с высокой степенью постинсультной спастичности.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии от 18 апреля 2016 г. (Simpson D.M. et al., 2016) единственным лекарственным средством, снижающим спастичность, с уровнем доказательности А является ботулинический токсин типа А. 9 высококачественных клинических исследований препарата онаботулотоксин А (ботокс) показали снижение степени спастичности руки и улучшение пассивной функции при оптимальном профиле безопасности. Более широкие показания в виде фокальной спастичности не только запястья и кисти, но и голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт, выгодно отличают препарат ботокс от других ботулотоксинов.

Таким образом, организация системы реабилитации пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения и имеющих двигатель-

ные расстройства, требует приложения максимальных усилий со стороны медицинского сообщества и органов здравоохранения для приведения ее к международным стандартам. На сегодняшний день, по-прежнему, остаются актуальными вопросы преемственности между стационарными и амбулаторными учреждениями здравоохранения. Практически все амбулаторно-поликлинические центры Департамента здравоохранения г. Москвы имеют в своей структуре отделения медицинской реабилитации, а каждый административный округ г. Москвы обеспечен кабинетом ботулинотерапии, в котором нуждающиеся в данном виде медицинской помощи пациенты могут ее получить. Однако анализ преемственности в лечении больных в учреждениях здравоохранения г. Москвы на примере ЮАО г. Москвы показал, что далеко не все пациенты, выписанные из стационаров с диагнозом ОНМК, направляются к врачам-неврологам для проведения реабилитационных мероприятий и профилактики повторного инсульта. Для решения вопроса эффективного наблюдения за больными, перенесшими ОНМК, в ЮАО г. Москвы в экспериментальном порядке была внедрена система «Единого информационного окна» (ЕИО), основой функционирования которой является предоставление по защищенному каналу связи сведений о больных, выписанных из стационаров ЮАО г. Москвы с диагнозом ОНМК (рис. 4). С апреля 2014 года по настоящее

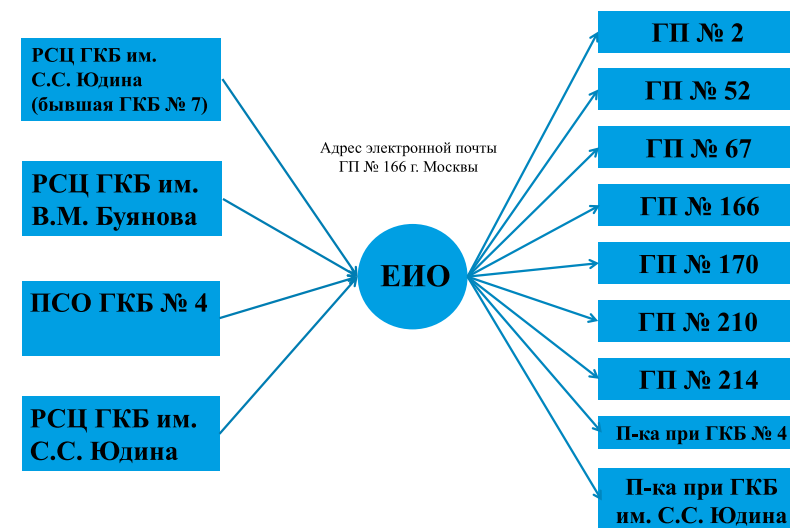


Рис.4. Схема обеспечения преемственности в ведении пациентов между стационарами и поликлиниками

Сокращения: ЕИО – единое информационное окно; РСЦ – региональный сосудистый центр; ПСО – первичное сосудистое отделение; ГКБ – городская клиническая больница; ГП – городская поликлиника

время ГКБ им. В.М. Буянова, ГКБ им. С.С. Юдина вместе с бывшей ГКБ №7, ГКБ №4 Департамента здравоохранения г.Москвы еженедельно предоставляют сведения в рамках ЕИО о больных, перенесших ОНМК и выписанных из стационара. Полученные сведения ежемесячно вносятся в таблицу мониторинга за больными, перенесшими инсульт, с распределением по больницам и поликлиникам ЮАО г.Москвы. В результате внедрения ЕИО только за 1,5 года удалось увеличить регистры наблюдаемых после ОНМК больных на 119 (в ГП №166) – 795 % (в ГП №2). Необходимо отметить, что анализ результатов нового подхода к обеспечению преемственности между стационарными и амбулаторными учреждениями здравоохранения ЮАО г. Москвы показал снижение количества повторных инсультов у больных, проживающих в ЮАО г. Москвы, в 2016 году на 6% в сравнении с 2015 годом.

Таким образом, использование опыта работы медицинских организаций ЮАО г. Москвы в части, касающейся обеспечения преемственности между больницами и поликлиниками в ведении пациентов, перенесших ОНМК, наряду с совершенствованием системы контроля за качеством оказания специализированной медицинской помощи и адекватным информированием больных с постинсультной спастичностью и их родственников привело бы к существенному сдвигу в объемах и качестве медицинской реабилитации на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

На базе филиала №1 ГБУЗ «Городская поликлиника №166 Департамента здравоохранения г. Москвы» функционирует кабинет ботулинотерапии для пациентов, проживающих на территории ЮАО г. Москвы, где нами накоплен определенный опыт клинического применения ботулинического токсина типа А. На декабрь 2016 г. в окружном кабинете ботулинотерапии ЮАО г. Москвы наблюдались 284 пациента с мышечными дистониями и спастичностью, из них 26,1% – со спастической кривошеей, 16,9% – с блефароспазмом, 6,1% – с гемифациальным спазмом, 3,5% – с генерализованной дистонией, 20,9% – с постинсультной спастичностью, 11,7% – со спастичностью после черепно-мозговой травмы, 14,8% – со спастичностью при рассеянном склерозе. Следует подчеркнуть, что указанные заболевания, как правило, начинаются в трудоспособном возрасте, быстро инвалидизируя больных и затрудняя их профессиональную деятельность, а также значительно осложняя социально-бытовую жизнь, вызывают периодическую или постоянную необходимость в постороннем уходе. Всё это определяет высокую клиническую и социальную значимость терапии ботулиническим токсином. Согласно проведенному анализу эффективности и безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью нами установлено, что наиболее эффективным данный метод лечения оказался у больных со сроком не более двух лет после церебрального инсульта, хотя и в более поздние сроки инъекции ботулотоксина также были эффек-

тивны. Положительный клинический эффект и, как следствие, повышение качества жизни, достигнуты в 87 % случаев. Побочных реакций у пациентов не наблюдалось. Всем больным с двигательными нарушениями после инсульта назначался курс медицинской реабилитации в условиях ГБУЗ «ГП №166 ДЗМ» или в поликлинике по месту жительства. Следует отметить, что при строгом выполнении пациентами разработанной программы реабилитации, эффективность инъекций ботулотоксина была значительно выше: более чем у 75% пациентов наблюдалось увеличение амплитуды движений в поражённой конечности, улучшение взаимодействия с синергистами и снижение на 1–2 балла спастичности по шкале Эшворта уже спустя 2–3 недели после инъекции (Шихкеримов Р.К., 2016). Таким образом, регулярные инъекции ботулинического токсина типа А отчетливо уменьшают клинические симптомы спастичности, открывают терапевтические возможности для двигательной реабилитации и должны быть рекомендованы как метод первой линии терапии у данных пациентов.

Ниже приводится краткое описание клинического случая больной К., 1958 г. р., находящейся под наблюдением в кабинете ботулинотерапии ЮАО г. Москвы и получающей периодические курсы инъекций ботулинического токсина типа А на фоне двигательной реабилитации по поводу последствий острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом, больше в руке, гемигипестезией справа, болевым синдромом в плечелопаточной области. Пациентка направлена в сроке 7 месяцев после инсульта из поликлинического отделения ГКБ им. С.С. Юдина в кабинет ботулинотерапии ЮАО г. Москвы (филиал №1 ГБУЗ «ГП №166 Департамента здравоохранения г. Москвы»). Сопутствующие заболевания: атеросклероз. ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, ремиссия. Хронический бронхит. Мочекаменная болезнь. Хронический цистит.

Пациентка предъявляла жалобы на слабость и ограничение объема движений в правой руке, боль в области правого плечевого сустава в покое, усиливающуюся при отведении руки и затрудняющей выполнение назначенного курса лечебной гимнастики.

Из анамнеза заболевания известно, что больная госпитализирована в первичное сосудистое отделение ГКБ им. С.С. Юдина 14.09.2015 г. по поводу ОНМК по ишемическому типу. Диагноз подтвержден МРТ головного мозга: инфаркт в глубоких отделах левого полушария. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства. Затем прошла курс комплексной сосудистой, нейропротективной терапии в условиях филиала №3 ГАУЗ «МНПЦ МРВСМ ДЗМ», амбулаторно получала курсы сосудисто-метаболической терапии и ЛФК. На фоне проводимой терапии улуч-

шилась ходьба, однако через 4 месяца выросла постинсультная спастичность правых конечностей, больше в руке.

По результатам рентгенография правого плечевого сустава: костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено; ЭхоКГ: незначительное увеличение размеров предсердий по длинной оси. Небольшая концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Брадикардия. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Сократительная функция левого желудочка в норме. Признаки умеренного атеросклероза аорты.

Методы исследования включали подробное клиническое неврологическое обследование, определение спастичности по модифицированной шкале Эшворта, измерение объема активных движений правой руки угломером, оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и функциональных исходов больных, перенесших инсульт, по шкале Рэнкина. Состояние пациентки оценивали до и после лечения.

Объективный статус до лечения: телосложение правильное, состояние питания удовлетворительное, вес 98 кг, рост 175 см, пульс 76/мин. Общее состояние удовлетворительное, зрачки D = S, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии, нистагма нет. Гипестезия правой половины лица, тригеминальные точки безболезненны. Сглаженность носогубной складки справа. Слух сохранен. Звучность голоса нормальная, мягкое небо подвижно достаточно, глотание не затруднено, глоточный рефлекс несколько снижен.

Внешний вид языка нормальный, лёгкая девиация языка вправо.

Мышечный тонус в правых конечностях повышен по спастическому типу в руке 3 балла, в ноге 2 балла по шкале Эшворта. Спастическая дистония правой руки с формированием патологической позы с углом сгибания в локтевом суставе на 90 градусов. Сухожильные рефлексy D > S, патологические рефлексy Россолимо верхний справа. Мышечная сила снижена справа в руке до 3–3,5 баллов проксимально, дистально 1–2 балла; в правой нижней конечности: в сгибателях проксимально до 4–4,5 баллов, дистально 3–4 балла. Объем произвольных движений в сгибателях локтевого сустава правой руки сохранен на 25–30%, в разгибателях – на 40–60%, отведение затруднено из-за болевого синдрома, в покое 4 балла, при попытке движения 9 баллов по ВАШ. Правосторонняя гемигипестезия. Снижение суставно-мышечного чувства в правой руке (узнает движение только в крупных суставах). Неустойчивость в позе Ромберга, координаторные пробы правой ногой выполняет с трудом, правой рукой – не выполняет из-за пареза. Походка слегка паретичная, ходит без опоры. Тазовые функции сохранены. Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно – 3 балла по шкала Рэнкина.

Противопоказаний к проведению реабилитационных мероприятий не выявлено. Определены цели лечения: купирование болевого синдрома в плече-

лопаточной области, улучшение эстетики позы путем снижения степени спастичности, увеличение объема активных движений правой руки, улучшение показателей функциональной независимости по шкале Рэнкина.

Лечение включало в себя 2 сеанса ботулинотерапии препаратом онаботулоксин А (ботокс) в мышцы верхней конечности справа с интервалом введения 4 месяца; кинезотерапевтическое консультирование 1 раз в месяц с выполнением рекомендованного комплекса лечебной гимнастики в домашних условиях. Через 5 месяцев на фоне проводимой терапии произошло полное купирование болевого синдрома, улучшение эстетики позы с 90 до 155 градусов сгибания паретичной руки в локтевом суставе, возрос объем активных движений правой руки: в сгибателях локтевого сустава – с 25–30% до 40%, в разгибателях – с 40–60% до 80%, отведение – с 0 до 60%. Согласно шкале Эшворта степень спастичности правой руки уменьшилась с 3 до 2 баллов. Измерение функциональной независимости по шкале Рэнкина показало прежний результат.

Таким образом, применение всего лишь двух важных методик лечения из комплекса двигательной реабилитации согласно критериям доказательной медицины: сеансов ботулинотерапии и кинезотерапии позволило добиться значительных успехов на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации пациентки К., имеющей моторный дефект в виде пареза и постинсультной спастичности.

Подводя итоги ныне существующей в отечественном здравоохранении системы реабилитации больных с постинсультной спастичностью, оценивая возможности современных технологий, опираясь на данные зарубежных и отечественных клинических рекомендаций, результаты вышеизложенного систематического обзора, следует сделать следующие выводы: 1. Улучшение преемственности между стационарами и поликлиниками в ведении пациентов, перенесших ОНМК, является важным фактором для начала диспансерного наблюдения и процесса медицинской реабилитации больных в амбулаторных условиях; 2. Строгое следование этапам предложенной нами маршрутизации пациентов с постинсультной спастичностью будет способствовать более широкому охвату нуждающихся в специализированной неврологической помощи методом ботулинотерапии больных; 3. Выявление предикторов спастичности в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах с оценкой сенсомоторных функций, в том числе с помощью шкалы Фугл-Мейера на 10-й день после инсульта, позволяет прогнозировать вероятность развития спастичности в сроке 12 месяцев после ОНМК; 4. Использование скрининговых методик диагностики спастичности методом опроса пациентов на стационарном и амбулаторном этапах медицинской реабилитации является одним из ключевых факторов раннего выявления постинсультной спастичности; 5. Пациенториентированная стратегия с согласованием целей лечения,

своевременное инъецирование препаратов ботулинического токсина типа А с последующим наблюдением у врача ЛФК и выполнение рекомендованного комплекса лечебной гимнастики регулярно на протяжении длительного периода времени являются базовыми принципами эффективной двигательной реабилитации у пациентов с постинсультной спастичностью; 6. Широкое использование не только технически сложных навигационных методик (ЭМГ, ЭС, УЗИ), но и метода определения точек введения ботулотоксина на основе анатомических ориентиров, пальпации и мышечного тестирования в совокупности может привести к более массовому применению самого эффективного и безопасного с позиций доказательной медицины метода ботулинотерапии при лечении постинсультной спастичности.

Литература

1. Хатькова С.Е. Использование ботулотоксина (ботокс) при лечении больных с постинсультной спастичностью. Журнал неврологии и психиатрии. 2009; (6): 87-90.
2. Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Боцина А.Ю., Шихкеримов Р.К., Коваленко А.П. Основные принципы ведения пациентов с нарушением мышечного тонуса после очагового повреждения головного мозга. Consilium medicum. Физическая и реабилитационная медицина. 2016; 18 (2.1): 25-33.
3. Шихкеримов Р.К. Актуальность пациент-ориентированного подхода в реабилитации больных с постинсультной спастичностью. В кн.: Болезни мозга-медицинские и социальные аспекты. 2016; 147-64.
4. Шихкеримов Р.К. Опыт применения ботулинического токсина типа А в терапии спастичности и мышечных дистоний. Материалы I международной научной конференции «Доброхотовские чтения». 2016; 149-52.
5. Chen J.C., Shaw F.Z. Progress in sensorimotor rehabilitative physical therapy programs for stroke patients. World J. Clin. Cases. 2014; 2 (8): 316-26.
6. Ding X.D., Zhang G.B., Chen H.X., Wang W., Song J.H., Fu D.G. Color Doppler ultrasound-guided botulinum toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating lower limb spasticity after a stroke. European review for medical and pharmacological sciences. 2015; 19(3): 406-11.
7. Hatem S.M., Saussez G., Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. Front. Hum. Neurosci. 2016; (10): 442. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00442.
8. <http://rehabrus.ru/materialyi/normativnaya-baza-i-klinicheskie-rekomendaczii>.
9. Liepert J., Bauder H., Wolfgang H.R., Miltner W.H., Taub E., Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. Stroke. 2000; 31(6): 1210-6.
10. Luke L.M., Allred R.P., Jones T.A. Unilateral ischemic sensorimotor cortical damage induces contralesional synaptogenesis and enhances skilled reaching with the ipsilateral forelimb in adult male rats. Synaps. 2004; 15; 54(4): 187-99.
11. Nudo R.J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke. 2007; 38(2): 840-5.
12. Opheim A., Danielsson A., Alt Murphy M., Persson H., Sunnerhagen K. Early prediction of longterm upper limb spasticity after stroke: Part of the SALGOT study. Neurology. 2015; 85(10): 873-880.

13. Persson H.C., Danielsson A., Sunnerhagen K.S. A cross sectional study of upper extremity strength ten days after a stroke; relationship between patient-reported and objective measures. *B.M.C. Neurology*. 2015; (15): 178. DOI 10.1186/s12883-015-0436-8.
14. Quandt F., Hummel F.C. The influence of functional electrical stimulation on hand motor recovery in stroke patients: a review. *Exp. Transl. Stroke Med*. 2014; (6): 9. DOI: 10.1186/2040-7378-6-9.
15. Remple M.S., Bruneau R.M., Vanden Berg P.M., Goertzen C., Kleim J.A. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res*. 2001; 123(2): 133-41.
16. Remsik A., Young B., Vermilyea R., Kiekoefer L., Abrams J., Evander Elmore S., Schultz P., Nair V., Edwards D., Williams J., Prabhakaran V. A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function after stroke. *Exp. Rev. Med*. 2016; 13(5): 445–54. DOI: 10.1080/17434440.2016.1174572.
17. Santamato A., Micello M.F., Panza F., Fortunato F., Baricich A., Cisari C., Pilotto A., Logroscino G., Fiore P., Ranieri M. Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 347(1-2): 39-43.
18. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., Comella C.L., Green M.W., Gronseth G.S., Armstrong M.J., Gloss D., Potrebic S., Jankovic J., Karp B.P., Naumann M., So Y.T., Yablon S.A. 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; 86(19): 1818-26.
19. Soekadar S.R., Birbaumer N., Slutzky M.W., Cohen L.G. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. *Neurobiol*. 2015; (83): 172–179. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.11.025.
20. Vafadar A.K., Côté J.N., Archambault P.S. Effectiveness of functional electrical stimulation in improving clinical outcomes in the upper arm following stroke: a systematic review and meta-analysis. *BioMed. Res. Int*. 2015; (2015): 729-768. DOI: 10.1155/2015/729768.
21. van Dokkum L.E., Ward T., Laffont I. Brain computer interfaces for neurorehabilitation – its current status as a rehabilitation strategy post-stroke. *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2015; 58(1): 3–8. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.09.016.
22. Velstra I.M., Ballert C.S., Cieza A. A systematic literature review of outcome measures for upper extremity function using the international classification of functioning, disability and health as reference. *Pm. R*. 2011; 3(9): 846–60.
23. Walter U., Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert review of neurotherapeutics*. 2014; 14(8): 923-36.
24. Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013; 80(3): 13-9.
25. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P., Bensmail D., Hecht M.J., Lejeune T.M., Schnider P., Altavista M.C., Cavazza S., Deltombe T., Duarte E., Geurts A.C., Gracies J.M., Haboubi N.H., Juan F.J., Kasch H., Katterer C., Kirazli Y., Manganotti P., Parman Y., Paternostro-Sluga T., Petropoulou K., Prempeh R., Rousseaux M., Slawek J., Tieranta N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009; 41(1): 13-25.
26. Zorowitz R.D., Wein T.H., Dunning K., Deltombe T.; Olver J.H., Davé S.J., Dimyan M.A., Kelemen J., Pagan F.L., Evans C.J., Gillard P.J., Kissela B.M. A Screening Tool to Identify Spasticity in Need of Treatment. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016; DOI 10.1097/PHM.0000000000000605.

Время бесценно. Не упусти момент.



1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голенистопа

Ботокс® – П N 011936/01, Allergan Фармасьютикалз Айэрлэнд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

9106/PH10/04

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации



**С 2016 года
 в РФ также
 доступен
 Ботокс® 200 ЕД**

ЯСНОСТЬ УМА – ТРЕЗВОСТЬ РЕШЕНИЙ

НООФЕН[®] **КАПСУЛЫ 250 мг №20**
Aminophenylbutyric acid



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ТРАНКВИЛОНООТРОП**



Реклама. Рег. уд.: ЛП-001983-250113.

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЗОВ И НЕВРОЗОПОДОБНЫХ
РАССТРОЙСТВ С ЯВЛЕНИЯМИ ПСИХИЧЕСКОЙ
И ФИЗИЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

**Гармония ноотропного
и транквилизирующего действия**

●
Оригинальная субстанция

●
**Качество производства
GMP**



**РАЗДЕЛ 10
БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**

ГЛАВА 10.1.
КОМОРБИДНОСТЬ ДЕПРЕССИИ
И БОЛЕЗНЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Р.Г. Акжигитов¹, И.И. Дачевская¹, А.Б. Гехт^{1,2}

¹ – ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ

² – Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России
Москва, Россия

По данным, опубликованным на сайте Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/ru/>), в настоящее время депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств – по оценкам, от нее страдает 350 миллионов человек из всех возрастных групп. Депрессия является основной причиной нетрудоспособности в мире и вносит значительный «вклад» в глобальное бремя болезней. В худшем случае депрессия может приводить к самоубийству – второй по значимости причины смерти людей в возрасте от 15 до 29 лет. В связи с этим темой Всемирного дня здоровья, отмечаемого ежегодно в день основания ВОЗ 7 апреля, в 2017 году станет депрессия, а лозунгом – «давай поговорим».

