

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Мирослав Михайлович Одинак

Интервью с профессором, членом-корреспондентом РАН, профессором кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России читайте на с. 31–32

Авторы номеров

Полуэктов М. Г.
Преображенская И. С.
Нарциссов Я. Р.
Ястребцева И. П.
Шишкова В. Н.
Гончаренко А. Ю.
Колмогорова В. В.
Корнилова С. В.
Гиленко М. В.
Стадник С. Н.
Огородова И. И.
Портнова А. А.
Джумагазиев А. А.
Малинина Е. В.
и другие

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 5 (106) — 6 (107), 2015

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Неврология Психиатрия
Детская неврология и психиатрия
№ 5 (106) — 6 (107), 2015 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
журналов «Доктор.Ру»
Неврология Психиатрия
Детская неврология и психиатрия

КРАСНОВ В. Н.,
д. м. н., профессор, Московский научно-
исследовательский институт психиатрии —
филиал ФГБУ «Федеральный медицинский
исследовательский центр психиатрии
и наркологии имени В. П. Сербского»
Минздрава России,
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Редакционный совет
журналов «Доктор. Ру»
Неврология Психиатрия
Детская неврология и психиатрия

ГУСЕВ Е. И.,
д. м. н., профессор, академик РАН,
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

ОДИНАК М. М.,
д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН,
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская
академия имени С. М. Кирова»
Минобороны России, г. Санкт-Петербург

ТИГАНОВ А. С.,
д. м. н., профессор, академик РАН,
ФГБНУ «Научный центр психического
здоровья», г. Москва

ТУРБИНА Л. Г.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

ШАМРЕЙ В. К.,
д. м. н., профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-
медицинская академия имени С. М. Кирова»
Минобороны России, г. Санкт-Петербург

ЯХНО Н. Н.,
д. м. н., профессор, академик РАН,
ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Минздрава России,
г. Москва

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛОВ «ДОКТОР.РУ» НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ



Краснов Валерий Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, директор
Московского научно-исследовательского
института психиатрии — филиала
ФГБУ «Федеральный медицинский
исследовательский центр психиатрии
и наркологии имени В. П. Сербского»
Минздрава России,
заведующий кафедрой психиатрии факультета
дополнительного профессионального
образования ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Уважаемые коллеги!

Очередной выпуск «Доктор.Ру» отражает изначально поставленную задачу — сопоставление и сближение позиций специалистов, работающих в сфере патологии центральной нервной системы и в смежных областях медицины.

В номере «Доктор.Ру» Неврология Психиатрия представлен ряд оригинальных исследований, направленных на выявление аномальных признаков, которые могут являться потенциальными биомаркерами конкретных заболеваний. Эти поиски соответствуют основным направлениям современных биомедицинских исследований. Традиционными для журнала стали работы по проблемам когнитивных нарушений. Они выполнены как неврологами, так и психиатрами, и такое сочетание придает им особый масштаб.

Несколько работ, подготовленных неврологами и психиатрами, посвящены так называемым профпатологиям. Эта тема представляется весьма значимой, поскольку влияние неблагоприятных факторов профессиональной среды и общих экологических условий на психическое здоровье населения редко служит предметом специальных исследований.

Для второго номера («Доктор.Ру» Детская неврология и психиатрия) примечательно собственно творческое объединение в авторских коллективах неврологов и психиатров.

Надеюсь, что читатели с интересом ознакомятся с материалами нового выпуска.

Директор журнала	Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru
Научные редакторы	Бобров А. Е., д. м. н., Богданов Р. Р., к. м. н.
Руководитель проекта	Елисова О. В., к. м. н., redaktor@rusmg.ru
Ответственный редактор	Гагальчий О. П.
Редакция	doctor.ru@rusmg.ru
Медицинский директор	Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru
Реклама	reklama@rusmg.ru
Отдел развития	Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru
Офис-менеджер	reception@rusmg.ru
Макет и цветокоррекция	Белесева Е. А., design@rusmg.ru
Фото	на обложке и с. 1, 31, 33 из личных архивов
Адрес редакции	107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52. Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ». Периодичность: 16 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей. Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366.