До настоящего времени сохраняется парадоксальная ситуация, когда при общем понимании серьезности данной проблемы, лечение по ее поводу получают менее половины страдающих людей, а во многих странах даже менее 10%. Объяснением этому служит с одной стороны нехватка поставщиков соответствующей медицинской помощи, а с другой стороны выраженная социальная стигматизация, связанная с осознанием факта наличия психического расстройства и необходимости консультации психиатра. Отсутствие лечения может приводить к утяжелению и хронификации имеющейся симптоматики, значительному снижению качества жизни пациентов, осложнению течения сопутствующих заболеваний.

Распространенность депрессии в общемедицинской сети значительно превышает таковую в популяции. По данным Образовательной программы по депрессивным расстройствам Всемирной психиатрической ассоциации (перевод под ред. В.Н. Краснова, 2010) депрессивные расстройства возникают у 22–33% всех пациентов, у 47% лиц, перенесших инсульт, у 33–42% онкологических больных. Напротив, у пациентов с депрессией часто наблюдаются одно или несколько сопутствующих соматических заболеваний, осложняющих течение и ухудшающих прогноз основного. И.Л. Степанов, О.В. Моисейчева (2015) исследовали соотношения клинико-психопатологических, динамических особенностей и отягощенности соматической сферы у больных с фазно-

протекающими депрессивными состояниями и выявили взаимосвязь между количеством соматических заболеваний и особенностями депрессивных состояний. Воздействие психической и соматической патологии обычно является сочетанным и взаимодополняющим, что существенно сказывается на клинической манифестации, течении заболевания и эффективности лечения. В связи с этим большое количество работ по изучению депрессии выявлено не только психиатрами, но и врачами-исследователями других медицинских специальностей.

К числу наиболее сложных и перспективных научных вопросов является поиск биологических маркеров и коррелятов депрессий с целью выявления патологии на этапе предболезни и принятия эффективных мер к недопущению ее развития. В биологической психиатрии основные направления исследований по-прежнему направлены на изучение моноаминовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Установление связей между моноаминами и глюкокортикоидами и изучение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также содержания биогенных аминов в головном мозге и возможностей влияния на их концентрацию фармакотерапевтическими методами являются приоритетными направлениями многих клинических исследований. В частности, Л.А. Левчук и соавт. (2015) выявили патогенетическую роль сниженного уровня серотонина и высокой концентрации кортизола в сыворотке крови пациентов с аффективными расстройствами.

Высоко актуальными и значимыми являются работы по изучению генетических полиморфизмов у больных с аффективной патологией. Проведение подобных исследований начато относительно недавно, и их результаты пока не принесли серьезных открытий. Так И.С. Лосенков и соавт. (2015) выявили, что SNP rs1130214 и rs3730358 не ассоциированы с депрессивными расстройствами и тяжестью депрессии. По данным Н.Н. Дыгало и соавт. (2014) метаанализ результатов полногеномных исследований на крупных выборках больных и здоровых лиц не выявил существенных генетических ассоциаций для депрессии. С целью выявления наследственной основы депрессий, вероятно, потребуется оценка вклада не только отдельных генов, но и их комплексов, обеспечивающих активность систем нейротрансмиссии, стрессорного, иммунного ответов, нейротрофических и апоптотических процессов.

К числу наиболее часто встречаемых коморбидностей депрессии относятся неврологические нарушения – эпилепсия, мигрень, болезни Альцгеймера и Паркинсона, эссенциальный тремор, инсульт. При этом зачастую на начальных стадиях заболеваний симптоматика оказывается настолько переплетена, что временами оказывается сложным определить, какое из проявлений – неврологических или психических – было первичным, а какое присоединилось в виде осложнения. Данное обстоятельство дает основание вести поиск диагностических скрининговых механизмов определения вероятности разви-

тия грозных неврологических нарушений в случаях появления депрессивной симптоматики. По мнению D. Hesdorffer (2016) еще очень многое предстоит сделать для распознавания неврологических и психических расстройств, однако, понимание механизмов и масштабов этой коморбидности позволит существенно повысить качество жизни больных, страдающих теми и другими заболеваниями.

Широко распространенным и ассоциирующимся с депрессией неврологическим расстройством является мигрень. По данным М.Т. Минеи и соавт. (2016) мигрень поражает до 12% взрослого населения США, причем наличие депрессии может встречаться до 47% из них. При этом до одной трети пациентов биполярным аффективным расстройством также страдают мигренью. И то и другое состояние являются эпизодическими, ухудшающимися на фоне стрессовых событий, а препаратами выбора для их лечения являются антиконвульсанты, что может указывать на их патогенетическое единство. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы требуются детальные исследования. Однако профилактические программы при ведении пациентов с мигренью, особенно если в структуре факторов, способствовавших ее возникновению значимую роль играли эмоциональные нарушения, в обязательном порядке включают в себя назначение антидепрессантов (Осипова В.В. и др., 2011).

Такой же тесной является связь между депрессией и хронической болью в целом. Боль является субъективным ощущением, и ее восприятие зависит не только от интенсивности и характера повреждения или болезни, но и от психотипа индивида, его жизненного опыта, религиозных и этнических традиций. Ряд исследований, проведенных в специализированных клиниках боли, указывают на распространенность большой депрессии у пациентов с хронической болью в среднем в 52%, тогда как распространенность хронической боли среди пациентов с депрессией – в 65% (Табеева Г.Р., 2013). Существует положительная корреляция между хронической болью и депрессией, причем у пациентов с хроническими болевыми синдромами риск развития депрессивных расстройств в 2 раза выше, чем у пациентов без них.

Депрессия является одним из наиболее частых осложнений инсультов. При этом она развивается уже в ранние сроки, т.к. к пациенту приходит понимание того, что возникшее заболевание приводит к резкому снижению качества его жизни, может приводить к инвалидности, ограничению возможности к самостоятельному перемещению, сужению круга общения и ряду других негативных последствий. Столь драматичное изменение жизненного уклада требует значительных адаптационных ресурсов как со стороны самого пациента, так и его близких. В этой связи, по мнению D.M. Oosterveer и соавт. (2017), целями реабилитационных программ для пациентов, перенесших инсульт должны становиться не только повышение активности и социальной

вовлеченности, но и поиск и реализация факторов, повышающих удовлетворенность пациентов уровнем своей жизни.

Большое количество работ посвящено коморбидности депрессии и эпилепсии. Всеми авторами традиционно подчеркивается сложность и комплексность сочетания двух патологий. В данной ситуации чаще чем в других ставится вопрос о том, что депрессивная симптоматика в ряде случаев может являться предиктором возникновения эпилепсии. Так, например, по данным М. Mula (2017) у 50% взрослых пациентов с эпилепсией отмечены депрессивные проявления в детстве. В этом контексте крайне важными остаются проблемы стигматизации, гиподиагностики и низкой выявляемости психических расстройств. А.М. Kanner (2016) также указывает на двунаправленность взаимоотношений депрессии и эпилепсии. Крайне важным при этом по мнению автора является разграничение интериктальной, периктальной, параиктальной и постиктальной симптоматики. Следует также принимать во внимание высокую вероятность возникновения ятрогений при проведении фармакологического или хирургического лечения.

Большой интерес исследователей вызывают также дисфорические расстройства, которые по отношению к эпилептическому приступу могут предшествовать, завершать, выступать в роли эквивалента, а также возникать между приступами. В.А. Карлов (1990) выделял наряду с пароксизмальными дисфорическими расстройствами преходящие или, так называемые, периодические состояния. Позднее D. Blumer и L. Altshuler (1998) предложили термин «межприступное дисфорическое расстройство (МДР) (interictal dysphoric disorder (IDD)) для определения этого типа расстройства настроения при эпилепсии. Ими были выделены и описаны 8 «основных симптомов», присущих «межприступному (интериктальному) дисфорическому расстройству»: лабильные депрессивные симптомы (анергия, депрессивное настроение, инсомния, болевая симптоматика); лабильные аффективные симптомы (тревога, страх) и предположительно «специфические» симптомы по типу пароксизмальных раздражительности и эйфории. В настоящее время, в Научно-практическом центре психоневрологии проходит исследование, включающее изучение распространенности, структуры и степени выраженности МДР у больных, страдающих эпилепсией с сочетанной депрессивной симптоматикой и у пациентов с текущим расстройством настроения при отсутствии каких-либо неврологических расстройств. Результаты данного исследования будут изложены в последующих публикациях.

Широкое многообразие сочетанности депрессии с неврологическими расстройствами отмечается у пациентов в пожилом возрасте. По мере нарастания органических расстройств врачи и исследователи постоянно наблюдают аффективные нарушения. Их своевременная диагностика и лечение особенно значимы на додементном уровне, когда у пациентов сохранена критика к име-

ющемуся состоянию, и они способны адекватно излагать жалобы и анамнестические сведения, а также соблюдать назначенный режим лечения. Хотя и в этом случае нарастающая цереброваскулярная недостаточность вносит свои коррективы в клиническую картину. Впервые сосудистая депрессия, возникающая при хронической недостаточности мозгового кровообращения, была описана G. Alexopoulos и соавт. в 1997 г. Данная группа пациентов временами остается без лечения в силу того, что получать медицинскую помощь амбулаторно им затруднительно по причине общей слабости и нежелания многократно посещать поликлинику, а выраженность имеющейся симптоматики не достигает тяжести, необходимой для госпитализации ни в неврологический, ни в психиатрический стационар. По нашим данным основными факторами, способствующими развитию депрессии, являются дисфункция лобных отделов и двустороннее поражение белого вещества, возникающее при патологии мелких сосудов на фоне значимых факторов риска, к которым относятся: замедление интеллектуальной и физической активности; ограничения в самообслуживании; смерть родственников или близких друзей; сложности в общении с окружающими; утрата бывшего социального и материального благополучия; неспособность адаптироваться к быстро меняющимся условиям жизни (Акжигитов Р.Г. и др., 2016).

Обсуждая проблему депрессий нельзя не упомянуть о существовании не только ее униполярных, но и биполярных форм, когда депрессивная симптоматика фазно чередуется с маниакальной или, что встречается чаще – гипоманиакальной. В соответствии с номенклатурой МКБ-10 в первом случае должно диагностироваться биполярное аффективное расстройство (БАР) 1 типа, а во втором – 2-го. Пациенты с БАР-1 в фазе мании резко выбиваются из привычного ритма жизни, совершают неадекватные и, порой социально порицаемые действия, то пациенты с БАР-2 хотя и становятся излишне веселыми и неимоверно активными, в большинстве случаев все же остаются в приемлемых рамках, а эмоциональные подъемы расценивают как лучшие моменты своей жизни и не считают нужным рассказывать о них врачу. Соответственно и врач далеко не всегда задает вопросы об эпизодах повышенного настроения, в результате чего биполярность остается недиагностированной. В то же время грань между «обычным счастьем» и гипоманией настолько тонка, что в ряде случаев дифференциация оказывается затруднительной в том числе для психиатров. А в случае неверной интерпретации сообщения пациента о веселом расположении духа существует обратный риск гипердиагностики БАР. Между тем данный вопрос имеет принципиальное значение, так как препаратами первого выбора при БАР являются нормотимики, а не антидепрессанты, которые могут вызвать инверсию аффекта (Мосолов С.Н. и др., 2013).

Эффективное оказание специализированной медицинской помощи пациентам с депрессией и расстройствами нервной системы возможно лишь

при условии комплексного мультидисциплинарного похода к диагностике, лечению и последующей реабилитации. Даже своевременное и адекватное назначение фармакотерапии в адекватных дозах не является залогом успешности в компенсации болезненных проявлений. E. Karyotaki и соавт. (2016) приводят данные метаанализа 23 исследований с участием 2184 пациентов, убедительно доказывающего превосходство комбинирования психотерапии с антидепрессантами в сравнении как с монотерапией, так и отдельно взятой психотерапией. Достижение устойчивой ремиссии возможно лишь при условии воздействия масштабного комплекса факторов, включающих комплаентность, переносимость терапии, лечение сопутствующей патологии, психотерапевтическую работу с пациентом и его окружением, применение нелекарственных методик, формирование здорового образа жизни, профилактические мероприятия, направленные на снижение риска рецидивов депрессий. В этой связи следует учитывать исследования плацебо-реактивности (плацебо-респонса) пациентов и плацебо-эффекта препаратов. По данным А.С. Аведисовой (2005) депрессивное настроение и нарушения засыпания хорошо редуцируются под воздействием плацебо-терапии, однако устойчивыми к ней оказываются нарушения половой сферы, снижение массы тела и суицидальные мысли.

Психофармакотерапия депрессий традиционно сводится к применению антидепрессантов. С момента появления первых трициклических антидепрессантов во второй половине прошлого века, совершенствование антидепрессивной терапии велось в направлениях повышения их селективности в отношении рецепторов и расширения нейрхимического действия – как на адренергическую, так и серотонинергическую системы. Принципиально новым концептуальным подходом к терапии аффективных нарушений явилось создание препарата агомелатин (вальдоксан). Его применение основано на модели хронобиологических нарушений при депрессии. Ритмические процессы чередования сна и бодрствования, непосредственно связаны с гипоталамо-гипофизарной системой, обеспечивая защитные стрессовые реакции. Между циркадианными нарушениями и депрессивными симптомами имеются отчетливые связи. В подавляющем большинстве случаев расстройств настроения у пациентов наблюдаются выраженные диссомнические расстройства, проявляющиеся нарушением засыпания, поверхностным сном, ранними пробуждениями, а также дневной сонливостью, слабостью, недомоганием. Характер нарушений циркадианных ритмов значительно варьирует: в ряде случаев отмечается сдвиг фазы на более раннее время, в других – наблюдается задержка. Полисомнографические исследования регистрируют у пациентов изменения в структуре сна: уменьшение времени медленного сна, периодов быстроговолнового (REM) сна, продолжительности сна до первой REM-фазы и увеличение количества I и II стадий сна. В то время как медленно-

вая фаза сна в основном сопряжена с гомеостатической системой организма, фаза быстрого сна модулируется циркадианной системой. Нормализация циркадианных ритмов способствует редукции депрессивной симптоматики. Мелатонин играет важную роль в синхронизации циркадианных ритмов. Его хронобиогическая активность была положена в основу действия агомелатина – инновационного антидепрессанта с принципиально отличным от предшественников механизмом действия. Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности агомелатина, подтверждают его высокий терапевтический потенциал. Агомелатин обладает клинически значимым антидепрессивным и анксиолитическим действием, причем его эффективность обусловлена увеличением продукции мозгового нейротрофического фактора. Хороший профиль переносимости и редкость возникновения нежелательных явлений позволяют широко использовать агомелатин у пожилых пациентов.

Разумеется, при лечении депрессии широко востребованными остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Сочетание эффективности и безопасности, а также удобство применения (для большинства препаратов рекомендован однократный прием в течение суток) обеспечили их широкую распространенность прежде всего в амбулаторном звене. Причем в ряде случаев их назначают не только психиатры, но и врачи общей практики, неврологи и другие специалисты. Одним из первых, но не устаревших препаратов этой группы является флувоксамин (феварин). Благодаря низкому уровню связывания с белками плазмы крови и низкому потенциалу лекарственного взаимодействия препарат не вызывает антихолинергических побочных эффектов и безопасен при передозировке. Более того, его анксиолитический эффект достигается без седации, отсутствует влияние на сексуальную функцию, он не вызывает увеличение массы тела. Под воздействием флувоксамина повышается концентрация мелатонина, что оказывает положительное воздействие при наличии диссомнических нарушений. В настоящее время исследуется влияние препарата на σ -рецепторы. Флувоксамин широко применяется как в стационарной, так и амбулаторной практике.

Производное триазолопиридина тразодон (тритико) быстро воздействует как на аффективную патологию, так и на такие ее соматические проявления, как сердцебиения, головную боль, учащенное мочеиспускание, потливость и т.д. Благодаря сбалансированному стабилизирующему влиянию тразодон эффективно улучшает эмоциональное состояние. В составе схем комплексного лечения он также показан для купирования алкогольного абстинентного синдрома, а также в целях отмены бензодиазепиновых препаратов. Разумеется, спектр применения тразодона не ограничивается данными состояниями и распространяется в том числе на депрессии, коморбидные неврологическим расстройствам.

При всей желательности монотерапии депрессий антидепрессантами в случаях затяжных, резистентных и соматизированных ее вариантов показано применение так называемых малых нейрорептиков. Удачным препаратом выбора в подобных случаях является алимемазин (тералиджен) – препарат, нормализующий психоэмоциональный статус и обладающий вегетостабилизирующим эффектом при отсутствии выраженной седации, поведенческой токсичности и нейрорепсии. Алимемазин демонстрирует убедительный эффект и значимую редукцию соматовегетативных жалоб. Препарат хорошо сочетается с антидепрессантами, сосудистыми и соматотропными препаратами и не формирует зависимости. Данное сочетание эффективности и безопасности позволяет применять его, в том числе и в амбулаторной практике.

В случаях диагностики биполярного течения аффективного расстройства показано применение нормотимиков. Препаратами выбора в данном случае являются вальпроаты (депакин). История применения вальпроатов в данном качестве составляет более 20 лет и подтверждена многими открытыми исследованиями. Их нормотимическое действие реализуется за счет предотвращения развития маниакальных эпизодов и проявляется меньшей степенью ухудшения по шкале оценки депрессии и глобальной оценки (Костюкова Е.Г. и др., 2012).

Обязательным компонентом терапии депрессии является психотерапия. Причем при всей важности теоретических знаний, методической подготовки и практического опыта психотерапевта, главным «инструментом» в его работе с пациентом является он сам (Бьюдженталь Дж., 2001). Сфера деятельности психотерапевта пролегает на грани науки и искусства, поэтому несмотря на огромное количество справочников и пособий по психотерапии, предлагающих различные техники и приемы, достижение успехов на этом поприще возможно лишь при условии глубокого личного погружения врача в проблемы пациента, его искренней и сострадательной сопричастности, готовности не подсказать решение проблемы, а помочь обрести навыки совладания и преодоления – так называемые копинг-стратегии. По выражению М.Е.Бурно (2006) необходимое одухотворенное созвучие достигается не знакомством с литературой вопроса, не количеством наблюдений и статистической обработкой, а силой личностного, неповторимого взгляда на мир, силой уникального творческого переживания.

Значительный опыт успешного комплексного лечения расстройств аффективного спектра, сочетанных с неврологической патологией или развившихся на ее фоне, накоплен в отметившем в 2014 году свое 100-летие ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Организационная структура лечебного процесса в центре выстроена таким образом, что каждый пациент с момента поступления проходит комплексное психиатрическое, неврологическое и инструментально-лабораторное обследование, по результатам которого строится

индивидуализированная лечебная программа, сочетающая в себе психофармако- и соматотропную терапию, широкий комплекс психотерапевтических и нелекарственных воздействий. Базовыми принципами и неперенными условиями лечения являются соблюдение принципов доказательной медицины, выполнение требований утвержденных стандартов и порядков оказания медицинской помощи по специальностям психиатрия и неврология. Лечебный процесс включает набор отработанных, доказавших свою эффективность нелекарственных многоступенчатых методик – психотерапевтических, физиологических, психологических и социотерапевтических. С середины 2012 года в рамках комплекса мероприятий, проводимых Департаментом здравоохранения города Москвы, в центре функционируют два кризисных (суицидологических) отделения. В 2016 году сформированы и начали работу отделения по лечению пароксизмальных состояний и когнитивных нарушений, в том числе у больных перенесших нарушения мозгового кровообращения. Работа нашего учреждения строится с учетом потребностей городского здравоохранения и ориентирована на дальнейшее совершенствование оказания специализированной медицинской помощи жителям Москвы.

Литература

1. Аведисова А.С. Новые проблемы психофармакотерапии. Москва, 2005, 170 с.
2. Акжигитов Р.Г., Дачевская И.И., Почигаева К.И., Гехт А.Б. Актуальные вопросы диагностики, терапии и профилактики депрессий. // *Болезни мозга: медицинские и социальные аспекты*. Москва, Буки-Веди, 2016, с. 265-280.
3. Бурно М.Е. Клиническая психотерапия. М. Академический проект, 2006, 800 с.
4. Бьюдженталь Дж. Искусство психотерапевта. СПб, Питер, 2001, 298 с.
5. Дыгало Н.Н., Степановичев М.Ю., Гуляева Н.Н., Шишкина Г.Т. Экспрессия в мозге генов, ассоциированных с проявлениями депрессии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*, 2014, №4/3, с. 1124-1131.
6. Карлов В.А. Эпилепсия. // М.: Медицина, 1990. – С. 119, 142, 146.
7. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике. Москва, 2012.
8. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Динамика содержания кортизола и серотонина в процессе фармакотерапии аффективных расстройств. *Материалы XXVI съезда психиатров*. Казань, 2015, с. 113.
9. Лосенков И.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Полиморфизмы гена GSK3B при депрессивных расстройствах. // *Современные проблемы науки и образования*, №6, 2013.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*, 2013, №4, с. 31-39.
11. Образовательная программа по депрессивным расстройствам. // *Всемирная психиатрическая ассоциация*. Перевод на рус. яз. Под ред. Краснова В.Н., 2010.
12. Осипова В.В., Табеева Г.Р., Тринитатский Ю.В., Шестель Е.А. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия. // *Ростов на Дону*, 2011.
13. Степанов И.Л., Моисейчева О.В. Психопатологические и динамические особенности фазнопротекающих депрессий и их связь с соматическими заболеваниями в анамнезе. // *Социальная и клиническая психиатрия*, 2015, №3, с. 48-55.
14. Табеева Г.Р. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013, №3, с 4-12.
15. Blumer D., Altshuler L. *Affective disorders*. Epilepsy. Ed by Engel et al. – Philadelphia etc.: Lippincott-Raven, 1998; p. 2083-99.
16. Hesdorffer DC. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2016 Jun;21(3):230-8
17. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb;12(2):106-16. doi: 10.1038/nrneurol.2015.243. Epub 2016 Jan 18.
18. Karyotaki E, Smit Y, Holgt Henningsen K, Huibers MJ, Robays J, de Beurs D, Cuijpers P. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord*. 2016 Jan 20;194:144-152.
19. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silbersweig D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):741-9.
20. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb 2. [Epub ahead of print].
21. Oosterveer DM, Mishre RR, van Oort A, Bodde K, Aerden LA. Depression is an independent determinant of life satisfaction early after stroke. *J Rehabil Med*. 2017 Feb 17. doi: 10.2340/16501977-2199. [Epub ahead of print]

ТРИТТИКО

тразодон 150 мг

**ТРИТТИКО С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ТЕРАПИИ
ВОССТАНАВЛИВАЕТ СОН
И УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ**



**У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ
СОСТОЯНИЯМИ И НАРУШЕНИЕМ СНА:**

► **100 мг однократно перед сном***

Восстанавливает физиологическую структуру и качество сна с первых дней терапии

► **150-450 мг* в сутки**

- ✓ Оказывает выраженное противотревожное действие с 4 дня терапии
- ✓ Эффективно устраняет симптомы депрессии любой этиологии: депрессии с тревогой и без нее, постинсультные состояния, комплексная терапия хронической боли, деменции.

*Для получения более подробной информации ознакомьтесь с инструкцией



ГЛАВА 10.2.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОГРАНИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

А.С. Аведисова^{1,2}, М.П. Марачев^{1,2}, Р.Г. Акжигитов²

¹ – ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава РФ

² – ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ
Москва, Россия

Попытки обособить состояния, занимающие промежуточное положение между основными психическими заболеваниями и нормой, предпринимались давно. В описаниях В. Morel, G. Koch, E. Kraepelin, E. Bleuler «морального помешательства», «психопатических неполноценностей», «дегенеративного помешательства», «пограничного состояния рассудка» можно увидеть прототип современных представлений о пограничных состояниях.

В последние десятилетия пограничная психиатрия, чьим предметом изучения и являются пограничные психические расстройства, выделилась из клинической психиатрии в самостоятельную проблему, которая в настоящее время находится в фокусе интересов большинства психиатров. Это ярко иллюстрируется многократно возросшим количеством публикаций в центральных психиатрических журналах и числом монографий, посвященных данной проблеме (Ушаков Г.К. и др., 1977, 1987; Смулевич А.Б., 1987; Семке В.Я. и др., 1990; Александровский Ю.А., 1996, 1999). Основываясь на данных о распространенности основных форм психических заболеваний, А.С. Киселев и З.Г. Сочнева пришли к заключению о том, что психиатрия в начале века была преимущественно «психиатрией психозов», сегодня же ее основное содержание – «пограничные состояния» (Киселев А.С. и др., 1988). О том же свидетельствуют эпидемиологические данные (Гурович И.Я., 1995; Чуркин А.А., 1996).

В отличие от «большой» психиатрии, представленной прогрессирующими и выраженными болезненными расстройствами, проявления в «малой» психиатрии более индивидуальны, а, следовательно, разнообразны. Это связано прежде всего с не выраженностью расстройств круга «малой» психиатрии, предопределяющей «просвечивание» в клинической картине характерологических особенностей больных, их реакций, имеющейся незначительной органической и соматической патологии, что придает состоянию пациентов своеобразную, типичную лишь для конкретного пациента окраску. Именно такие особенности клинического состояния больных позволяют обозначить некоторые общие подходы к их изучению, ориентирующих врачей-психиатров

на определенную «модель» лечебно-профилактической помощи, отличную от «большой» психиатрии. Несмотря на этот неоспоримый факт, в современной психиатрической литературе часто можно встретить формулировку «проблема пограничной психиатрии». Есть все основания считать, что слово «проблема» отражает реальное положение, так как пограничные психические расстройства стали объектом пристального изучения самых разных специальностей (психиатров, невропатологов, психологов, нейрофизиологов и др.), что безусловно является признанием de facto их проблемности. Более того, оказывается, что анализ данной проблемы требует привлечения не только собственно психиатрических знаний, но и фактов и теорий, взятых из граничащих с психиатрией областей (общесоматической медицины, нейрофизиологии, социальной психологии, философии, педагогики и т.д.).

Вторым признаком проблемности пограничной психиатрии является изменение с течением времени объема этого понятия, которое расширяется в соответствии с современными достижениями науки, позволившими распознавать не только болезненные, но и предболезненные состояния.

Третьим признаком, свидетельствующим о проблемном характере пограничной психиатрии, является тот факт, что на современном уровне развития психиатрии она отчетливо распадается на ряд конкретных, более частных аспектов, каждый из которых в большей или меньшей степени получил отражение в психиатрической литературе (психосоматика, социальная психиатрия, экологическая психиатрия, промышленная психиатрия и др.).

Четвертым признаком проблемности пограничной психиатрии является ее спорный, остро дискуссионный характер. Пограничные состояния в научно-клиническом и лечебно-практическом отношениях долгое время служили «яблоком раздора» для различных школ и направлений, являясь камнем преткновения в деле разграничения патологических состояний, реакций, развитий и процесса» (Ануфриев А.К., 1984), а само понятие пограничных психических расстройств носит «в значительной мере условный, а точнее жаргонный характер» (Зачепиский Р.А., 1983). Особенно остро разногласия в оценке пограничных состояний сконцентрировались на проблеме самостоятельности неврозов.

Возможно, объяснение этому следует искать в исторической преемственности развития психиатрии, которое основные концептуально-теоретические противоречия в клинике «больших» психозов – единый психоз или дифференцированный нозологический подход перенесло на область пограничной психиатрии. При этом пограничные психические расстройства рассматривались либо как самостоятельные психопатологические нарушения, либо как латентные или мягко выраженные проявления известных психических заболеваний. Пограничные психические расстройства приобретали таким образом, по мнению А.В. Снежневского, двойственное значение – самостоятельных

нозологических расстройств, с одной стороны, и этапа развития психических болезней, – с другой (Снежневский А.В., 1975).

Эти крайние точки зрения в последнее время сменились синтезом представлений ведущих клиницистов о наличии при пограничных состояниях как общих, неспецифических изменений, в том числе эволюционных (Халецкий А.М., 1970; Шостакович Б.В., 1982), приспособительных (Детенгоф Ф.Ф., 1972), генетических (Смулевич А.Б. и др., 1986), антропологических (Зурабашвили А.Д., 1972), так и частных, специфических (в том числе психопатологических). Следует напомнить, что с самого начала развития психиатрии и психофармакологии исследователи пытались противопоставить определенные расстройства и лекарственные средства, используя определения «большой» и «малой»: большая и малая ипохондрия, большая и малая истерия, большие и малые нейрOLEптики, большие и малые тимоаналептики, тем самым как бы относя их либо к «большой», либо к «малой» психиатрии.

Таким образом, в клинике пограничной психиатрии прослеживаются общепатологические закономерности при сохранении качественных ее особенностей. Причем именно качественные особенности расстройств, относящихся к кругу пограничной психиатрии, подчеркивал П.Б. Ганнушкин, которым и дано впервые определение этого понятия, а также установлены его границы и место в клинической психиатрии. «Малая» психиатрия, сутью которой и являются пограничные психические расстройства, – писал П.Б. Ганнушкин, – отображает в миниатюре «большую клиническую психиатрию» и должна быть предметом особого исследования.

Вышеперечисленные данные позволяют утверждать, что понятие «пограничная психиатрия» является научным определением, поскольку к настоящему времени решены две необходимые в этом случае познавательные задачи:

а) выделены существенные признаки пограничных психических расстройств;

в) определены основные особенности, отличающие пограничные состояния от «больших» психозов, не зависящие от классификационных систем, используемых в психиатрии разных стран (МКБ-9, МКБ-10, DSM-III-R, DSM-IV).

Выделение в клинической психиатрии проблем пограничной психиатрии важно не столько в теоретическом плане, сколько в практической деятельности врача-психиатра, так как именно учет особенностей пограничных психических расстройств – клинических, патогенетических, патопластических (индивидуальных, преформирующих, предрасполагающих, провоцирующих), отвечает повседневным потребностям клинической практики, задачам всех видов экспертиз, тактике и выбору наиболее адекватной и эффективной терапии, социальному и трудовому прогнозу.

«Практическая медицина», как писал И.В. Давыдовский, «вправе несколь-

ко упрощать постановку сложных вопросов, уходящих своими корнями в проблемы общей биологии. Она всегда это делала, побуждаемая высокогуманными целями помогать больному человеку, даже не зная точно причин и сущности болезни, руководствуясь лишь наблюдениями и жизненным опытом» (Давыдовский И.В., 1962). Именно такие исходные позиции занимает большинство психиатров, изучающих проблемы терапии пограничных психических расстройств.

Самостоятельность клинической проблемы пограничной психиатрии предполагает возможность признания известной автономности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами в общей лекарственной терапии психических заболеваний, а вследствие этого и актуальность целенаправленного исследования вопроса об ее особенностях. Необходимость для решения этой проблемы многомерного комплексного научно обоснованного подхода является давно уже назревшей задачей, целесообразность решения которой диктуется прежде всего потребностями лечебной практики в повышении эффективности и экономичности применения медикаментозных средств в клинике пограничной психиатрии.

Внедрение в клиническую практику психотропных препаратов, отличающихся от традиционных по химической структуре и механизмам действия, характеризующихся особым клиническим профилем и высокой толерантностью (в основном антидепрессантов, ноотропов и гипнотиков), привносит новые возможности в разработку дифференцированных подходов к выбору психофармакологических средств при терапии больных с пограничными психическими расстройствами. Кроме того, успехи в развитии психофармакологии предоставляют возможность реализации наиболее современных и приоритетных для клиники пограничных состояний терапевтических стратегий и концепций (качества жизни, риск/польза, согласие, индивидуальная чувствительность).

Для изучения особенностей психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами было проведено клинко-фармакологическое исследование действия 13 психотропных препаратов (антидепрессантов, ноотропов и гипнотиков) у 676 больных с пограничными психическими расстройствами. Основными особенностями контингента больных с пограничными психическими расстройствами, влияющими на проведение психофармакотерапии, были следующие.

1. Непсихотический уровень расстройств.
2. Преимущественно амбулаторный контингент больных, лечение которого проходило в привычной социальной среде.
3. Сохранение в большинстве случаев трудоспособности, семейных отношений и значимость их для больных.
4. Отсутствие ограничительного фактора диагностики (образование,

военная служба, выбор профессии, вменяемость, дееспособность, инвалидность, вождение автомобиля и т.д.).

5. Необходимость получения информированного согласия на лечение.

Пограничный уровень расстройств, стационарный тип их течения, отсутствие у преобладающего числа больных социальной декомпенсации позволили анализировать вопросы психофармакотерапии пограничных психических расстройств обобщенно, несмотря на их клиническую и нозологическую неоднородность. Принципиальная точка зрения об отсутствии глобального разрыва между оценкой психофармакотерапии в «большой» и «малой» психиатрии являлось основной предпосылкой для получения достоверных результатов и определила сохранение преемственности общих методических принципов в оценке закономерностей и диапазона действия психотропных средств, а также терапевтического воздействия в целом.

Результаты настоящего исследования позволили сформулировать следующие особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами.

В отличие от «диссоциированной лекарственной толерантности», характеризующейся расхождением между темпом развития терапевтического эффекта и опережающими его проявлениями побочного действия и свойственной психическим расстройствам эндогенного генеза (Краснов В.Н., 1995), определяющей особенностью психофармакотерапии больных с пограничными состояниями является общее снижение толерантности как к основному, так и к побочному действию психотропных препаратов («ассоциированное снижение лекарственной толерантности»). При этом, независимо от особенностей назначаемого препарата, ускоренный темп достижения терапевтического эффекта сочетается с быстрым развитием многочисленных и в разной степени дезадаптирующих больных побочных эффектов. Учет этих особенностей медикаментозного воздействия позволяет с большей степенью дифференцированности подходить к значимости показателей эффективности (польза лечения) и переносимости (риск лечения) в общей оценке психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами. Выявленная приоритетная роль переносимости антидепрессанта над его эффективностью свидетельствует о том, что оптимизация лечения больных с пограничными состояниями заключается прежде всего в повышении переносимости психотропных препаратов (риск лечения), а не в усилении их собственно психотропного действия (эффективность лечения).

В отличие от «большой» психиатрии, где реализация специфических «медленных» эффектов психотропных препаратов позволяет добиваться необходимых терапевтических результатов, а «быстрые» эффекты имеют лишь дополнительное значение, определяя не цель, а тактику лечения, клиника пограничной психиатрии представляет более широкие возможности исполь-

зования в терапевтических целях различных компонентов психофармакологического действия препаратов, то есть терапевтического улучшения можно достичь при использовании всего спектра психофармакологических эффектов («быстрых» и «медленных»).

Клинические проявления, относящиеся к кругу пограничной психиатрии, представляя собой как бы базис для возникновения другой, более сложной психопатологической симптоматики, наиболее тесно связаны и в большей степени зависимы от лежащего в их основе биологического субстрата, что позволяет установить связанные с определенными биологическими коррелятами специфические расстройства. Пограничные психические расстройства можно рассматривать с позиций сущности терапевтического действия психотропных препаратов как наиболее чувствительную модель для изучения и последующего обсуждения фундаментальных вопросов этиопатогенеза психических нарушений, их нейрохимической, нейрофизиологической и клинко-психологической гетерогенности, выбора стратегии психофармакотерапевтического воздействия.

Результат психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами, фундаментальным физиологическим свойством которых является пластичность, реактивность психопатологической симптоматики, опосредуется (контролируется) множеством факторов, к числу которых относятся хронические социально-стрессовые воздействия. Отражая специфическую психотравмирующую ситуацию, они формируют не только индивидуальные формы реагирования, свойственные определенным личностям, но и типологические «когнитивно-поведенческие» модели. Эти общие групповые типологические реакции, являющиеся продолжением психогений при экстремальных ситуациях (групповое, коллективное поведение при чрезвычайных ситуациях (Кекелидзе З.И. и др., 1998)), можно рассматривать как течение единого процесса, который в большей степени определяется особенностями хронической ситуации, чем реагирующим на нее человеком. Поэтому, при назначении психотропных препаратов больным с пограничными психическими расстройствами в условиях хронической социально-стрессовой ситуации возрастает необходимость расширенного информационного обеспечения лечебного процесса, учитывающего содержание и специфические особенности психотравмирующих обстоятельств, а также коллективные «когнитивно-поведенческие» модели.

В отличие от клиники «большой» психиатрии, где стратегия и тактика психофармакотерапевтического воздействия главным образом нацелена на полную редукцию психопатологической симптоматики с формированием качественно новых приспособительных реакций (в том числе на конституционально-биологическом уровне) – «адаптивные процессы второго порядка», целью психофармакотерапии пограничных психических расстройств явля-

ется не достижение максимально возможного результата, а восстановление присущих больному конституционально-биологических особенностей (в том числе биоритмологического типа) – «адаптивные процессы первого порядка», обеспечивающие сохранение сформировавшейся в оттогенезе индивидуальной многозвеньевой системы защиты человека.

Таким образом, основными особенностями психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами являются: приоритет оценок переносимости, индивидуальной чувствительности над эффективностью и мощностью психотропных препаратов; тесная связь этиопатогенетических особенностей состояния с выбором определенного лекарственного средства; достижение терапевтического результата как «быстрыми», так и «медленными» психофармакологическими эффектами; многофакторность процессов, влияющих на количественную и качественную составляющую конечного терапевтического результата.

На первый план при психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами выступает не столько оценка степени выраженности лечебного действия на глобальные характеристики болезни, сколько достижение баланса между полнотой реализации психофармакологического эффекта препарата с минимальной выраженностью его побочных действий и сохранением присущих данному больному индивидуальных конституционально-биологических особенностей.

Выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект 16-06-00130)

Литература

1. Ушаков Г.К., Карвасарский Б.Д. Эмоциональный стресс и пограничные нервно-психические расстройства. – Л., 1977. – 165 с.
2. Александровский Ю.А. Пограничная психиатрия и современные социальные проблемы. – Ставрополь, 1996.- 103 с.
3. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства (Руководство для врачей). – М., 1999.- 420 с.
4. Ануфриев А.К. Рецензия на книгу В.Х. Василенко «Врачебный прогноз». // Журн. невропатол. и психиатр. – 1984, 7. – С.1421-1425.
5. Гурович И.Я., Прейс В.Б., Голланд В.Б. Психиатрическая помощь населению России. – М., 1995. – 677с.
6. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. – М. 1962. – 124 с.
7. Детенгоф Ф.Ф. К вопросу о классификации пограничных состояний. //Журн.невропатол. и психиатр., 1972, 72, 5. – с.763-763.
8. Зачепиский Р.А. О нозологической самостоятельности неврозов. // Журн. невропатологии и психиатр., 1983, 2. – С.1412-1415.
9. Зурабшвили А.Д. Теоретические основы психопатологии депрессий. // В кн.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. – Москва-Базель., 1972. – С.51-59.
10. Кекелидзе З.И., Шукин Б.П. Медицинские работники в чрезвычайных ситуациях. Современная психиатрия, 1998, 1. С. 13-14.
11. Киселев А.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний. – Рига, «Знание», 1988. – 235 с.
12. Краснов В.Н. Применение финлепсина как адъювантного средства при психических и психосоматических расстройствах. В сб.: Нейропсихотропные препараты. – М., 1995. – С.82-91.
13. Семке В.Я., Положий Б.С. Пограничные состояния и психическое здоровье. – Томск, 1990. – 164с.
14. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. – М., 1987. – 270 с.
15. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О. Пограничные состояния и малопрогрессирующая шизофрения: клиничко-генетические аспекты (обзор). // Журн. невропатол. и психиатр. – М., 1986, 86, 2. – С.282-294.
16. Снежневский А.В. О нозологии психических расстройств. // Журн. невропатол. и психиатр., 1975, 1, – С.138-143.
17. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. – М., Медицина, 1987.-304 с.
18. Халецкий А.М. Уровни психической деятельности в норме и в патологии. – М., «Медицина», 1970. – 159 с.
19. Чуркин А.А. Состояние и перспективы эпидемиологии психических расстройств в России. //В сб.: Социальная и судебная психиатрия: история и современность. – М., 1996. – С. 88-91.
20. Шостакович Б.В. Психогенные (реактивные) заболевания на измененной «почве». – Воронеж., 1982., вып.2. – С. 36-39.

Феназепам® – единственный типичный бензодиазепин, не подлежащий предметно-количественному учету¹

Клинические эффекты²:

- Анксиолитический
- Снотворный
- Седативный
- Противосудорожный
- Вегетотропный



Источники:

1. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 N183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»
2. С.Б. Серединин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов, В.П. Жердев «Феназепам. 25 лет в медицинской практике». М, Наука 2007

РУ № РN003672/01; МНН бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

ПАО «Валента Фарм»
119530, Россия, г. Москва,
ул. Генерала Дорохова д. 18 с. 2
Тел.: +7 (495) 933 60 80
Факс: +7 (495) 933 60 81

ПАО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щелково,
ул. Фабричная, д. 2,
Тел.: +7 (495) 933 48 62
Факс: +7 (495) 933 48 63



АДАПТОЛ

Tetramethyltetraazabicyclooctandione

Таблетки 500 мг № 20

ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК СО СВОЙСТВАМИ АДАПТОГЕНА



- ✓ **ОКАЗЫВАЕТ** быстрое выраженное противотревожное действие – эффект первого приема*
- ✓ **ОБЛАДАЕТ** высоким профилем безопасности – анксиолитическая активность без снотворного действия, миорелаксации и нарушения координации движений
- ✓ **ЗАЩИЩАЕТ** от последствий острого и хронического стресса
- ✓ **ПОВЫШАЕТ** эффективность базовой терапии заболеваний, сопровождающихся психосоматическими расстройствами
- ✓ **УМЕНЬШАЕТ** эмоциональную напряженность, тревогу и страх, улучшает качество жизни пациента и его родных



Сила спокойствия

* Маркин С.П. Болезни и искусство. – М., 2013.
Реклама. Рег. уд.: ЛС-001756 от 07.07.2011.

ГЛАВА 10.3.

СУБЪЕКТИВНАЯ ЭНЕРГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПОНИМАНИИ ВНУТРЕННЕГО МИРА ЧЕЛОВЕКА

И.Е.Салганик, П.Я.Сойфер

Медицинский центр душевного здоровья Шаар Менаше
Хадера, Израиль

Введение

Субъективная энергия (СЭ) является одним из ключевых понятий в недавно разработанной нами психологической теории – эргопсихологии. Эргопсихология учитывает тот факт, что эндотермические животные (млекопитающие и птицы) имеют существенно более высокие потребности во внешней энергии, необходимой для поддержания базового уровня обмена веществ, в отличие от пойкилотермных животных (рептилий, земноводных, рыб) – до 90% затребованной энергии уходит у эндотермов исключительно на выполнение этой задачи. Для удовлетворения этих повышенных потребностей во внешней энергии эндотермы, в процессе эволюции, создали мощную мотивационную систему, центральным звеном которой является базовый мотиватор поиска и сохранения энергии, отражающий особое взаимодействие эндотерма с окружающей средой. Этот мотиватор, хоть и универсален для всех живых существ, живущих на Земле, особо выражен именно у эндотермов.

Субъективная энергия (СЭ) – определение

Как мы увидим в дальнейшем, существует четкая корреляция между реальными и виртуальными энергетическими потребностями организма, и различными психологическими явлениями. Эта взаимосвязь становится более очевидной с введением понятия *субъективной энергии (СЭ)*.