До́ктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (106) — 6 (107), 2015

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ
ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

- 5–10 **Возможности применения препарата Димефосфон в неврологии и нейрохирургии.**
Полуэктов М. Г., Подымова И. Г., Голубев В. Л.
- 11–17 **Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата в лечении когнитивных нарушений.**
Преображенская И. С.
- 18–20 **Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии.**
Нарциссов Я. Р., Бороновский С. Е., Машковцева Е. В.
- 21–24 **Современная механотерапия у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени выраженности.**
Ястребцева И. П., Иванова А. С., Баклушин А. Е., Кочетков А. В., Баклушина Е. А.
- 25–30 **Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена.**
Шишкова В. Н., Зотова Л. И., Ременник А. Ю., Керимова Е. И.

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 31–32 Профессор, член-корреспондент РАН М. М. Одинок: «Основным инструментом невролога до сих пор остается неврологический молоточек...»
- 33 Профессор, академик РАН Б. Р. Гельфанд: «Врач — не психиатр обязан суметь разобраться в острой психической ситуации...»

ПСИХИАТРИЯ

- 34–37 **Сочетание расстройств невротического спектра и соматической патологии у военнослужащих.**
Гончаренко А. Ю., Марченко А. А., Краснов А. А., Лобачёв А. В., Козлова С. Н.
- 38–40 **Особенности формирования ипохондрических расстройств у пожилых пациентов Южного Урала.**
Колмогорова В. В., Буйков В. А.
- 41–44 **Агрессивные формы поведения при эпилептической болезни (обзор литературы).**
Корнилова С. В.
- 45–48 **Диагностические модели органических психических расстройств, коморбидных с зависимостью от алкоголя.**
Гиленко М. В., Вандыш-Бубко В. В.
- 49–54 **Клинико-иммунологическая взаимосвязь когнитивной дисфункции и брадиаритмий.**
Стадник С. Н.

ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- 55–59 **Применение Церебролизина при коррекции нарушений речи у детей в амбулаторных условиях.**
Огородова И. И., Дубровская Т. А.
- 60–62 **Особенности организации психиатрической помощи подросткам с нервной анорексией.**
Портнова А. А., Усачева Е. Л., Серебровская О. В., Милехина А. В., Попова Е. С.
- 63–66 **Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией.**
Джумагазиев А. А., Рахимова Л. Р.
- 67–70 **Исследование эффективности и переносимости алимемазина у детей со смешанным расстройством эмоций и поведения.**
Малинина Е. В., Чижова Т. Н., Забозлаева И. В., Пирогова А. В.

70 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

71–72 НОВОСТИ

NEUROLOGY

- 5–10 **Potentials of Using Dimephosphone in Neurology and Neurosurgery.**
M. G. Poluektov, I. G. Podymova, V. L. Golubev
- 11–17 **N-Methyl-D-Aspartate Antagonists in Treatment of Cognitive Disorders.**
I. S. Preobrazhenskaya
- 18–20 **Geometry of Blood-Vessel Branching: Impact on Extent of Trophic Changes Accompanying Formation of Ischemic Lesions.**
Ya. R. Nartsissov, S. E. Boronovsky, E. V. Mashkovtseva
- 21–24 **Current Mechanotherapy in Patients with Mild or Moderate Paresis of Central Origin.**
I. P. Yastrebtsseva, A. S. Ivanova, A. E. Baklushin, A. V. Kochetkov, E. A. Baklushina
- 25–30 **Effects of Cerebrolysin on Post-Stroke Aphasia and Nerve Growth Factor Levels in Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism.**
V. N. Shishkova, L. I. Zotova, A. Yu. Remennik, E. I. Kerimova

INTERVIEWS

- 31–32 Prof. M. M. Odinak: "A reflex hammer is still the most important tool for a neurologist..."
- 33 Prof. B. R. Gelfand: "A doctor must be able to understand a mental emergency..."