Определим СЭ следующим образом.

СЭ является интрапсихическим ощущением, основанным на оценочных критериях самого организма и сигнализирующим об уровне его потенциальной способности выполнить определенную деятельность.

СЭ тесно связана со следующими системами организма.

1. ВНС (вегетативная нервная система) – с периферическим задействованием симпатической и парасимпатической систем.
2. Эндокринная система, включающая в себя гормоны щитовидной железы (тироксин), эпифиза (кортизон, адреналин), репродуктивной системы (эстроген, тестостерон), поджелудочной железы (инсулин, глюкагон).

3. Дыхательная система (кислород).
4. Система мозговых нейромедиаторов: дофамина, серотонина (в мезолимбической системе), ГАМК, глутамата.
5. Система органов чувств (зрение, слух, осязание, обоняние, вкус).

Предполагается наличие корреляции между СЭ и следующими характеристиками.

1. Самооценка.
2. Тенденция к лидерству.
3. Коммуникабельность.
4. Аппетит.
5. Продолжительность сна.
6. Стремление к новизне (изменениям).

Это определение влечет за собой два существенных вывода.

Во-первых, СЭ (что вытекает уже из её названия) не должна быть всегда тождественна реально используемой физической или химической энергии. Она является, собственно, символической характеристикой психики. Тот факт, что СЭ основана на самооценке, определяет ее связь с психологическими процессами. Эти процессы включают в себя оценку ситуации, стратегию принятых решений, обучение и т.д.

Во-вторых, СЭ может отражать и физиологические процессы в организме, которые могут быть частично связаны с активацией ВНС, с ее антагонистическим равновесием между симпатической и парасимпатической системами, с активированием ретикулярной формации мозга, определенным уровнем гормональной активности и т.д. Возможно также и влияние на физиологические процессы таких факторов как: темперамент, острые или хронические заболевания, влияние различных фармакологических средств (в том числе наркотических веществ), процесс старения и т.д.

Предполагается, что на каком-то этапе эволюционного процесса сложных живых систем наблюдалась заметная корреляция между *субъективной энергией* (СЭ) и *реальной энергией* (РЭ). Уровень СЭ сигнализировал организму (на самом высоком уровне – уровне осознания), существует ли достаточное количество энергии для ожидаемой деятельности, падение СЭ означало соответственно падение РЭ, которое должно было быть принято во внимание и компенсировано.

Очевидно, что основным отличием эндотермических животных от других животных, является жизненная необходимость в постоянном поддержании энергетического баланса. Предположительно, должен существовать какой-то особый мозговой механизм, своего рода энергетический термостат, основной задачей которого является постоянный контроль верхнего и нижнего предела энергии, необходимой для нормативного существования организма. Он должен в любой момент времени давать оценку количества энергии, находящейся

в распоряжении организма, сверх той, которая необходима для поддержания основного энергетического баланса организма (являющаяся, своего рода, энергетическим неприкосновенным запасом организма).

СЭ и её поведенческие корреляты

Различные уровни СЭ связаны с различными видами как физической, так и психической деятельности. Слишком высокий уровень СЭ подталкивает организм избавиться от явного избытка энергии (которая, прежде всего, имеет виртуальный характер и, отнюдь не всегда, связана с реальной энергией). Тем не менее, СЭ, как правило, воспринимается мозгом как реальная энергия.

Как хорошо известно, грубые изменения (избыток или отсутствие) реальной энергии организма могут вызвать сбои в работе теплового баланса тела. Изменения в СЭ воспринимаются мозгом где-то как ощущение, аналогичное ощущениям холода и тепла. Высокая СЭ вызывает повышенную двигательную активность, которая может быть продуктивной и целенаправленной (спорт, работа) или непродуктивной и даже вредной (бесконтрольное выражение радости, всплески агрессивного поведения и т.д.). Параллельно с этим, происходит и активирование соответствующих *эмоциональных модулей* (ярость, радость, любовь, любопытство и т.д. – см. Panksepp), идущее вместе с повышенной мотивацией для любой деятельности, как таковой, в частности, и для интрапсихической активности.

В отличие от этого, падение СЭ будет инициировать механизмы энергосбережения. Соответственно, мы можем ожидать, что мышечная активность, а также интрапсихическая деятельность, может быть уменьшена. Соответствующие эмоциональные модули это – грусть, стыд и т.д.

В случае назревающей опасности, изменяется сама настройка «термоста-та» уровня СЭ, что приводит к увеличению СЭ.

Адреналин является, возможно, одним из основных физиологических медиаторов или маркеров СЭ. Повышение глюкозы и распад гликогена коррелирует с увеличением доступных *реальных* энергетических ресурсов. Тироксин также является одним из физиологических коррелятов СЭ.

Примеры

Для того чтобы проиллюстрировать, чем является СЭ на практике и как это работает, вот несколько примеров.

Длительный, утомительный переход по раскаленной пустыне. Уже кончились запасы воды и продовольствия, а конца пустыне не видно. Силы на исходе, ощущение безысходности. И, вдруг утомленный путник видит на горизонте зеленый оазис. Возможно, там источник воды и пищи. Неведомая сила подхватывает путешественника, и он устремляется к источнику жизни. Ощущение необыкновенного прилива сил. Откуда приходит эта энергия?

Человек минуту назад чувствовал, что его жизнь на исходе. И, при этом, есть все шансы, что оазис – это всего лишь оптическая иллюзия.

Этот пример демонстрирует, с одной стороны, насколько СЭ может быть отлична от реальных энергетических ресурсов организма. СЭ – это не объективное, а субъективное качество. С другой стороны, это также подчеркивает, насколько глубокое влияние СЭ может оказать на нашу повседневную жизнь. Кроме того, мы можем также оценить ту важную роль, которую играет оценка ситуации в формировании нашего ощущения СЭ.

Теперь пример ситуации, которая может привести к снижению SE.

Представьте себе, что у вас новый начальник отдела. С самого начала его назначения, вы чувствуете, что его не устраивает ваш стиль работы, как он начинает сомневаться в вашей профессиональной компетенции. Внезапно, вы превращаетесь из ведущего специалиста в своей области в весьма заурядного сотрудника, которому не стоит платить столь высокую зарплату, а возможно даже стоит сократить за ненадобностью лишних кадров. В какой-то момент, вы начинаете чувствовать усталость, даже если нет никаких очевидных причин для этого, ваша мотивация падает запредельно. Вы идете на работу с чувством, как будто это не любимая работа, а тяжелая каторжная работа заключенного.

Этот моббинг не является редким событием на рабочем месте и может привести даже к попыткам самоубийства. Актуальным для нас, в данном случае, является то, что падение СЭ может привести к вполне реальным, а иногда даже фатальным последствиям.

СЭ и эмоции

Эти ситуации связаны не только с уровнем СЭ, но и с определенными эмоциями. Это, естественным образом, приводит нас к связи, существующей между уровнем СЭ и эмоциями. Даже поверхностный анализ способен раскрыть, что есть эмоции, которые ассоциируются с высоким и есть некоторые, которые ассоциируются с низким уровнем СЭ. Такие эмоции, как ярость, радость, любознательность и т.д. обычно повышают уровень СЭ. К примеру, тренер боксера может мобилизовать его, даже очень обессиленного, активизируя в нем чувство гнева, направленного против своего противника.

Другим хорошо известным примером является человек, который выиграл крупную сумму в лотерею и сразу же после этого ощущает массивный приток радости и энергии. С другой стороны, такие эмоции, как печаль, стыд, страх могут привести к резкому падению СЭ и заставить человека испытать ощущения неадекватности и низкой самооценки. Это отражает еще одну общую связь – между уровнем СЭ и самооценкой. Как правило, человек с общим низким уровнем СЭ испытывает низкую самооценку и, напротив, высокая СЭ чаще связана с высокой самооценкой. В связи с этим уместно вспомнить два

противоположных патологических душевных состояния – манию и депрессию, которые могут протекать в рамках биполярного расстройства.

В мании мы часто видим чрезвычайно высокий уровень СЭ, который идет параллельно с сильно преувеличенной самооценкой, что может достигнуть даже уровня мании величия. В депрессии ситуация превращается в полную противоположность – уровень СЭ может быть крайне низким, как и ощущение самооценки.

Психологический и физиологический компонент СЭ

Почти все упомянутые выше случаи были так или иначе связаны с оценочными аспектами СЭ. Тем не менее, существует и другая часть СЭ, которая связана, в основном, с физиологическими процессами в организме. Перед тем, как перейти к описанию этих процессов важно подчеркнуть принципиальное расхождение между психологическим и физиологическим компонентами.

Психологический (оценочный) компонент всегда связан с объектом, событием, или событием, он принимает во внимание, как личную значимость, так и психологическое воздействие на человека (которое может быть, в частности, положительным или отрицательным). Здесь важны как передний план, так и фон. Во внутреннем ощущении индивида, увеличение или уменьшение энергии тесно связаны с вышеуказанными параметрами. В отличие от этого, физиологический компонент не обязательно должен быть привязан к определенной ситуации. В данном случае, мы можем ощутить приток или упадок энергии, никак не связывая его с конкретным объектом, предметом или событием. Он воспринимается как не зависящий от каких-либо внешних триггеров, возникает общее ощущение готовности (или же неспособности) произвести деятельность, в самом общем смысле.

При этом не исключается возможная связь между обоими компонентами. Легко представить себе, как некий психологический компонент, который основан на оценке конкретного внешнего (или воображаемого внутреннего) триггера может повлиять на физиологическое состояние. Он может, например, привести к активации ВНС и выбросу определенных гормонов. В противном случае, активация или подавление определенных физиологических систем способны вызвать психологические реакции, которые, в свою очередь, могут включать в себя оценочный компонент.

СЭ и мотиватор поиска и сохранения энергии

Существует также тесная связь между СЭ и различными **базовыми мотиваторами**.

В рамках данной главы, нас больше интересует взаимодействие между *мотиватором поиска и сохранения энергии* и уровня СЭ. В ранее приведенном примере с истощенным и потерянным в пустыне путешественником мы

могли проследить, как оценка того, что есть наличие потенциального источника энергии активирует мощный мотиватор поиска и сохранения энергии. Мозг путешественника обработал информацию, полученную через органы чувств и сделал допущение, что пища и вода не далеко и, таким образом, легко доступны. Кроме того, мозг просчитал, что есть смысл потратить какую-то часть из немногих оставшихся запасов энергии для того, чтобы получить гораздо большее количество энергии взамен. При этом существует, однако опасность, что эти резервы будут потрачены впустую и желанный оазис окажется всего лишь миражем. Это может создать ситуацию, когда оставшиеся энергетические ресурсы уже не смогут обеспечить стабильную работу организма, с потенциально смертельным исходом.

Этот случай демонстрирует важность фона для принятия решений. Если «оазис» был бы на гораздо большем расстоянии от путешественника, решение могло бы выпасть по-другому. Следует отметить, однако, что критерии оценки, которые в конечном счете приводят к решению, являются не универсальными, а носят строго индивидуальный характер и связаны с особенностями психологического аппарата данного индивида. Слишком большое расстояние для кого-то одного, может быть достаточно приемлемым для кого-то другого. В качестве критериев оценки не являются объективными и основаны на оценке вероятности, в результате чего решение может быть ошибочным. В когнитивной психологии подобные ошибки называются ошибками атрибуции. Хотя и редко приводя к смертельному исходу, эти ошибки могут иметь весьма негативное влияние на нашу жизнь. Так, например, водитель может быть вовлечен в ДТП в результате неправильной оценки (под воздействием алкоголя) ситуации дорожного движения. Алкогольная интоксикация может привести к увеличению СЭ водителя и, таким образом, к завышению его оценки своей способности быстрой реакции, что отрицательно повлияет на стиль его вождения. С другой стороны, ощущение притока энергии (например, повышение СЭ), скорее всего, приведет к уменьшению влияния мотиватора поиска энергии. Так, например, неожиданная положительная новость может привести к временному прекращению чувства голода у ранее голодного человека.

Как и следовало ожидать, это действует и в обратном направлении – плохие новости могут привести не только к ощущению отсутствия внутренней энергии, но и к повышению аппетита, как часть повышения мотивации приобрести больше энергии. Это может быть одной из причин, почему люди, недовольные своей жизнью, часто переедают. Тем не менее, следует учесть, что плохие новости потенциально могут активировать также и *мотиватор предотвращения опасности*, который может привести затем к снижению аппетита (один из трюков мозга полностью сосредоточиться на угрожающем объекте). Есть также ситуации, когда *существуют различия* между мотиваторами поиска и сохранения энергии. В этом случае, падение СЭ может привести ско-

рее к паттерну сохранения энергии, чем прироста энергии (как, например, у пожилых людей).

Рассмотрим мотиватор поиска и сохранения энергии более подробно.

Любое взаимодействие между различными частями материи во Вселенной подразумевает обмен энергией. Живой организм не отличается в этом отношении. Ни один живой организм не может выжить без притока энергии. Каждый из аспектов его деятельности (как целое, так и каждая из его составляющих) может быть описан в терминах притока и вывода энергии. В ходе эволюции наряду с развитием и дифференциацией различных видов живых существ появилась необходимость в создании подсистем, которые должны нести ответственность за поиск и утилизацию энергии уже даже на уровне одноклеточных организмов (митохондрии, аппарат Гольджи и т.д.). На уровне многоклеточных организмов, особенно их более продвинутых представителей, появились многогранные и весьма специфические поведенческие модели, целью которых является поиск и утилизация энергии.

Движущую силу, которая способствует этому поведению, мы называем *основным мотиватором поиска и сохранения энергии*. Этот мотиватор сочетает в себе физиологические и психологические процессы и является их основным координатором. Без этого мотиватора, любая целенаправленная деятельность, связанная с обменом энергией немыслима. Этот фактор мотивации является основным гарантом продолжения существования организма. Его активация приводит к увеличению энергии, доступной для организма, а его ослабление – к её снижению. Это предопределяет в значительной степени и поведение особи, особенно вдоль оси «активность – пассивность».

Следует также отметить, что любой организм предрасположен сохранять свой энергетический баланс, динамически поддерживая снабжение и использование энергии в строго определенных границах. Пересечение этих границ приводит к нарушению функции всего организма. В нормативном случае, можно ожидать, что избыток энергии в организме обязательно активирует механизмы, направленные на уменьшение энергии, доступной для организма. Это может быть достигнуто одним из следующих способов.

1. Прекращение подачи энергии.
2. Ускорение метаболизма тела.
3. Использование поведенческих паттернов, направленных на увеличение диссипации энергии: психомоторного возбуждения (как средство «сжигания» чрезмерной энергии), поиск социальных стимулов, способствующих уменьшению уровня СЭ, использование интрапсихических механизмов – когнитивные и эмоциональные манипуляции, рефрейминг.
4. Манипуляции окружающей среды, с целью уменьшения СЭ.

5. Применение фармакологических средств, снижающих аппетит и/или ускоряющих метаболизм тела.
6. Болезни, которые уменьшают приток энергии и/или повышают эффективность использования энергии за счет снижения аппетита и/или ускорения обмена веществ, и/или способствующие моделям поведения, направленных на увеличение расхода энергии.

В случае комбинации негативных эмоций с высокой СЭ, мы можем ожидать следующее (следует заранее отметить, что автономные и гетерономные типы организма будут использовать различные способы воздействия).

Для автономного типа.

1. Аутоагрессия.
2. Интрапсихические манипуляции – усиление положительных интрапсихических образов, ситуаций, особенно реальных, уход в прошлое.
3. Фармакологические препараты, включая наркотики (депрессанты ЦНС).
4. Манипуляции окружающей среды с целью уменьшения СЭ и /или прекращения на положительные эмоции (изменение валентности).

Для гетерономного типа.

1. Использование коммуникации с другими для изменения эмоций, обмен, психотерапия, молитва и т.д.
2. Остальное – как в автономном типе.

Ситуация с избыточным уровнем субъективной энергии может возникнуть как на физиологическом, так и на психологическом уровне. Физиологические основы переизбытка энергии включают в себя, например, молодой возраст. Все мы помним (и если нет, то можно напомнить себе об этом наблюдая за маленькими детьми), что детство связано с избытком энергии (что мы обычно наблюдаем через поведенческие механизмы избавления от него – повышенную физическую активность). И действительно, в этом возрасте мы видим ускорение метаболизма тела, довольно высокую двигательную активность (даже если ребенок не гиперактивный), он вовлечен в игры, где требуется большой расход физической энергии. Что касается психологических эквивалентов высокого уровня энергии, мы наблюдаем гораздо большее выражение радости и гнева, нежели у взрослого человека (у которого тот же уровень эмоционального выражения обычно рассматривается как неадекватный и подозрительный в сторону определенных душевных или соматических расстройств).

СЭ и её корреляты с темпераментом, установками, социальным влиянием

У взрослых подобные (но обычно более умеренные) выражения эмоциональности связаны, к примеру, с такими подвидами темперамента как холерики или сангвиники. Эти индивиды, как правило, характеризуются активным стилем жизни, социально задействованы, часто предприимчивы в ряде различных областей, и, как правило, проявляют инициативное отношение к себе, другим и миру.

В отдельных случаях повышенная поведенческая активность может даже намечать некоторую патологию, которая может быть соматического или психического происхождения, или комбинацией обоих. Так, например, гормональная гиперактивность щитовидной железы может вызвать у затронутого индивида существенное увеличение ощущения внутренней энергии. Воздействие стресса может также вызвать подобные ощущения, например, человек, вовлеченный в ДТП, может почувствовать огромный прилив энергии, испытывая одновременно опасное кровотечение, с быстрой потерей реальных энергетических запасов (РЭ).

Некоторые психические состояния (например, манию) можно также связать с увеличением внутреннего ощущения энергии, которое неминуемо приводит к необычной поведенческой активности. Падение СЭ инициирует попытки вновь её увеличить. Это может быть достигнуто целым рядом способов.

1. Потребление пищи.
2. Поиски социальных стимулов, которые, предположительно, приводят к увеличению СЭ.
3. Манипуляция окружающей среды.
4. Использование компенсирующих лекарств и психотропных субстанций (психостимуляторов).
5. Использование интрапсихических механизмов – когнитивной и эмоциональной манипуляции.
6. Применение физической активности или пассивности (отдыха).

В случае неизменно низкой СЭ, в долгосрочной перспективе можно было бы ожидать от индивида более пассивного отношения к себе, к окружающим, к миру. Поведение будет определяться существенной пропорцией предварительно сформированных руководящих принципов, с тенденцией к более консервативным решениям, а также к более стереотипному поведению. Мы могли бы увидеть также меньше стремления к новизне, избегание сложных ситуаций. Интернализированные объекты будут, скорее, менее многочисленны и более схематичны, менее разработаны. Адаптация будет в конечном счете во многом зависеть от таких личностных качеств, как IQ, EQ, качество социального восприятия и т.д.

Влияние на СЭ может быть оказано как через внутренние источники, так и за счет внешних источников (через органы чувств). У социальных животных (и, особенно, у человека) существенную модуляцию СЭ можно произвести посредством социального влияния. СЭ связана с базовыми мотиваторами, с различными типами отношений (в том числе, с такой самореферентной установкой как самооценка), она может быть использована как для адаптивных, так и для неадаптивных (в патологических случаях) целей. Например, интрапсихическое сопротивление является особо прожорливым потребителем СЭ.

Специфически у человека самооценка может быть прослежена в сочетании с соответствующими референтными группами (Referent Groups (RGs) – оказывающими выраженное воздействие на индивида с помощью социального влияния). Самооценка в этих случаях может рассматриваться как прямая функция роли (в основном воображаемой), которую наиболее значимая референтная группа (РГ) приписывает данному индивиду. Таким образом, СЭ индивида будет неизбежно связана с его наиболее значимой РГ. СЭ будет изменяться в зависимости от воображаемого изменения роли индивида в РГ. Подобная группа может иметь как положительное влияние на индивида – повышающее его самооценку (т.н. эмпатичная группа), так и влияние, понижающее его самооценку (т.н. патогенная группа).

СЭ и психическая патология

Ассоциация различных психических патологических состояний с СЭ может идти в различных направлениях. СЭ может быть патологически увеличена или уменьшена, она может быть также использована патологическим образом. Так, например, при посттравматическом стрессовом расстройстве мозг активирует алгоритм ответа на присутствие крайней опасности, хотя эта опасность давно миновала и не имеет значения в настоящее время. Кроме того, взгляды изменяются в направлении аксиоматических установок отношения к себе, которые не сверяются с реальностью. При фобиях Я-концепция остается нетронутой, поведение избегания возникает как алгоритм адаптации к угрожающему объекту или ситуации. Чрезвычайно травматическое событие может привести к диссоциации, которая, вероятно, является мозговым механизмом, который изолирует травматический интернализированный объект способом, похожим на уклонение от реальных угрожающих объектов или ситуаций в фобии. Очевидно, что мозг может обрабатывать только внутренние представления и не может отличить реальный объект от его внутреннего представления, т.к. реальные объекты могут быть обработаны мозгом лишь как их внутренние эквиваленты, используя входные сигналы от органов чувств. В патологических аффективных состояниях (депрессия и мания) можно наблюдать крайние реакции организма к изменениям СЭ. Эти т.н. расстройства настроения влияют, как представляется, на гипотетический мозговой центр, отвечающий за эндогенную регуляцию и репрезентацию СЭ в сознании.

При мании, мы имеем дело с экстремальным ростом СЭ. Я-концепция и алгоритмы принятия решений остаются неизменными, но в результате калейдоскопически быстрой смены сцен их тщательная проверка теряется, когнитивная обработка становится перегруженной. Основная мотивация здесь – избавиться от избыточной энергии – таким образом, меньше спать, больше психодвигательной активности. Высокая самооценка является еще одним

маркером мании – прямое следствие комбинации вовлеченных эмоциональных субъединиц (JOY, RAGE) и высокой СЭ.

При депрессии, мы обычно сталкиваемся с обратной картиной – СЭ является патологически низкой. Вместе с СЭ резко падает и самооценка. Низкая СЭ, вероятно, затрудняет особо дифференцированное мышление. Концентрация и память резко ухудшаются. Алгоритмы решения эмоционально окрашены (как и в мании) и не позволяют альтернативных решений, связанных с эмоциями противоположной валентности.

Автоматическое мышление в депрессии, вероятно, также является результатом низкой СЭ: проблема правильно сформулирована, есть попытка решить ее, но нет достаточно СЭ для поиска альтернативных решений.

Атипичная депрессия, на самом деле, более типична – в энергетических терминах (поиск и сохранение энергии), чем «типичная». В противоположность этому, «типичная» депрессия, вероятно, находится под совместным влиянием двух базовых мотиваторов: *сохранения энергии и предотвращения угрозы*. Снижение самооценки более характерно, вероятно, для депрессии с выраженным падением СЭ. Низкая энергия не позволяет индивиду внести существенный вклад в его РГ и, таким образом, его значение как ценного члена группы резко снижается (в его представлении). Появление суицидальных мыслей чаще ожидается при относительно повышенной СЭ, которая позволяет строить планы на будущее, в то время как «будущее» всё ещё рассматривается через призму депрессивного – как безнадежное и полное печали.

SUBJECTIVE ENERGY AND ITS ROLE IN INTRAPSYCHIC EXPERIENCE IN HUMAN

I.Salganik, P.Soifer

Shaar Menashe Medical Center for Mental Health
Hadera, Israel

Introduction

Subjective energy (SE) is one of the key concepts in our newly developed psychological theory coined ergopsychology. Ergopsychology addresses the fact that endothermic animals (mammals and birds) have a substantially higher energy demand for the maintenance of a basic metabolic rate as opposed to ectothermic animals (up to 90% of energy utilized by endotherms is devoted to that task). All this implies that the very fact of being endotherm should have initiated a creation of a powerful motivational system that sharply distinguishes it from any other type of animal and finds its reflection in a rather distinctive interaction with the environment – *the motivator of energy gain and preservation*. Though this motivator is common in any living creature on Earth, its role in endotherms has to be much more prominent.

As we will see next, there is often a clear correlation between the real or virtual energetic demands of an organism and various psychological events. This link becomes much more apparent with the introduction of SE.

Subjective Energy (SE) – Definition

We define SE as follows:

Subjective Energy (SE) is an intrapsychic sensation (based on a self-evaluation of an organism itself) signaling a potential ability to accomplish a certain amount of activity.

Subjective Energy (SE) is closely associated with the following body systems:

1. ANS – with peripheral expression in sympathetic and parasympathetic nerves
2. Endocrine system that involves thyroid gland (thyroxin), pineal gland (cortisone, adrenaline), reproductive system (estrogen, testosterone), pancreas (glucose)
3. Respiratory system (oxygen)
4. Brain neurotransmitter systems: mesolimbic system (dopamine, serotonin), GABA, glutamate systems
5. Sensorial systems (vision, auditory, tactile, olfactory, gustatory)

It is assumed that there is a correlation between SE and:

1. Self-esteem
2. Tendency towards leadership

3. Sociability
4. Appetite
5. Sleep duration
6. Novelty seeking

This definition entails two substantial conclusions:

First, SE (what implies its name per se) does not have to be in a tight correlation with the de facto utilized physical or chemical energy. Actually, it is a symbolic characteristic of a psyche. The fact that it is based on a self-evaluation hints in the direction of its intimate involvement with the psychological processes. These processes include evaluation of a situation, decision making, learning, etc.

Second, SE can reflect as well physiological aspects of the organism's activity, that can be partly associated with ANS activation with its antagonistic balance between sympathetic and parasympathetic systems, with activity of the brain reticular formation, certain hormonal activity, etc. These bodily activities can find its reflection in behavior, e.g., temperament, aging process, impact of various pharmacological agents (including illicit drugs), diseases, pregnancy, etc.

It is hypothesized that at some stage of the evolutionary process of complex live systems there has been a marked correlation between *the subjective energy (SE)* and *the real energy (RE)*. The level of SE signified for the organism (at its highest level –the level of conscious awareness) whether there was enough energy available for an anticipated activity, drop in SE signified a corresponding drop in RE that had to be compensated and taken into consideration, increase in SE signified increase in RE.

In the process of socialization (as in case of a human) there appeared a variety of new socially related factors that would affect SE and induce separation and weakening of correlation between SE and RE. However, *it seems that our brain still perceives the SE level as if it were reporting a real amount of available energy and thus acts accordingly upon it.*

Obviously, in endothermic animals the main difference to other animals is the fact that the maintenance of the energetic balance is vital and must constantly be taken care of. Presumably, there must exist some distinct brain mechanism supervising that the available energy of the organism will not drop down its red line – the basic metabolic rate. It has to continuously select how much energy might be spent to tasks other than the maintenance of the basic energy balance.

Subjective Energy and Its Behavioral Correlates

Various levels of SE are associated with different types of activity both physical and mental. A particularly high SE level forces the organism to get rid of the apparent excess of energy (that is actually virtual and might be not necessarily a real one). Nonetheless, SE is typically perceived as a real energy. As it is well-known, gross changes (excess or lack) of the real energy of the organism can cause disturbances in the body heat balance.

Changes in SE are perceived in some way analogical to the sensations of cold and heat. High SE provokes enhanced motor activity that can be productive and purposeful (sport, work) or unproductive and even harmful (uncontrolled expression of joy, bursts of aggressive behavior, etc.). In parallel, corresponding emotional subunits will be activated (RAGE, JOY, LOVE, CURIOSITY, etc. – see Panksepp) together with enhanced motivation for any activity per se, in particular for mental activity.

As opposed to that, the drop in SE will initiate energy saving mechanisms. Accordingly, we can expect the muscle activity as well as the mental activity to be reduced. Corresponding emotional subunits – SADNESS, SHAME, etc.

In case of emerging danger, the tuning of the SE level changes, resulting in SE increase.

Adrenaline hormone seems to be one of the main physiological mediators or markers of SE. Glucose raise and glycogen release follow adrenaline efflux indicating increase in available *real* energy resources. Thyroxin is also one of the physiological correlates of the SE.

Examples

To clarify what SE actually is and how it works, here are some examples.

A lost traveler in a desert spends several days without food and water and on a sudden discovers an oasis with a rich vegetation and presumably source of food and water on the horizon. Mysteriously, he feels an immense inflow of energy and starts running towards the allegeable source of life. Where is this energy coming from? Wasn't he feeling like being half dead just a minute before? The fact that the highly desired oasis could have turned to be just a mirage, nothing but optical illusion, only emphasizes the fact how subjective the whole issue of our inner sensation of energy is, often being just a deception and not much more than that.

This example demonstrates on one hand quite apparently how dramatically SE can be detached from the real energetic body state being of not an objective but subjective quality. On another hand it also emphasizes a profound impact SE can have upon our everyday life.

Additionally, we can also appreciate the major role that the evaluation of a situation plays in forming our sensation of SE.

Still, the situation can easily inverse – the evaluation of a situation can lead also to the decrease of SE.

Imagine a new boss coming to your department. From the very beginning you feel him disliking your working style, actually disliking you. On a sudden, you turn from being one of the leading and demanded specialists in your department into somebody just marginal and easily replaceable (according to your boss), somebody who hardly deserves his rather high salary. At some point, you start feeling fatigue

even if there are no obvious reasons for that, your motivation drops immensely, you go to work with the feeling as if you were heading a prison.

This mobbing is not a rare event at working place and can result even in suicide attempts. What is relevant for us in this case is that drop in SE can lead to quite real and sometimes even fatal consequences.

SE and Emotions

These situations are associated not only with the level of SE but also with *certain emotions*. This carries us seamlessly to the link between the level of SE and the emotions.

Even a superficial analysis can disclose that there are emotions that associate with a low and there are some that associate with a high level of SE. Such emotions as RAGE, JOY, CURIOSITY, etc. have an ability to increase the level of SE. For instance, a boxer coacher can mobilize his completely exhausted and demoralized fighter in a boxer ring by activating in him feeling of RAGE directed against his opponent.

Another well-known example is somebody who has won a big jackpot and experiences immediately thereafter a massive inflow of JOY and energy.

On another hand, such emotions as SADNESS, SHAME, FEAR can lead to a sharp drop of SE and bring a person to experience inadequacy and low self-esteem.

SE and Self-Esteem

This reflects yet another common link – between the level of SE and the self-esteem. Usually a person with a generally low level of SE experiences low self-esteem and, vice versa, high SE is typically associated with a high self-esteem. In this regard, it is worth to recall two opposite pathological mood states – mania and depression that may be a part of bipolar disorder.

In mania we often see an exceedingly high level of SE in parallel with a highly exaggerated self-esteem that can peak even to the level of the delusion of grandeur. In depression the situation turns into its opposite – the level of SE may be extremely low and so is the self-esteem.

Psychological and Physiological Components of SE

Almost all of the above mentioned cases were somehow associated with the evaluative aspects of SE. Still, there is another part of SE in existence that is mostly linked with the organism's physiological processes.

Before we switch to the description of these processes it is essential to emphasize a fundamental divergence between the psychological and the physiological components.

The psychological (evaluative) component is always associated with an object, subject, or event and takes into consideration both the personal significance and

the psychological impact (in part – positive or negative) upon a person. Both foreground and background are of importance here. In individual's internal experience (sensation) energy increase or decrease is closely associated with the a.m. parameters.

Dissimilarly, the physiological component has not to be necessarily associated with a certain foreground-background combination.

In this case we feel a sensation of energy inflow or energy drop without associating it with a specific object, subject, event. Moreover, it is perceived as being independent of any external triggers and just evokes a sensation of having a certain ability (or lack of it) in the most general sense.

However, it does not exclude a possible association between the both components. It is easy to imagine how a certain psychological component that is based on the evaluation of a specific external (or imaginative internal) trigger can affect physiological state. It can, for example, lead to activation of the ANS and the flow increase of certain hormones.

In an antithetical case, activation or deprivation of the certain physiological systems can provoke psychological responses that may, in turn, include evaluative components.

SE and the Motivator of Energy Gain and Preservation

We can recognize likewise a close relation between SE and various basic motivators.

Let's examine an interaction between *the motivator of energy gain and preservation* and the SE level.

In our previously mentioned example with an exhausted traveler lost in a desert – an evaluation that there is a certain availability of a potential energy source activates a powerful motivator of energy gain and preservation. The traveler's brain processed the information that came through the body senses and estimated that food and water are not far away and thus easily available. Furthermore, the brain estimated that it is worth to waste some of the remained reserves of energy to get a far greater amount of energy instead. The danger pending is that these reserves may be wasted in vain and the dearly desired food turns into *fata morgana*. This could create a situation where the last body resources do not suffice to provide a stable basic functioning of the organism with the potentially fatal results.

This case demonstrates the importance of a background for the decision making. If the food resource would be at a much greater distance from the traveler, the decision could have been fallen rather differently.

It is worth mentioning though that evaluation criteria that finally produce a decision, are not of universal but of strictly individual nature and associated with the peculiarities of the individual's psychological apparatus. Too big a distance for someone may be fairly acceptable for somebody else. As the evaluation criteria are

not objective and are based on estimation of probability, the resulting decision may be erroneous. In cognitive psychology such mistakes are named attribution errors. Though seldom fatal, these mistakes can have rather negative impact on our life. So, a driver can be involved into a car accident as a result of a wrong evaluation under the alcohol influence of a road traffic situation. Alcohol intoxication can lead to an increase of the driver's SE and thus to overestimation of his/her abilities adversely influencing his/her driving style.

On the other hand, a sensation of energy increase (e.g., a boost of SE) will most probably lead to lessening of influence of the energy gain motivator. So, for example, an unexpected positive news can lead to a temporal discontinuation of feeling of hunger in a previously hungry individual.

As expected, this works also the other way round – getting a bad news can lead not only to a sensation of lack of the inner energy but also to appetite increase, e.g., increase in motivation to gain more energy. That might be one of the reasons why people dissatisfied with their lives often overeat. That said, one should consider that bad news can potentially activate also *the motivator of danger prevention*, that could lead then to decrease in appetite (one of the brain's tricks to be fully focused on the threatening object).

There are also situations where we have to distinguish between the motivators of energy gain and energy preservation. In that case, drop in SE can lead easier to the pattern of energy conservation than that of energy gain (as, for example, in the elderly).

We will attempt here to describe the motivator of energy gain and preservation in some more detail.

Any interaction between various parts of matter in the universe implies energy exchange. Living matter is no different in this regard. No living organism can survive without inflow of energy. Each of its activity (as a whole and as of each of its parts) can be described in terms of energy input and output. In a course of evolution, along with the development and differentiation of various species of living creatures it proved necessary creating subsystems that would be responsible for energy gain and utilization, even at the level of the one cell organisms (mitochondria, Golgi apparatus etc.). At the level of the multi-cell organisms, particularly the more complex ones, there emerged multifaceted and highly specific behavioral patterns for the purpose of gaining and utilization of energy.

The driving force that promotes that kind of behavior we describe as the *basic motivator for energy gain and conservation*.

This motivator combines both physiological and psychological processes and is their major coordinator. Without this motivator, any goal-oriented activity associated with energy exchange is unthinkable. This motivator is the main guarantor for the organism to continue its existence. Its activation leads to the increase of the energy that is available for the organism, its weakening – decrease in this energy. It

will predetermine to a great extent person's behavior, especially on the activity vs. passivity axis.

It should be remarked also that any organism is predisposed to preserve its energy balance, e.g., dynamically maintain supply and utilization of energy in the certain boundaries. Crossing these boundaries signifies functional disturbance of the whole organism.

In a normative case, one can expect that energy overflow will necessarily activate mechanisms that are directed to reduce the energy available to the organism.

It can be achieved by one of the following:

1. Discontinuation of the energy supply
2. Accelerating body metabolism
3. Use of the behavioral patterns directed towards the increased energy dissipation: psychomotoric excitement (as a means to «burn down» the excessive energy), searching for social stimuli reducing the amount of SE, use of intro-psychic mechanisms – cognitive and emotional manipulation, reframing
4. Environmental manipulation to reduce SE
5. Use of pharmacological remedies reducing appetite and/or accelerating body metabolism
6. Diseases that reduce energy inflow and/or increase energy utilization by reducing appetite and/or accelerating metabolism, and/or promoting behavioral patterns directed towards energy waste

In case of the combination of the negative emotion with the high SE we may expect the following (it should be mentioned beforehand that autonomic and heteronomic types of organism would apply different means):

For autonomic type:

1. Auto-aggression
2. Intrapsychic manipulation – raising positive intrapsychic images, situations, especially real experiences, escape into the past
3. Pharmacologic substances incl. drugs (CNS depressants)
4. Environmental manipulation to reduce SE and/or to switch to positive emotion (valence reversal)

For heteronomic type

1. Use of others for changing emotion, sharing, psychotherapy, prayer, etc.
2. The rest – as in autonomic type

The event of the energy overflow may occur on both physiological and psychological level.

Physiological fundamentals of the energy overflow include, for example, young age. We all remember (and if not, can be reminded of it by observing small children) that childhood is associated with an overflow of energy (that we usually observe through the behavioral mechanisms of getting rid of it – enhanced body activity). And, indeed, at this age, we see acceleration of the body metabolism, fairly active

body movement (even if a child is not hyperactive), a child is involved in playing games where a lot of movement is involved. As for the psychological equivalents of high energy level we witness much more expression of JOY and RAGE than we are used to see in an adult (in an adult person, the same level of emotional expressions is usually regarded as inadequate and suspicious for some mental or somatic disturbance).

SE and Its Correlations with Temperament, Attitudes, Social Group's Influence

In an adult similar (but usually more moderate) emotional expressions are associated with such kinds of temperament as choleric or sanguine types. These persons are typically characterized by an active life style, they are socially active, engaged simultaneously in a number of different fields, and usually possess active attitudes towards themselves, others, and the world.

As mentioned above, in some cases, a heightened behavioral activity can even indicate some pathology that could be of somatic or mental origin, or a combination of both. So for example, hyperactivity of a thyroid gland can lead the one involved to feel a vast increase in a sensation of inner energy. Exposure to stress can evoke similar sensations (for example someone involved into a car accident may feel an immense inflow of energy, though having a dangerous bleeding with real energy (RE) reserves dropping speedily).

Certain mental states (like mania, for example) can also associate with increased inner energy sensation resulting in unusual behavioral activity.

Drop in SE initiates attempts to increase it again. This can be achieved by a number of different means:

1. Ingesting food
2. Searching for social stimuli that are expected to increase SE
3. Manipulation of the environment
4. Use of compensating medication and psychotropic substances (psychostimulants)
5. Use of intro-psyche mechanisms – cognitive and emotional manipulation
6. Use of physical activity or passivity (resting)

In case of a persistently low SE we might expect in a long run more passive attitudes towards self, others, world. Behavior might use more of the preformed guidelines, tendency for more conservative solutions, and more stereotypes in behavior. We might see also less seeking for novelty, avoidance of entering new complex situations. Internalized objects will be probably less numerous and more schematic, less elaborated. Adaptation will of course largely depend on such personal qualities as IQ, EQ, quality of social perception, etc.

SE can be influenced both through internal as well as through external sources (through the sense organs). In social animals (like humans) it can be influenced through social influence. SE is associated with basic motivators, with various types

of attitudes (including self-referring attitudes like self-esteem), it can be utilized both for adaptive and non-adaptive (in pathological case) goals. For example, intrapsychic resistance is an extreme consumer of SE.

Again, in a human, self-esteem can be traced in association with the corresponding Reference Groups (RGs – groups that have a profound influence upon an individual – by means of social influence). Self-esteem in these cases may be seen as a direct function of the (mostly imaginative) role the most significant RG ascribes to an individual. Thus, the individual's SE will be necessarily linked to his/her most significant RG. SE will then vary with the imagined role changes in the RG, but will be also a function of a specific RG (with RGs having empathetic (raising individual's SE and self-esteem) as also pathogenic (reducing his/her SE and self-esteem) qualities).

SE and Mental Pathology

Association of various mental pathological states with SE may go in various directions. SE can be pathologically increased or decreased, it can be also utilized in a pathological way. For example, in PTSD brain activates the algorithm of response to the eminent danger though this danger existed in the past only and is not relevant at present. Besides, the attitudes change in the direction of axiomatic relational attitudes towards self that are not being checked against the reality. In phobia self-conception remains untouched, avoidant behavior occurs as an adaptation algorithm towards the threatening object or situation. A highly traumatic event can lead to dissociation which is probably a brain mechanism that isolates (avoids) a traumatic internalized object in a manner that is similar to avoidance of the real threatening objects or situations in phobia. Obviously, brain can handle only internal representations and cannot distinguish between a real object and its internal representation as all representations are lastly constructed internally using inputs from the sense organs.

In pathological affective states (depression and mania) one can observe the extreme reactions of the organism to the SE changes.

These Mood Disorders affect seemingly the basic brain mechanism responsible for the endogenous regulation and sensation of SE within the consciousness.

In mania, we deal with an extreme increase in SE. Self-concept and decision algorithms stay unchanged but as a result of kaleidoscopically fast change of scenes their careful checking gets lost, cognitive elaboration gets simply overwhelmed. The main motivation is to get rid of the excessive energy – thus less sleep, more psychomotor activity. High self-esteem is another marker of mania – a direct consequence of a combination of the involved emotional subunits (JOY, RAGE) and high SE.

In depression we are typically confronted with the inverse picture – SE is pathologically low. There is no change in self-concept, low SE does probably not allow highly differentiated thinking. The decision algorithms are emotionally

colored (as in mania by the way) and do not allow alternatives associated with the emotion of the opposite valence.

Automatic thinking in depression is probably a result of the low SE: a problem is correctly formulated, there is an attempt to solve it but there is not enough "perceived" energy (namely, SE) to seek for alternative solutions.

Atypical depression is actually more typical than «typical» depression in energetic terms – gain and preservation of energy. Opposed to that, «typical» depression is probably being under a combined influence of two basic motivators: energy preservation and threat avoidance. Decline in self-esteem is probably more common for depression with the pronounced drop in SE, low energy potential does not allow an individual to contribute a lot to his RG and thus his/her significance as a valued group member decreases. Suicidal ideas are expected to emerge more commonly with relative raise in SE enabling future plans while the «future» still being seen through the depressive prism – hopeless and full of sorrow.

ГЛАВА 10.4.

ШИЗОФРЕНИЯ И ЭПИЛЕПСИЯ – ЕДИНСТВО ПРОТИВОПОЛОЖНОСТЕЙ

А.С. Аведисова

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава РФ
ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ
Москва, Россия

Связь между шизофренией и эпилепсией – основными психоневрологическими заболеваниями, открывает для истории «болезней мозга» проблему междисциплинарных заимствований, влияний и механизмов. Ассоциация между эпилепсией и помешательством была признана еще с древних времен. Однако на систематической основе эта связь начала исследоваться только в XIX веке. В трактатах Esquirol, Morel, Farlet и других ученых подчеркивалась тесная связь между эпилепсией и безумием, тем самым предполагая, что психопатологические явления можно рассматривать как «эквивалент эпилептической активности». Эта концепция была проиллюстрирована терминологией той эпохи, а именно «Epilepsie larvee», при которой психотические проявления наблюдаются у пациента с эпилепсией.

Проблема сочетания двух основных психоневрологических заболеваний вызывала интерес психиатров и неврологов в течение многих лет, практически со времени выделения dementia praecox в качестве самостоятельной нозологии. Истории выделения эпилепсии тогда насчитывала уже более двух десятков веков. Принятое в то время категориальное мышление, используя привычное дихотомическое деление в вопросах о предполагаемой этиологии психоневрологических расстройств (эндогенные или экзогенные, генетические или средовые, соматогенные или психогенные и т.д.), со свойственным ему упрощением и схематизацией процесса, разбила исследователей на две группы при ответе на вопрос – возможно ли совместное появление шизофрении и эпилепсии у одного больного? Если учесть тот факт, что многие участники этого обсуждения были специалистами, как в неврологии, так и психиатрии, а некоторые являлись руководителями обеих кафедр, можно предположить, что эти споры были далеки от отстаивания ведомственных интересов.

Представление о биологическом антагонизме шизофрении и эпилепсии основывалось на множестве наблюдений и исследований. Концепция антагонизма этих заболеваний была положена в основу терапевтического подхода Wagner-Jauregg, предложившего в 1917 г. лечить психическое заболевание пу-

тем фармакоактивации другого расстройства (терапия прогрессивного паралича малярией). В 1930 г. Meduna применил эту теорию к пациентам со «слабоумием», указав, что провокация эпилептических приступов инъекциями камфоры, приводит к уменьшению психотических расстройств. Обсуждение этой гипотезы проходило 23 января 1934 г. в психиатрической больнице Будапешта, где был продемонстрирован клинический случай «исцеления» пациента с мутизмом, кататонией и негативизмом повторными инъекциями камфоры, в результате которых после пятой инъекции больной встал с кровати и начал говорить в первый раз за четыре года. Достаточно отметить, что судорожная терапия была введена в психиатрию для лечения психозов на основе этого предполагаемого антагонизма. Исследования И.П. Павлова (1949) показали, что эпилепсии свойственен сильный тип ВНД, а шизофрении – слабый. При этих заболеваниях была выявлена диаметрально противоположная реактивность глии (Стаценко Н.П. и др., 1970), противоположность ЭЭГ-характеристик (Стрелюхин А.К. и др., 1957). Отмечено, что постинсультный эпипароксизм приводит к биохимическим и гуморальным изменениям, которые противодействуют шизофрении (Груле Г. и др., 1967). О биологическом антагонизме этих заболеваний в представлении ученых свидетельствует и тот факт, что диагностические критерии эпилепсии, изложенные в классификационных системах (МКБ, DSM) все время расширяются, тогда как шизофрении – сужаются, отражая высокую распространенность симптомов, ранее считавшихся свойственными только шизофрении, при других заболеваниях, в том числе эпилепсии. Как писал G. Huber (2003): «Нет ни одного симптома или синдрома шизофрении, который бы не встречался у больных эпилепсией, но в обратном направлении это правило не работает».

Важным аргументом в пользу биологического антагонизма шизофрении и эпилепсии являлось выявленное Н. Landolt (1953) обратное соотношение между появлением психотических симптомов и ЭЭГ-аномалией у пациентов с эпилепсией. Он назвал этот феномен «принудительная нормализация» («Forced normalization»), при котором манифестация психотических симптомов у пациентов с эпилепсией приводит к улучшению ЭЭГ-характеристик. Сходную закономерность на фоне лекарственной терапии наблюдал R. Restak (1995), подчеркнув, что нормализация или снижение судорожной активности при применении антиконвульсантов ведет к преципитации шизофреноподобных эпилептических психозов. Обобщая проведенные на эту тему исследования, D. Blumer и соавт. (1998) высказали предположение, что «шизофреноподобные психозы при эпилепсии могут быть ятрогенной природы и вызываться способностью современных лекарственных препаратов контролировать судороги».

Противоположная точка зрения при концептуализации этиологических причин шизофрении и эпилепсии высказывалась другими авторами, указы-

вающими на возможность совместного появления шизофрении и эпилепсии у одного больного. Синергизм шизофрении и эпилепсии отражался в терминах «эпилептическая шизофрения», «психотическая эпилепсия», «эпилептическое шизофреническое расстройство», принятых в то время. «Так как при dementia praecox наблюдаются эпилептиформные судороги, такое страдание может принять форму эпилепсии...» – писали Е. Краепелин и Е. Bleuler. Они предполагали, что шизофрения и эпилепсия могут иметь общие звенья патогенеза, локализованные в срединной височной области головного мозга. На феноменологическое сходство хронического психоза при эпилепсии и шизофрении указывали многие авторы. Ряд известных отечественных психиатров придерживались этой же точки зрения (Рохлин Л.Л., 1969; Пятницкая И.Н., 1975). В.Н. Фаворина (1968) отмечала, что в отдаленные периоды течения эпилепсии обнаруживается сходство ее клиники с тяжелыми конечными состояниями при шизофрении. Такой подход соответствовал теоретическому представлению А.В. Снежневского (1983) о прослеживаемой тенденции к эквивалентности при прогрессировании психоневрологических заболеваний – патогенетическому нивелированию влияния этиологического фактора на заключительный этап клинической картины заболевания. Э.Я. Штенберг (1978) указывал, что верификация расширения мозговых желудочков и когнитивных расстройств у больных шизофренией характерны для органического поражения мозга, в т.ч. эпилепсии.

Компромиссной точкой зрения на возможность существования шизофрении и эпилепсии у одного больного явилось представление о существовании краевой, атипичной или «гибридной» шизофрении (Тиганов А.С., 1999), при которой наследственно повторяющиеся симптомокомплексы, не сводимые к сочетанию двух патологий и располагаемые в классификационном пространстве «между» традиционными формами болезней, имеют вид «промежуточных», переходных вариантов. При этом шизофреноподобная и эпилептиформная симптоматика являются результатом некоего полисиндромного наследственного страдания, более грубого генетического и тканевого порока, нежели в случаях с относительно простой, мономорфной психической патологией.

Дальнейшее изучение слияния двух патологических начал, вступающих в тесное единство между собой, шло различными путями в психиатрической и неврологических клиниках – как анализ эпилептиформных расстройств при шизофрении – шизоэпилепсия (Мецов и др., 1986), и шизофреноподобных психозов при эпилепсии – эпишизофрения (Болдырев А.И., 1971), отражая различные представления авторов о влиянии последовательности появления этих заболеваний на особенности их взаимодействия и взаимовлияния. Психиатрия и неврология «расколов» клиническую практику развивались своими путями в двух дисциплинарных плоскостях, маргинализируя пробле-

му связи шизофрении и эпилепсии и сопровождая ее терминологическими и междисциплинарными барьерами.

К началу XX века многие авторы пришли к выводу об отсутствии достаточных оснований для выделения самостоятельной нозологической единицы, при которой имеет место сочетание двух эндогенных болезней – шизофрении и эпилепсии (Гейер Т.А., 1929; Лобова Л.П., 1940). Речь в таких случаях, по их мнению, шла или о случайном совмещении разных болезней и предрасположений, частых самих по себе и провоцирующих и усиливающих друг друга, или о несовершенстве классификации, которая из непрерывного ряда расстройств выхватывает отдельные звенья, типизирует их и ставит в основу систематики, расчленяя естественный континуум на совокупность дискретных, не связанных между собой единиц патологии.

В работах 1970–2000 гг., посвященных связи шизофрении и эпилепсии, можно выделить три основных направления. Первое из них – оценка распространенности шизофреноподобных психозов у пациентов с эпилепсией с выделением их клинических особенностей. Второе – исследование шизофрении, протекающей на органически измененной почве. Третье – выявление патогенетических механизмов, универсальных для возникновения эпилепсии и пароксизмальных состояний при шизофрении, на основе реализации концепций пароксизмального мозга или модели амигдаларного киндинга.

В рамках первого направления проведено огромное число исследований, свидетельствующих о частоте развития психозов у пациентов с эпилепсией в несколько раз превышающей частоту их возникновения в общей популяции (1–2%). Чрезвычайно высокий разброс полученных данных (приведенных ниже) связан с различными критериями включения в группу шизофреноподобных психозов при эпилепсии («schizophrenia-like psychosis of the epilepsy» или SLPE), например, включение хронических бредовых состояний в эту группу, с различием применяемых оценочных инструментов, но чаще всего – с отсутствием единой психиатрической экспертизы.

Частота «неклассифицируемых» психозов варьирует от 7% до 25% у пациентов со сложными парциальными судорогами (Gibbs F.A. et al., 1952; Matsuura M. et al., 2003) и от 2,4% до 9,4% – при сложных парциальных и генерализованных судорогах, предполагая, что смешанные судороги ослабляют силу ассоциации (Bruens J.H., 1971). Отмечена высокая корреляция между височной и лобной эпилепсией и шизофреноподобными психозами (Adachi N. et al., 2000), большая вероятность развития хронических интериктальных психозов у пациентов с рекуррентным постиктальным психозом – «бимодальный» психоз (Cascella N.G. et al., 2009).

В зависимости от используемых оценочных инструментов распространенность шизофреноподобных психозов при сложных парциальных и генерализованных судорогах варьировала от 0,8% до 70% при применении неструкту-

рированные клинического интервью (Slater E. et al., 1963), 9,25% – в случаях парциальной эпилепсии при применении критериев DSM-III (Mendez M.F. et al., 1993) и 50% – у пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией при применении критериев Present State Examination (Perez M.M. et al., 1980). При использовании операциональных критериев для психотических расстройств (Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness) распространенность шизофреноподобных психозов при парциальной и генерализованной эпилепсии составляла от 9% до 52% (Matsuura M. et al., 2004). Было отмечено, что распространенность психозов у пациентов с височной эпилепсией выше (19%), чем в случаях первичной генерализованной эпилепсии (10%) (Lindsay J. et al., 1979). При этом частота возникновения шизофреноподобных психозов строго коррелировала с длительностью течения эпилепсии, а также с возрастом ее начала (Adachi N. et al., 2002).

Одно из исследований показало высокую ассоциацию психотических состояний с эпилепсией по сравнению с соматическими заболеваниями. Авторы (Srefansson S.B. et al., 1998), используя метод случай-контроль, изучили пациентов с эпилепсией, получающих пособие по инвалидности, в сравнении с лицами, страдающими соматическими заболеваниями, приводящими к потере трудоспособности. Результаты показали повышение в 3 раза частоты возникновения психозов у мужчин в основной группе по сравнению с контрольной (6,2% и 2,3%, соответственно). Объяснением этого факта являлось, по мнению G. Gudmundsson (1966), тесная связь эпилепсии и шизофрении, а также, возможно, виктимность пациентов с шизофренией, допускающих опрометчивые поступки или совершающих провокационные действия, которые приводят к несчастным случаям, травмам и т.д. Популяционные когортные исследования, которые исключают субъектов с психиатрическим анамнезом до появления эпилепсии, минимизируют этот искажающий результаты фактор.

Если уровень психозов, главным образом шизофреноподобных, при эпилепсии намного превышал популяционные показатели, то противоположная ситуация оставалась менее ясной. Несколько исследований тех лет были посвящены ответу на вопрос, является ли шизофрения фактором риска развития эпилепсии. Одно из таких исследований показало, что распространенность эпилепсии и острых симптоматических судорог у леченых пациентов с диагнозом шизофрении и параноидных расстройств по DSM-III-R (n = 460, средний возраст 41,9, диапазон 17–79) статистически значимо не увеличена по сравнению с общей популяцией (Gelisse P. et al., 1999). Однако в другом 28-летнем катамнестическом исследовании (Mäkikyrö T. et al., 1998) выявлена строгая ассоциация шизофрении и эпилептических пароксизмов (OR = 11,1; 95% ДИ = 4,0 — 31,6). Ограниченность данных и методологические сложности проведения этих исследований до последних лет оставляли открытым этот вопрос.

В эти же годы было проведено множество исследований, посвященных систематике и дифференциальной диагностике шизофреноподобных психозов при эпилепсии в сравнении с шизофренией. Обобщение работ тех лет, вытекающих из результатов поиска дифференциально-диагностических критериев, показало, что шизофреноподобные психозы при эпилепсии представляют собой гетерогенную группу, позитивные симптомы которых не отличаются от тех, которые наблюдаются при шизофрении без эпилепсии. По данным зарубежных исследователей, трудно различить психотические состояния при эпилепсии и шизофрении и на основе клинических особенностей и при учете данных семейного анамнеза и других факторов риска и на основе наблюдающихся при длительном течении заболеваний изменений личности (Gascella N.G. et al., 2009). Несколько иную позицию высказывают отечественные психиатры (Усюкина М.В. и др., 2009; Калинин В.В., 2008), которые, указывая на эндоформный характер психопатологических расстройств при эпилепсии, подчеркивали, что феноменологическое сходство внешних проявлений двух заболеваний не позволяет отождествлять их, особенно принимая во внимание принципиальные отличия в характере изменений личности и методах эффективной терапии.

Второе направление исследований – изучение шизофрении (в основном детской и подростковой), протекающей на органически измененной почве, приобрело особый интерес и практическое значение в связи с повышенной судорожной готовностью и большой частотой эпилептиформных проявлений у детей. По данным детских психиатров, в анамнезе больных детской шизофренией часто встречаются указания на различные антенатальные и перинатальные вредности. Многие авторы (Сюсюкало О.Д., 1963; Сухарева Г.Е., 1955; Петрухин А.С., 2000; Киссин М.Я., 2011) допускали видоизменяющее влияние на клинику и течение шизофрении органически измененной почвы, связанной в детском и подростковом возрасте с ранней церебральной недостаточностью, со ступенчатым процессом созревания мозга, с периодом активного воздействия гормонов на нейрональные мембраны. Одним из проявлений органически измененной почвы являлись судорожные припадки и их эквиваленты. В работе М.Ш. Вроно и А.Л. Левиной (Вроно М.Ш. и др., 1984) в одном из дошкольных психиатрических отделений было отобрано 25 детей, у которых шизофреническая и шизофреноподобная симптоматика сочеталась с различными судорожными проявлениями, которые были обусловлены остаточными явлениями раннего органического поражения головного мозга. Эпилептиформный синдром у таких детей проявлялся чрезвычайно стойко, а у их родственников (преимущественно первой степени родства) отмечались личностные особенности эпилептоидного круга или малые эпилептические признаки (энурез, заикание, мигрень).

В иностранной литературе 1960-х годов резидуально-органическая сим-

птоматика у детей с шизофренией отождествлялась с понятиями «минимальной мозговой дисфункции» (в США) или с «минимальной церебральной дисфункцией» (в Великобритании), подчеркивающих в отличие от сложившейся в то время психологической модели (Zigler E., 1967), роль поражения мозга в этиологии психотической симптоматики, и подразумевающих или асинхронно созревания отдельных структур головного мозга, или функциональный, или органический генез (Лубовский В.И., 2003; Levy H.V., 1967).

В более широком контексте исследования в рамках второго направления привели к поиску экзогенно-органических факторов, воздействующих на определенные структуры головного мозга («патологически измененная почва», «органическая микросимптоматика»), и запускающие шизофреноподобную картину заболевания (Гусев Е.И. и др., 2009). В таких случаях речь шла, по мнению G.Huber (2004), о симптоматических формах шизофрении. У таких пациентов были обнаружены спайки и медленноволновая активность в височных долях, патологически измененная ЭЭГ в виде пароксизмальной дизритмии, нарушения функционального характера в области среднего мозга и ствола, признаки дезинтеграции коры головного мозга, феномен гипофронтальности, разряды гиперсинхронных медленных волн и т.д. (Березовская М.А. и др., 2011; Смирнов В.К., 1970; Менделевич Д.М., 1980).

Третье «концептуальное» направление, нацеленное на формирование гипотез, объясняющих биологическую сущность связи шизофрении и эпилепсии, представляет собой теоретический фундамент, на основе которого определяются практическая направленность, социальная значимость, ближайшие и отдаленные перспективы развития психоневрологии как науки. Речь идет о концепциях пароксизмального мозга и амигдалярного киндлинга.

Реализация нейрофизиологических патогенетических механизмов пароксизмальности как универсального феномена позволила А.М. Вейну (1991) и В.А. Карлову (1991) раскрыть общие механизмы приступов церебрального генеза эпилептического и неэпилептического происхождения. Было обнаружено наличие универсального нейрофизиологического паттерна – повышенная общая мощность спонтанной ЭЭГ, антисимметричное преобладание мощности θ -диапазона в правом полушарии, повышение амплитуды общей волны негативного ожидания, свидетельствующие о дисбалансе активационных систем, способствующих персистированию возбуждения кортикальных нейронов и «готовности» мозга к развитию пароксизмальных состояний.

Действительно, термин пароксизм встречается во многих описаниях шизофрении: «уже виденное», «никогда не виденное», «уже пережитое» — кратковременные пароксизмальные состояния; пароксизмальные сенестопатии по И.Р. Эглитису; пароксизмальный обрыв хода мыслей – шперрунг; острый пароксизм чувственного бреда; острый пароксизм галлюцинаторно-параноидного ипохондрического синдрома и др. Г.О. Чиковани (1997), изучая пробле-

му пароксизмальности при шизофрении, выделил пароксизмальноподобные состояния, в том числе протекающие по типу сенестопатий и деперсонализационных расстройств, идеаторных нарушений, истинных галлюцинаций, синдрома Кандинского – Клерамбо, особенностями которых являлись нарушения зрительной функции, придающие экзогенную окраску психозу (преобладание истинных зрительных галлюцинаций в вечернее и ночное время, функциональный характер вербальных галлюцинаций), а также образность переживаний, их наглядность, яркость и выразительность, значительное участие в их оформлении элемента воображения.

Другой концепцией, рассматривающей церебральный генез эпилептических механизмов в развитии психических расстройств, является модель амигдаларного киндлинга (Goddard G.V. et al., 1969), патогенетическое значение которой обсуждалось при таких состояниях, как шизофреноподобные психозы, биполярное расстройство, абстинентный синдром, посттравматическое стрессовое и паническое расстройство. Развитие пароксизмальных проявлений как следствие длительных, строго периодичных, подпороговых, неспецифических раздражений мозговых структур, которые, в конце концов, приводят к снижению судорожного порога и запуску саморазвивающейся в дальнейшем пароксизмальной активности связывалось с изменениями чувствительности постсинаптических D-рецепторов, оборота GABA и аспартата, глутамата. Эта гипотеза объясняла положительную корреляцию между длительностью эпилепсии, ранним возникновением судорог и началом психоза, возникновение которого также как электростимуляционных судорог опосредовано увеличением дофаминергического функционирования (Kalynchuk L.E., 2000; Ma Jingyi et al., 2004).

Проблема связи шизофрении и эпилепсии не стала менее актуальной и в последние годы. Уже на новом уровне знаний и развития медицинских технологий работы, посвященные этому вопросу, отличает масштабность, мультидисциплинарность и максимальная формализованность. Эпидемиологические, нейропсихологические, нейроанатомические, нейрофизиологические, генетические и молекулярные исследования вновь направили вектор на поиск и установление причинно-следственных связей между двумя заболеваниями, обнаруживая более «глубокие» и тесные ассоциации.

Группа учёных (Yu-Tzu Chang, Pei-Chun Chen et al., 2011) из Тайваньского медицинского университета провела анализ базы данных Национального центра медицинского страхования медицинской статистики за 1998–2008 годы и выбрали из неё 5195 больных шизофренией (в сравнении с 20776 пациентами без шизофрении) и 11527 пациентов с эпилепсией (в сравнении с 46032 лицами без эпилепсии). Результаты исследования выявили двустороннюю связь между этими заболеваниями, возможно, возникающую, по мнению авторов, из «общей восприимчивости». Так, частота встречаемости эпилептических

судорог при шизофрении достигала 7 человек на тысячу (контроль – 1 человек из тысячи), а шизофреноподобных психозов при эпилепсии – 3,53 против 0,46 человека на тысячу. Были отмечены некоторые гендерные особенности: у женщин, страдающих шизофренией, вероятность развития эпилепсии была выше, тогда как у мужчин, страдающих эпилепсией, чаще в последующем возникала шизофрения. Наличие связи между шизофренией и эпилепсией было показано на основе данных другого эпидемиологического исследования, включающего 6604 лиц с шизофренией и 17747 лиц с эпилепсией (Wotton C.J. et al., 2012). Сходные двусторонние связи между эпилепсией и шизофренией получены в результате систематического обзора и мета-анализа (Clancy M.J. et al., 2014) 215 статей, данные которых показали высокий уровень распространенности коморбидных эпилепсии психозов, достигающий 6%, а при височной эпилепсии – 7%. При этом, как отмечено в исследовании M. Matsuura (2004), различия в симптоматологии между эпилептическими психозами и шизофренией носят скорее количественный, нежели качественный характер. Противоречивые данные касаются ассоциации формы эпилепсии и частоты развития психозов. В некоторых исследованиях показана большая частота возникновения психоза при височной эпилепсии (Sachdev P., 1998), тогда как в других – такие ассоциации не подтверждены (Qin P. et al., 2005).

Оценка вклада психоза в когнитивный паттерн проводилась в исследовании нейропсихологического функционирования 26 пациентов с шизофренией и 12 – с шизофреноподобными психозами при эпилепсии в сравнении с 38 здоровыми волонтерами и 12 пациентами с эпилепсией без психоза (Nathaniel-James D.A. et al., 2004) с использованием National Adult Reading Test, Raven's Progressive Matrices и California Verbal Learning. Результаты работы подтвердили мнение, что когнитивные функционирование при шизофрении характеризуется снижением памяти и исполнительных функций. Профиль когнитивных нарушений при шизофреноподобных психозах в рамках эпилепсии оказался подобен наблюдаемому при шизофрении, но менее выраженным, что, по мнению авторов, находится в противоречии с концепцией о нозологической самостоятельности шизофреноподобных психозов при эпилепсии. Скорее всего, как указано в статье, это доказывает, что эпилепсия является фактором риска развития относительно доброкачественных форм шизофрении.

Высокая распространенность шизофреноподобных психозов при эпилепсии предполагает не только совместные механизмы реализации эпилепсии и психозов, но и совместные субстраты. J.R. Stevens (1986) сообщил о широкой распространенности при эпилепсии и психозах патологических изменениях в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, паллидуме и в мозжечке. Височная доля в представлении большинства исследователей играет важную роль в медиации связи психозов и эпилепсии с шизофреноподобной симптоматикой (Bruton C.J. et al., 1994; Barr W.B. et al., 1997).

Две гипотезы формирования общего биологического субстрата при шизофрении и эпилепсии предложены на основании проведенных исследований. Они предполагают наличие аномалии нейроразвития головного мозга, клинически проявляющейся гетерогенным расстройством, к числу которых наряду с когнитивным снижением, расстройствами развития и коммуникации, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, специфическими расстройствами обучения и моторных навыков относят шизофрению, биполярное расстройство, ДЦП и эпилепсию. При этом категориальность клинического диагноза определяется паттерном и тяжестью нарушений головного мозга в результате базовой мозговой дисфункции и модифицирующих воздействий.

Первая гипотеза предполагает общим фактором аномалию нейроразвития головного мозга, ведущую к корковой дисплазии. Нейропатологические исследования височной эпилепсии (Babb T.L. et al., 1986), выявив потерю и признаки склероза клеток гиппокампа у примерно двух третей таких пациентов, отметили высокую частоту сопутствующих чужеродных тканевых поражений, в частности глиом, гамартом и дистопий, что свидетельствует о дефектном нейроэмбриогенезе. Сходные структурные аномалии нейроразвития, как предполагают, лежат в основе шизофрении – кортикальное недоразвитие (Weinberger D.R. et al., 1995), дезорганизация пирамидального слоя клеток, нарушения миграции нейронов в гиппокампе и синаптическая реорганизация (Akbarian S. et al., 1993), которые являются следствием либо генетических «поломок», либо пренатального, перинатального или раннего развития инсульта. Доказательства того, что шизофреноподобный психоз чаще развивается у больных эпилепсией, имеющих аномалии головного мозга, согласуется с этим предположением. Различный возраст начала эпилепсии и психоза связывается в таком случае с различными функциональными последствиями церебральной патологии в зависимости от стадии развития нервной системы. При этом эпилептическая активность может усугубить лежащий в основе дистгенезис, «заводя» развитие психоза.

Вторая гипотеза предполагает диффузное повреждение головного мозга, лежащее в основе, как эпилепсии, так и психоза. В частности, показаны признаки синаптической регенерации, которая широко распространена и неотличима от патологии при шизофрении (Stevens J.R., 1990). Эти данные указывают, что шизофреноподобный психоз при эпилепсии может быть связан с дегенеративными или регенеративными изменениями в мозге. В этой связи выделяются расстройства нейрональной миграции (Neuronal migration disorders) – группа врожденных структурных аномалий развития головного мозга, которые являются результатом атипичности развития ЦНС или генетического дефекта, к числу которых относят шизофрению и эпилепсию (Heiko J. et al., 2004). Предполагается, что во время раннего развития мозга «рождение» и

движение нейронов к определенным областям головного мозга осуществляется под чрезвычайно пристальным контролем, зависящим от экспрессии различных экологических и генетических факторов. Дефектные миграции нейронов приводят к возникновению широкого спектра клинических синдромов и наиболее «пораженные» пациенты могут сочетать несколько патологических состояний, например шизофрению и эпилепсию.

В одном из генеалогических исследований с целью выявления семейной «уязвимости» к шизофрении и эпилепсии были проанализированы истории болезней родителей и их детей, родившихся в Хельсинки между 1947 и 1990 гг. (выборка составила 9653 семей и 23404 их детей) (Clarke M.C. et al., 2012). Лица, страдающие эпилепсией, имели увеличение в 5,5 раз риска развития психотических расстройств, почти 8,5-кратное повышение риска развития шизофрении и 6,3-кратное – биполярного расстройства. Выявлена тесная ассоциация между эпилепсией и психозом в семьях. Дети, родители которых страдали эпилепсией, выявили 2-кратное увеличение риска развития психоза по сравнению с лицами, у которых такая история отсутствовала. Дети, у которых родители имели психоз, обнаружили 2,7-кратное увеличение риска развития генерализованной эпилепсии по сравнению с теми, родители которых не имели анамнеза психоза. Ретроспективный анализ показал, что эти ассоциации не были вызваны коморбидностью эпилепсии и психоза у родителей, что подтверждает, по мнению авторов, наличие «перекрытия» этиологических, возможно генетических, факторов между эпилепсией и шизофренией.

Специфические варианты структуры генома описаны как предрасположенность к развитию шизофрении, эпилепсии и других расстройств нейроразвития. Лица, с такими вариантами генома могут страдать и шизофренией и эпилепсией, некоторые имеют только шизофрению или эпилепсию, а у третьих эта патология отсутствует. Это означает, что речь в данном случае не идет о простом «токсичном» эффекте эпилептических припадков на центральную нервную систему, а скорее о том, что один или более генов, функция которых структурно нарушена, играет (играют) роль в патогенезе как эпилепсии, так и психоза. Такой плеоморфизм психоневрологической патологии, при котором состояние индивидуумов принимает ряд различных форм во время своего или потомков жизненного цикла, подтвержден исследованием A. Jablensky и соавт. (2006) семей с шизофренией в Западной Австралии, которое показало, что этиологическая гомогенность совместима с фенотипической изменчивостью в результате изменения порога лабильности процесса.

Большая часть генетических исследований сфокусирована на генах, контролирующих развитие мозга. Их результаты свидетельствуют, что эпилепсия и психотические заболевания могут представлять различные клинические вариации общего этиологического процесса. Предполагают, что общая генетическая конституция несет ответственность за аномалию нейроразви-

тия, тогда как последующие воздействия неблагоприятных модификаторов (возможно генетических, экологических или эпигенетических) определяют специфический фенотипический результат. Эта гипотеза подтверждается несколькими линиями доказательств. Во-первых, есть данные, что делеция, выраженная во время эмбриогенеза, может приводить к любым формам эпилепсии или шизофрении (Kalkman H.O., 2011). Во-вторых, есть доказательства того, что накопление нескольких генетических мутаций ведет к более тяжелым клиническим фенотипам или к другому фенотипу (Girirajan S. et al., 2010). В-третьих, есть свидетельства, что один ген, влияющий разными путями, способен привести к различным изменениям, в частности, что генетическая мутация может отражать не только паттерн мутации ДНК, но и изменения структуры и функции белков (Walsh C.A. et al., 2010). В-четвертых, обнаружен дефицит нейрональной миграции и нарушение регуляции нейромедиаторных систем при эпилепсии и шизофрении, особенно дофамина и глутамата (Kalkman H.O., 2011). В-пятых, есть свидетельства того, что пожилой возраст родителей в момент зачатия увеличивает риск развития у потомства как шизофрении, так и эпилепсии (Sipos A. et al., 2004; Vestergaard M. et al., 2005). Наконец, уровень конкордантности у монозиготных близнецов при шизофрении, биполярном расстройстве и эпилепсии значительно ниже 100% (Torrey E., 1992; Engel J. et al., 2007), что указывает на важность негенетических модификаторов в проявлениях заболеваний.

Сфокусированные на рассматриваемой проблеме генетические исследования показали (Ramalingam A. et al., 2011), что гетерозиготная делеция хромосомы 16p13.11 связана с шизофренией и эпилепсией, а также с когнитивным снижением, аутизмом и дефицита внимания/ гиперактивности, то есть с расстройствами нейроразвития. Некоторые генетические «поломки», которые предрасполагают к развитию шизофрении, также увеличивают риск эпилепсии. Например, изменения в семье LGI генов (Gascella N.G. et al., 2009), контролирующей миграцию клеток головного мозга во время внутриутробного развития и регуляцию глутаматергической системы, предрасполагают к развитию сложных фокальных судорог со слуховыми галлюцинациями, которые наблюдаются как при эпилепсии, так и при шизофрении. Кроме того, один ген LGI помогает контролировать миграцию клеток головного мозга во время внутриутробного развития, а изменения в этом гене могут способствовать аномалии головного мозга, наблюдающиеся и при эпилепсии, и при шизофрении. Изменения в другом гене (CNT-NAP2) блокирует процесс миелинизации – формирование защитной оболочки вокруг нервных клеток, что позволяет этим клеткам «общаться», что также может способствовать как появлению судорожных приступов при эпилепсии, так и симптомам шизофрении. Авторы статьи делают вывод, что специфические формы генетически

обусловленной эпилепсии могут привести к новому пониманию молекулярной патологии позитивных симптомов при шизофрении.

Конечно, приведенные в данном обзоре исследования, не лишены методологических вопросов. Это, прежде всего, касается психиатрической стандартизации клинического материала, в котором термины «психоз» и «шизофрения» часто отождествляются. Очевидно, что в спутанность, наблюдаемая при постиктальных психозах, отлична от психозов (психотической мании, шизофрении), возникающих в интериктальном периоде. Кроме того, изменения критериев шизофрении, наблюдаемое последние годы, будет оказывать большое влияние на показатели распространенности этого расстройства и, следовательно, его ассоциацию с эпилепсией. Следует учитывать и тот факт, что исключительное внимание к судорогам у пациентов с эпилепсией может быть ошибочным, так как и межприступный период феномен «пароксизмального» мозга остается актуальным, поддерживаясь нейрофизиологическими, клеточными и молекулярными процессами.

Таким образом, литература последних лет в пространстве взаимодействия психиатрии и неврологии по иному и с особой остротой поднимает вечные вопросы связи шизофрении и эпилепсии, предполагая, что развитие нервной системы и ее нарушения могут представлять собой организующие рамки для понимания совместной встречаемости этих заболеваний. В этой связи, старая гипотеза, что эпилепсия с хроническими психотическими симптомами может представлять собой экспериментальную модель для понимания патофизиологии шизофрении, до сих пор сохраняет свою актуальность, «наполняется» новыми данными и, значит, может помочь пролить свет на некоторые причины в еще неясной болезни шизофрении.

При продолжении изучения проблемы взаимоотношения шизофрении и эпилепсии следует рассматривать возможность исследования в клиническом и генетическом аспекте нескольких поколений пациентов с шизофренией (психозами) или эпилепсией. Ряд вопросов возникают при попытке анализа этиологии и потенциального наложения таких сложных и гетерогенных расстройств как психоз и эпилепсия. Во-первых, вполне возможно, что разные пути развития этих заболеваний ведут к различным клиническим вариантам этих патологий, а их наложение объясняется общей этиологической связью между специфическими аспектами каждого расстройства. Во-вторых, возможно, что семейные и спорадические случаи психозов имеют разную этиологическую причину и экстраполировать данные, полученные на одной выборке, на другую не корректно. В-третьих, необходимо более полно изучать экологические модификаторы генетического риска развития шизофрении и эпилепсии, что будет способствовать более ранней идентификации групп риска населения, наиболее уязвимых к развитию этих заболеваний.

Литература

1. Березовская М.А., Логинов И.П. Шизофрения и мозговая дисфункция. Неврология и психиатрия, 2011, 1, 58-63
2. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. хронические шизофреноподобные психозы при эпилепсии. – 1971.
3. Вейн А.М. Патогенез церебральных пароксизмальных состояний. Пленум Всесоюзного общества невропатологов и научного совета по неврологии: Материалы. Киев 1991; 12.
4. Вроно М.Ш., Левина А.Л. О сочетании шизофренических и судорожных проявлений у детей. Журн. невропатол. и психиатр., 1984, № 10, 1547–1550.
5. Гейер Т.А. К вопросу о дифференциальной диагностике между шизофренией и органическим заболеванием в тесном смысле слова. В кн.: Труды психиатрической клиники. -1929.- вып.3- с. 217-230.
6. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гуляева А.В. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт, Мю, 2009, стр. 179-181
7. Калинин В.В. Эпилептические психозы. Вопросы феноменологии, систематики, патогенеза и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2008, Том 10 №3
8. Карлов В.А. Дефиниции и рубрификации пароксизмальных состояний в неврологии. Пленум правления Всесоюзного общества невропатологов и научного совета по неврологии: Материалы (19–21 июня, 1991). Киев 1991; 50.0
9. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. 2011. – 256 с.
10. Клиническая психиатрия / Под ред. Г. Груле, Р.Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. М., 1967. 832 с.
11. Лобова Л.П. Шизоэпилептический синдром при травматическом поражении мозга // Труды Центр. ин-та психиатрии НКЗ РСФСР, т.1, Москва, 1940, стр.64–77.
12. Лубовский В. И. Задержка психического развития // Спец. психология / под ред. В.И. Лубовского. – М.: Академия, 2003.
13. Менделевич Д.М. Вербальный галлюциноз. – Казань: Изд. Казанск. ун-та, 1980. – 246 с. Минутко В.Л. Шизофрения. – Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2009. – 688 с.
14. Мецов П.Г., Двирский А.Е. Клинико-генетические и нозологические аспекты сочетания шизофрении и эпилепсии // Теорет. и клин. проблемы современной психиатрии и наркологии: Материалы междунар. симп. М., 1986. С. 156-159.
15. Особенности эндогенных психических заболеваний с пароксизмальными расстройствами //Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова, – 1997,- Т. 97, – №5, – С.18 — 21.
16. Павлов И.П. Психопатология и психиатрия (Избранные произведения). М, 1949.
17. Пятницкая И. Н. Клиническая наркология. Л., 1975.322с.
18. Рохлин Л.Л. Современное состояние проблемы отношения эпилепсии и шизофрении // Материалы 5-го Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1969. Т.2. С.71-73.
19. Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. М., 1983. 480 с.
20. Руководство по психиатрии/ Под ред. А.С. Тиганова. М. Медицина, 1999. – 712 с.
21. Смирнов В.К. Некоторые особенности микроциркуляции у больных параноидной шизофренией: автореф. дис.. канд. мед. наук. – М., 1970. – 34 с.
22. Сосюкало О.Д. Клинические особенности шизофрении у больных с остаточными явлениями мозговых травм и инфекций (По наблюдениям детской клиники). Дис. канд. М., 1963
23. Стаценко Н.П., Коваленко В.Л. К вопросу о шизоэпилептических процессах/ Эпилепсия. М. , 1970.Вып.6 . С.106-112 .
24. Стрелюхин А.К., Щербакова Н.И. К вопросу о комбинации шизофрении и эпилепсии // Сб. науч. тр. Рязан. мед. ин-та им. акад. И.П. Павлова. Рязань, 1957. Т.3. С.132-138
25. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т.1.- М.: Медгиз, 1955.-458 с.
26. Усюкина М.В., Корнилова С.В., Шаманаев А.С., Шахбази Т.А. Хронические шизофреноподобные психозы при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009, 8, 16-20
27. Фаворина В.Н. О шизофреноподобных хронических эпилептических психозах // Журн.невропатологии и психиатрии. 1968. Вып.11. С.1656-1662.
28. Штенберг Э.Я. Новые зарубежные исследования течения и исходов шизофрении // Журнал невропатологии и психиатрии. 1978. Вып.П. С. 135-151.
29. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина. — М.; Медицина, 2000. — 624 с.
30. Adachi N, Matsuura M, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Onuma T. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002; 43:1574–1582. doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.22402.x
31. Adachi N, Onuma T, Nishiwaki S, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, Takei N. Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9:328–335. doi.org/10.1053/seiz.2000.0413

32. Akbarian S, Bunney JE Jr, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenia implies disturbance of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:169–177 doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820150007001
33. Babb TL, Brown WJ: Neuronal, dendritic, and vascular profiles of human temporal lobe epilepsy correlated with cellular physiology in vivo. *Adv Neurol* 1986; 949–966
34. Barr WB, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lieberman JA (1997): Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Br J Psychiatry* 170:515–519. doi.org/10.1016/0920-9964(93)90394-x
35. Blumer, D, Herzog, AG, Himmelhoch, J, Salgueiro, CA, Ling, FW. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorder overlap? Significance for therapy. *J Affect Disord*, 48 (2-3), 215-25, 1998. doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00173-0
36. Bruens JH Psychoses in epilepsy. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1971 Mar-Apr; 74(2):175-92.
37. Bruton CJ, Stevens JR, Frith CD (1994): Epilepsy, psychosis, and schizophrenia: Clinical and neuropathologic correlations. *Neurology* 44:34 – 42. doi.org/10.1212/wnl.44.1.34
38. Clare J, Wotton and Michael J. Goldacre. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: Record-linkage studies. *Epilepsia*, Volume 53, Issue 4, pages e71–e74 doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03390.x
39. Engel J, Pedley T, Aicardi J, editors (2007): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins.
40. Gelisse P, Samuelian JC, Genton P Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia*. 1999 Nov; 40(11):1566-71. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02041.x
41. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*. Addison-Wesley Press; Cambridge, MA: 1952a.
42. Girirajan S, Eichler EE (2010): Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet* 19:R176–R187. doi.org/10.1093/hmg/ddq366
43. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25:295–330. doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9
44. Gudmundsson G Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scand.* 1966; 43: Suppl 25:1-124.
45. Heiko J. Luhmann, Kristin Raabe, Meishu Qu and Karl Zilles. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: extracellular in vitro recordings. *European Journal of Neuroscience*, 1998, Vol. 10, pp. 3085–3094, *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Fall;16(4):472-9. doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00311.x
46. Huber G, Gross G. The bridges between Neurology and Psychiatry. *Neurol Croat* 2003, 52(Suppl 2):65-77
47. Huber G. *Psychiatrie Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*. Schattauer 2004; 780.
48. Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Molecular Psychiatry* (2006) 11, 815–836. doi:10.1038/sj.mp.4001857; published online 27 June 2006 doi.org/10.1038/sj.mp.4001857
49. Jingyi Ma, L. Stan Leung. Schizophrenia-like behavioral changes after partial hippocampal kindling. *Brain Research* 997 (2004) 111 – 118 doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.004
50. Kalkman HO (2011): Alterations in the expression of neuronal chloride transporters may contribute to schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:410–414. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.004
51. Kalkman HO (2011): Alterations in the expression of neuronal chloride transporters may contribute to schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:410–414. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.004
52. Kalynchuk L.E. Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (2000) 691–704 doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00031-2
53. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states) *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1953; 5:121.
54. Levy HB. Minimal brain dysfunction/specific learning disability: a clinical approach for the primary physician. *South Med J.* 1976 May;69(5):642-53. doi.org/10.1097/00007611-197605000-00047
55. Lindsay J, Ounsted C, Richards P Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life. *Dev Med Child Neurol.* 1979 Oct; 21(5):630-6. doi.org/10.1111/j.1469-8749.1979.tb01677.x
56. Mäkikyrö T, Karvonen JT, Hakko H, Nieminen P, Joukamaa M, Isohanni M, Jones P, Järvelin MR Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28-year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort. *Public Health.* 1998 Jul; 112(4):221-8. doi.org/10.1038/sj.ph.1900455
57. Mary C. Clarke, Antti Tanskanen, Matti O. Huttunen, Maurice Clancy, David R. Cotter, and Mary Ca. Evidence for Shared Susceptibility to Epilepsy

- and Psychosis: A Population-Based Family Study. *BIOL PSYCHIATRY* 2012;71:836–839 doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.011
58. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N. A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2004 Aug 1; 69(2-3):189-201. doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00492-9
 59. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N. A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2004 Aug 1;69(2-3):189-201. doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00492-9
 60. Matsuura M, Oana Y, Kato M, Kawana A, Kan R, Kubota H, Nakano T, Hara T, Horikawa N. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia.* 2003 Jan; 44(1):107-14. doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.25202.x
 61. Maurice J Clancy, Mary C Clarke, Dearbhla J Connor, Mary Cannon and David R Cotter. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014, 14:75. doi.org/10.1186/1471-244x-14-75
 62. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology.* 1993 Jun; 43(6):1073-7. doi.org/10.1212/WNL.43.6.1073
 63. Nathaniel-James DA1, Brown RG, Maier M, Mellers J, Toone B, Ron MA. Cognitive abnormalities in schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy. Nathaniel-James DA1, Brown RG, Maier M, Mellers J, Toone B, Ron MA. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Fall;16(4):472-9. doi.org/10.1176/jnp.16.4.472
 64. Nicola G. Cascella, David J. Schretlen and Akira Sawa. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res.* 2009 April ; 63(4): 227–235
 65. Nicola G. Cascella, David J. Schretlen and Akira Sawa. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res.* 2009 April; 63(4): 227–235. doi.org/10.1016/j.neures.2009.01.002
 66. Perez MM, Trimble MR Epileptic psychosis – diagnostic comparison with process schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1980 Sep; 137():245-9. doi.org/10.1192/bjp.137.3.245
 67. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB (2005): Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: Population based cohort study. *BMJ* 331:23. doi.org/10.1136/bmj.38488.462037.8f
 68. Ramalingam A, Zhou XG, Fiedler SD, Brawner SJ, Joyce JM, Liu HY, Yu S. 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. *J Hum Genet,* 2011)56:541–544. doi.org/10.1038/jhg.2011.42
 69. Restak R. Complex Partial Seizures: Present Diagnostic Challenge. *Psychiatric Times* 1995.
 70. Sachdev P (1998): Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: The status of the association. *Am J Psychiatry* 155:325–336. doi.org/10.1176/ajp.155.3.325
 71. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, Gunnell D (2004): Paternal age and schizophrenia: A population based cohort study. *BMJ* 329:1070. doi.org/10.1136/bmj.38243.672396.55
 72. Slater E, Beard AW, Glithero E The schizophrenialike psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry.* 1963 Jan; 109():95-150.
 73. Stefansson SB, Olafsson E, Hauser WA Psychiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Feb; 64(2):238-41. doi.org/10.1136/jnnp.64.2.238
 74. Stevens JR: Psychiatric consequences of temporal lobectomy for intractable seizures: a 20–30 year follow-up of 14 cases. *Psychol Med* 1990; 20:529–545 doi.org/10.1017/s0033291700017049
 75. Stevens JR. Epilepsy and psychosis: neuropathological studies of six cases, in *Aspects of Epilepsy and Psychiatry.* Edited by Trimble MR, Bolwig TG. New York, John Wiley & Sons, 1986, pp 117–146 doi.org/10.1017/s003329170001206x
 76. Torrey E (1992): Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophr Bull* 18:159–170. doi.org/10.1093/schbul/18.2.159
 77. Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, Olsen J (2005): Paternal age and epilepsy in the offspring. *Eur J Epidemiol* 20:1003–1005. doi.org/10.1007/s10654-005-4250-2
 78. Walsh CA, Engle EC (2010): Allelic diversity in human developmental neurogenetics: Insights into biology and disease. *Neuron* 68:245–253. doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.042
 79. Weinberger DR, Lipska BK: Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995; 16:87–110 doi.org/10.1016/0920-9964(95)00013-c
 80. Yu-Tzu Chang Pei-Chun Chen, I-Ju Tsai, Fung-Chang Sung, Zheng-Nan Chin, Huang-Tsung Kuo, Chang-Hai Tsai, I-Ching Chou. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsia.* 2011 Nov;52(11):2036-42. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03268.x
 81. Zigler E. Familial mental retardation: a continuing dilemma. *Science.* 1967 Jan 20; 155(3760):292-8. doi.org/10.1126/science.155.3760.292

Новая больница с давними традициями



ГКБ имени В.М.Буянова

Многопрофильный стационар

Дневной стационар

Консультативный прием по 51 специальности

2 межокружных отделения

Клиническая база крупнейших медицинских вузов и центров

Высокотехнологичная медицинская помощь по профилям:

- Абдоминальная хирургия
- Акушерство и гинекология
- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Травматология и ортопедия
- Урология

- Современное медицинское оборудование (МРТ, КТ, цифровой рентген, УЗ-комплексы экспертного класса)
- Новейший операционный блок модульной конструкции
- Робототехника
- Ангиографические комплексы
- Комплексы для реканализации сосудов
- Навигационные системы
- Современные методы детоксикации
- Круглосуточный видеоЭЭГ-мониторинг
- Все виды лабораторной диагностики (в т.ч. иммуногистохимические)



Уникальные центры компетенции

- Региональный сосудистый центр
- Профилактики инсульта
- Интервенционных методов диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца
- Пароксизмальных состояний
- Рассеянного склероза
- Эндокринных заболеваний (консервативные и хирургические)
- Эндоскопии и гастроэнтерологии
- ЛОР - заболеваний
- Эндоваскулярной диагностики и лечения различных заболеваний
- Европейский центр БАС
- Центр боли
- Нарушений дыхания во сне
- Реабилитации различных состояний и заболеваний

метро Царицыно/Кантемировская, Бакинская ул., д. 26
(495) 322 17 10, факс: (495) 321 13 05, e-mail: gkb12@zdrav.mos.ru
www.gkb12mos.ru



Департамент здравоохранения
города Москвы
Научно-практический
психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева





Департамент здравоохранения
города Москвы
Научно-практический
психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева

ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ

Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы является ведущим мультидисциплинарным лечебно-профилактическим учреждением в области пограничной психической и неврологической патологии. Центр оказывает полный спектр диагностических и лечебных медицинских услуг при депрессиях, кризисных состояниях, всех видах тревожных и фобических расстройств (в т.ч. панические атаки), расстройств пищевого поведения, личностной патологии, нарушений сна, хронической боли, последствий травм головы и сосудистых нарушений (вегето-сосудистые дистонии, головокружения и т.д.), нарушений памяти и внимания, соматоформных расстройств (синдром раздраженного кишечника, психогенная импотенция и др.), пароксизмальных состояниях эпилептического и неэпилептического генеза.

Центр оказывает амбулаторные и стационарные (включая дневной стационар) виды специализированной медицинской помощи:¹

1) Консультации высококвалифицированных специалистов:

психиатра	невролога	терапевта
ЛОР-врача	кардиолога	уролога
психотерапевта	гастроэнтеролога	гинеколога
офтальмолога	врача ЛФК	цефалголога
аллерголога	эндокринолога	сомнолога
стоматолога	эпилептолога	дерматолога

2) Диагностика:

- лабораторная диагностика (общие и биохимические анализы крови и мочи, анализы на гормоны, онкомаркеры, иммунологический статус, аллергопробы и др.);
- функциональная диагностика (ЭКГ, УЗИ, ЭЭГ, РЭГ, ЭхоКГ, Эхо-ЭГ, холтеровское мониторирование и др.);

- полисомнография;
- электронейромиография;
- рентгенография, МРТ, в том числе функциональная МРТ;
- эндоскопические обследования.

3) Лечение:

- подбор фармакотерапии;
- психотерапия врачебная (индивидуальная и групповая);
- психологическая психокоррекция (индивидуальные и групповые методики),
- семейная психотерапия, психоанализ;
- физиотерапия (массаж, электро/светолечение, гидро/термовоздействия, капсула «Санспектра», солярий и другие);
- иглорефлексотерапия;
- лечебная физкультура с элементами йоги, спецкомплексы при сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях, занятия в тренажерном зале и др.;
- гипербарическая оксигенация;
- транскраниальная магнитная стимуляция;
- биологическая обратная связь;
- микрополяризация и транскраниальная стимуляция головного мозга.

ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ и его филиалы находятся по адресам:

ул. Донская, 43; ст. метро «Шаболовская».

(499) 237-41-53, 236-02-95 регистратура (Шаболовка)

(499) 390-40-20 МРТ-диагностика

(495) 727-75-08 полисомнографическая лаборатория

(985) 265-51-01 отдел добровольного медицинского страхования

ул. Новорублевская, д.2, к. 1 ; авт. 767 от м. Молодежная

ул. Пантелеевская, д. 10; м. Проспект Мира

(499) 680-09-43

Б. Златоустинский пер., д. 6/6, стр. 2, м. Китай-город

Сайт центра: www.npcpn.ru

e-mail: info@npcpn.ru

¹ Лечение москвичей в рамках государственных гарантий осуществляется бесплатно. Медицинские услуги жителям других регионов и дополнительные услуги москвичам оказываются на платной основе.



Департамент здравоохранения
города Москвы
Научно-практический
психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХОТЕРАПИЯ

Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы оказывает широкий спектр услуг в области психологических и психотерапевтических методов лечения пограничных психических расстройств, а также проведения тренингов личностного роста, коммуникативной компетенции, конфликтологии и др. в зависимости от потребностей и имеющихся запросов. Возможно проведение как индивидуальных, так и групповых сессий. Целью подобной работы является выработка адаптивных паттернов поведения, методик совладания и копинг-стратегий, которые позволят клиенту не только справляться с имеющимися болезненными проявлениями, но и провести глубинную внутриличностную проработку, направленную на дальнейший личностный рост.

Также возможна работа с корпоративными клиентами, направленная на совершенствование базовых (как вербальных, так и невербальных) навыков общения. Сотрудники обучаются конструктивным способам поведения в ситуациях затрудненного или конфликтного общения. При этом формируется способность управления собственным эмоциональным состоянием при общении с «трудным», раздражительным собеседником, проводится обучение методикам релаксации и снятия психо-эмоционального напряжения.

Тренинги и психотерапевтические сессии проводят высококвалифицированные психологи и психотерапевты, имеющие многолетний опыт ведения соответствующих занятий и работающих с применением техник когнитивно-бихевиоральной и психодинамической психотерапии, гештальт-терапии и НЛП, психодрамы и трансактного анализа, а также ряда других в зависимости от запроса и структуры личности клиента.

Сайт центра: www.npcpn.ru

e-mail: info@npcpn.ru

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В соответствии с имеющейся лицензией на образовательную деятельность центр проводит ряд циклов последипломного обучения для врачей по специальностям неврология, психиатрия, психотерапия, терапия, клиническая фармакология, функциональная диагностика.

В зависимости от запросов слушателей в центре проводятся краткосрочные специализированные циклы тематического усовершенствования и мастер-классы по сомнологии, проблемам боли, психотерапевтическим направлениям, фармакоэкономике, электромиографии, особенностям диагностики и лечения пограничных психических расстройств у больных в кардиологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, пульмонологии, неврологии и ряде других областей прикладной медицины. Все лекции и практические занятия проводят ведущие специалисты центра – профессора и кандидаты медицинских наук, врачи высшей категории. Наряду с теоретическими данными на семинарах происходит обучение практическим навыкам с разборами больных, приведением клинических случаев.

На базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ проводится клиническая ординатура по следующим специальностям: неврология, психиатрия, психотерапия, терапия, клиническая фармакология, функциональная диагностика. Для каждой из вышеперечисленных специальностей ежегодно выделяются места в рамках целевого приема (за счет средств бюджета г. Москвы), возможно зачисление ординаторов на коммерческой основе. Обучение проводится как на базе самого центра и его филиалов, так во взаимодействии с ведущими институтами и клиниками Москвы, с которыми у центра имеются договора о совместной работе: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФМИЦПН им. В.П. Сербского, ИВНД и НФ РАН, ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова.

В своей образовательной деятельности мы стремимся максимально соответствовать запросам наших слушателей и предоставлять им самые современные сведения о состоянии медицинской науки и практики. По окончании циклов выдаются сертификаты и свидетельства общепринятого образца.

Информацию о плане и расписании занятий можно найти:

Телефон: (499) 237-14-79

Сайт центра: www.npcpn.ru

e-mail: info@npcpn.ru



Департамент здравоохранения
города Москвы
Научно-практический
психоневрологический центр
им. З.П. Соловьева

МЕДИЦИНА СНА

Одним из активно развивающихся научно-практических направлений в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ является диагностика и лечение нарушений сна, к которым относятся такие состояния как:

- инсомния;
- нарушение дыхания во сне;
- синдром беспокойных ног и другие аномалии движений во сне;
- приступы чрезмерной дневной сонливости (в том числе нарколепсия);
- судорожные, пароксизмальные состояния;
- кошмарные сновидения;
- приступы ночной тревоги (внезапные ночные пробуждения, сопровождающиеся учащенным сердцебиением, одышкой, потливостью, страхом, напряжением);
- циркадианные нарушения.

Наличие современного диагностического оборудования позволяет проводить все необходимые исследования (в том числе стандартную и расширенную полисомнографию, дневной тест латенции сна), в соответствии с мировыми стандартами.

Дифференцированный подход к анализу имеющихся нарушений сна с привлечением, в случае необходимости, врачей смежных специальностей (неврологов, терапевтов, оториноларингологов, и др.) позволяет достоверно выявить причины расстройства и назначить соответствующие методы их коррекции.

За более подробной информацией о работе Междисциплинарного Центра Медицины Сна обращайтесь по телефону +7 (495) 727-75-08

Сайт центра: www.npcpn.ru

e-mail: info@npcpn.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

На базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ проводится дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза и оказывается специализированная медицинская помощь данному контингенту пациентов.

Комплексные программы обследования и лечения проводят врачи различных специальностей: неврологи (в том числе специалисты по эпилепсии), психиатры, а также, при необходимости, терапевты, кардиологи и другие. В Центре сконцентрированы наиболее современные методы диагностики, в том числе Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ).

- Возможности Видео-ЭЭГ-мониторинга:
- оценка риска развития повторных приступов после однократного судорожного припадка;
- дифференциальная диагностика приступов неясного происхождения;
- уточнение формы эпилепсии;
- контроль эффективности противоэпилептической терапии;
- оценка риска рецидива приступов в процессе отмены противоэпилептической терапии.

Современные исследования доказали, что увеличение продолжительности ЭЭГ и проведение исследования во время сна коррелирует с его информативностью. В зависимости от поставленных задач и целей проводятся следующие виды Видео-ЭЭГ-Мониторинга:

- 4 - часовой ВЭМ с записью дневного сна;
- 6 - часовой «дневной» ВЭМ;
- 10 - часовой ВЭМ с записью ночного сна;
- Суточный ВЭМ с записью ночного сна

Подробности Вы можете уточнить на сайте Центра или по телефону +7 (495) 727-75-08.

Сайт центра: www.npcpn.ru

e-mail: info@npcpn.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИВЕТСТВИЕ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ В.И. СКВОРЦОВОЙ.....3

РАЗДЕЛ 1. РОССИЙСКО-ГЕРМАНСКОЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

- Глава 1.1. К 25-летию Российско-Германского неврологического общества 7
Е.И. Гусев (Россия)
- Глава 1.2. Как возникло Российско-Германское неврологическое общество?..... 9
Е. Салгник (Германия)
- Глава 1.3. Российское-Германское неврологическое общество 13
А. Хаасс (Германия)

РАЗДЕЛ 2. БОРИС МОИСЕЕВИЧ ГЕХТ

- Глава 2.1. Борис Моисеевич Гехт 23
Е.И. Гусев, Л.Ф. Касаткина, А.Г. Санадзе, М.Ю. Мартынов (Россия)
- Глава 2.2. Воспоминания об Учителе 31
Л.Ф. Касаткина (Россия)
- Глава 2.3. Борис Моисеевич Гехт –
выдающийся Российский невролог и нейрофизиолог 87
А.Г. Санадзе (Россия)

ВОСПОМИНАНИЯ КОЛЛЕГ И ДРУЗЕЙ91

РАЗДЕЛ 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Глава 3.1. Критерии диагностики миастении 107
А.Г. Санадзе (Россия)
- Глава 3.2. Синдром Гийена – Барре в Российской популяции: эпидемиология,
особенности клинической картины, тактика лечения 131
М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина (Россия)
- Глава 3.3. Неврология и рак: лечение рака и токсические невропатии 153
В. Гризольд, А. Гризольд (Австрия) / W. Grisold, A. Grisold (Austria)
- Глава 3.4. Хронические дисиммунные полиневропатии 171
Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, Д.А. Гришина (Россия)
- Глава 3.5. Диабетическая полиневропатия – диагностика и лечение 191
И.А. Строков, А.С. Фокина (Россия)
- Глава 3.6. Синдромы амиотрофий плечевого пояса и рук 209
Э.И. Богданов, Ч.Р. Нурмиева (Россия)
- Глава 3.7. Гетерогенность БАС – вероятная причина неэффективности лечения 221
Э. Беги, Э. Пупилло (Италия) / E. Beghi, E. Pupillo (Italy)

- Глава 3.8. Мультидисциплинарная помощь при боковом амиотрофическом склерозе:
Российский опыт 239
Л.В. Брылев, В.В. Паршиков, В.А. Штабницкий, А.А. Сонькина,
Т.Б. Иванов, Е.В. Лысогорская, А.А. Воробьева, М.В. Иванова,
А.В. Червяков, В.В. Фоминых, Е.С. Ларин, С.Н. Авдейкин, Я.Л. Красная,
И.А.Авдюнина, М.Н. Захарова (Россия)

РАЗДЕЛ 4. РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ В НЕВРОЛОГИИ

- Глава 4.1. Орфанное заболевание: синдром «опоклонус-миоклонус-атаксия»,
развившийся во взрослом возрасте на фоне параинфекционного
аутоиммунного менингоэнцефалита 255
А. Хаасс, Б. Кёсманн-Кёлльнер (Германия) /
A. Haass, B. Kaesmann-Kellner (Germany)
- Глава 4.2. Исследования вегетативной нервной системы и их применение
при болезни Фабри 285
М.Дж. Хильц (Великобритания, Германия, США) /
M.J. Hilz (UK, Germany, USA)
- Глава 4.3. Эпилептические приступы при редких заболеваниях 321
А. Кованис (Греция) / A. Covanis (Greece)
- Глава 4.4. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ
методом тандемной масс-спектрометрии в Москве. 343
А.В. Буллик, Н.Л. Печатникова, О.Е. Потехин, И.П. Витковская,
Е.Е. Петрайкина, И.Е. Колтунов (Россия)

РАЗДЕЛ 5. БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

- Глава 5.1. Острая боль: периферические и центральные механизмы развития
и пути предотвращения хронизации. 349
О.С. Давыдов (Россия)
- Глава 5.2. Хроническая боль: механизмы развития, принципы
профилактики и лечения 365
М.Л. Кукушкин, В.К. Решетняк (Россия)

РАЗДЕЛ 6. ЭПИЛЕПСИЯ – КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

- Глава 6.1. Изменения нейропластичности при эпилептогенезе:
пример височной эпилепсии 385
Н.В. Гуляева (Россия)
- Глава 6.2. Пароксизмальный мозг – нейрофизиологические механизмы..... 399
В.А. Карлов (Россия)
- Глава 6.3. Ювенильная миоклоническая эпилепсия:
системное расстройство широкого спектра..... 411
П. Вольф (Дания, Бразилия) / P. Wolf (Denmark, Brazil)
- Глава 6.4. Коморбидность эпилепсии 429
В.А. Хаузер (США) / W.A. Hauser (USA)

Глава 6.5. Медико-социальные аспекты эпилепсии	449
А.Б. Гехт, Ф.К. Ридер, А.Г. Герсамя, А.М. Теплышова, К.И. Почигаева, Н.А. Павлов, А.А. Гудкова, Е.И. Гусев (Россия)	
Глава 6.6. Влияние музыки на человека	475
В.В. Крылов, И.С. Трифонов (Россия)	
Глава 6.7. Современные возможности фармакотерапии эпилепсии	495
А.В. Лебедева, И.Л. Каймовский, А.А. Гудкова, Н.А. Павлов (Россия)	
Глава 6.8. Стимуляция блуждающего нерва при рефрактерных эпилепсиях: применение и эффективность	509
Н. Спекио, Н. Пьетрофуза (Италия)/N. Specchio, N. Pietrafusa (Italy)	
Глава 6.9. Электроэнцефалография и вызванные потенциалы в диагностике и прогнозировании течения черепно-мозговой травмы	533
М.В. Синкин, А.Э. Талыпов, И.С. Трифонов, В.В. Крылов (Россия)	

РАЗДЕЛ 7. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ФАРМАКОТЕРАПИИ

Глава 7.1. Современные принципы терапии рассеянного склероза	563
М.Н. Захарова, Л.Ш. Аскарлова, И.С. Бакулин, М.Е. Журавлева, И.В. Закройщикова, Ю.Е. Коржова, И.А. Кочергин, Н.В. Полехина, О.В. Трифонова (Россия)	
Глава 7.2. Роль оксидантного стресса в патогенезе рассеянного склероза	583
Н.В. Хачанова (Россия)	
Глава 7.3. Рассеянный склероз: фармакоэкономические аспекты	597
В.Р. Мкртчян, Л.В. Брылев, Н.А. Павлов (Россия)	

РАЗДЕЛ 8. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ – НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Глава 8.1. Сосудистые когнитивные расстройства	613
В.А. Парфенов (Россия)	
Глава 8.2. Почему мы до сих пор не выиграли войну с болезнью Альцгеймера	637
А. Корчин (Израиль) / A. Korczyn (Israel)	
Глава 8.3. Дискуссионные вопросы диагностики и терапии умеренных когнитивных нарушений	645
С.В. Лобзин, В.Ю. Лобзин (Россия)	
Глава 8.4. Некогнитивные симптомы когнитивных расстройств при цереброваскулярной болезни. Существуют ли доказательства эффективного лечения?.....	671
И.В. Литвиненко, К.М. Наумов, И.В. Красаков (Россия)	

РАЗДЕЛ 9. ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Глава 9.1. Лечение болезни Паркинсона на ранней и поздней стадиях	685
Х. Рейхман (Германия) / H. Reichmann (Germany)	

Глава 9.2. Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз	699
О.С. Левин, Е.А. Ляшенко, О.В. Бабкина (Россия)	
Глава 9.3. Дистония: новое в доказательной медицине	715
О.Р. Орлова (Россия)	
Глава 9.4. Современные технологии лечения постинсультной спастичности	735
Р.К. Шихкеримов (Россия)	

РАЗДЕЛ 10. БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Глава 10.1. Коморбидность депрессии и болезней нервной системы	761
Р.Г. Акжигитов, И.И. Дачевская, А.Б. Гехт (Россия)	
Глава 10.2. Психофармакологические подходы к терапии пациентов с пограничными психическими расстройствами	775
А.С. Аведисова, М.П. Марачев, Р.Г. Акжигитов (Россия)	
Глава 10.3. Субъективная энергия и ее роль в понимании внутреннего мира человека	785
И.Е. Салганик, П.Я. Соифер (Израиль) / I. Salganik, P. Soifer (Israel)	
Глава 10.4. Шизофрения и эпилепсия – единство противоположностей	807
А.С. Аведисова (Россия)	

**Болезни нервной системы –
механизмы развития, диагностика и лечение**

Книга подготовлена по материалам международной конференции,
посвященной 25-летию Российско-Германского неврологического общества
и 90-летию со дня рождения профессора Б.М. Гехта

*Под редакцией
Е.И. Гусева, А.Б. Гехт*

Научные редакторы – *Н.А. Павлов, Р.Г. Акжигитов*
Перевод – *О.С. Давыдов, К.И. Почигаева, Ф.К. Ридер, И.А. Шпак*
Технический редактор – *В.А. Вегнер*

ООО «БУКИ ВЕДИ»
г. Москва, Партийный переулок, д.1, корп. 58, стр.1