PSYCHIATRY

- 34–37 **Comorbidity of Neurotic-Spectrum Disorders and Medical Conditions in Military Men.**
A. Yu. Goncharenko, A. A. Marchenko, A. A. Krasnov, A. V. Lobachev, S. N. Kozlova
- 38–40 **Development of Hypochondriacal Disorders in Elderly Patients in South Ural: Specific Features.**
V. V. Kolmogorova, V. A. Buykov
- 41–44 **Aggressive Behavior in Epileptic Disease: Literature Review.**
S. V. Kornilova
- 45–48 **Diagnostic Models for Comorbid Organic Mental Disorders and Alcohol Dependence.**
M. V. Gilenko, V. V. Vandyshe-Bubko
- 49–54 **Cognitive Impairment and Bradyarrhythmia Clinical and Immunological Associations.**
S. N. Stadnik

PEDIATRIC NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

- 55–59 **Treating Speech Disorders in Children: Use of Cerebrolysin in Ambulatory Settings.**
I. I. Ogorodova, T. A. Dubrovskaya
- 60–62 **Specific Approaches to Mental-Care Delivery for Adolescents with Anorexia Nervosa.**
A. A. Portnova, E. L. Usacheva, O. V. Serebrovskaya, A. V. Milekhina, E. S. Popova
- 63–66 **Use of Metabolic Agents in Rehabilitation of Newborns with Cerebral Ischemia.**
A. A. Dzhumagaziev, L. R. Rakhimova
- 67–70 **Efficacy and Tolerability Study of Alimemazine in Pediatric Patients with Mixed Disturbance of Emotions and Conduct.**
E. V. Malinina, T. N. Tchizhova, I. V. Zabozaeva, A. V. Pirogova

70 LIST OF ABBREVIATIONS

71–72 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru
Neurology Psychiatry
Pediatric Neurology and Psychiatry
No. 5 (106) — 6 (107), 2015

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Neurology Psychiatry
Pediatric Neurology and Psychiatry
V. N. KRASNOV

Editorial Board
Doctor.Ru, Neurology Psychiatry
Pediatric Neurology and Psychiatry
E. I. GUSEV
M. M. ODINAK
A. S. TIGANOV
L. G. TURBINA
V. K. SHAMREY
N. N. YAKHNO

Journal Director
E. G. Antoniadi,
antoniadi@rusmg.ru

Science Editors
A. E. Bobrov
R. R. Bogdanov

Project Manager
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

Associate Editor
O. P. Gagalchiy

Editorial Board:
doctor.ru@rusmg.ru

Medical Director
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Development Team
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

Office Manager
reception@rusmg.ru

Journal layout and color scheme
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Journal Central Office
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 16 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

Возможности применения препарата Димефосфон в неврологии и нейрохирургии

М. Г. Полуэктов¹, И. Г. Подымова², В. Л. Голубев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Поликлиника № 1 Управления делами Президента РФ, г. Москва

Цель обзора: систематизация данных по применению препарата Димефосфон (диметилхобутилфосфонилдиметилат) в отечественной неврологической и нейрохирургической практике.

Основные положения. Димефосфон обладает уникальным комплексным антиацидотическим, антиоксидантным, вазо- и нейротропным действием. Представленные в отечественной литературе данные свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности его использования при ЧМТ, хронических и острых ишемических поражениях головного мозга, новообразованиях ЦНС, болезни Меньера. В собственном исследовании результатов применения Димефосфона у больных дисциркуляторной энцефалопатией авторами продемонстрирован эффект препарата в отношении немоторных проявлений заболевания — нарушений сна, когнитивных функций и эмоционального состояния.

Заключение. Димефосфон оказывает клинически значимое действие при различных формах патологии ЦНС. Использование Димефосфона в отечественной неврологии и нейрохирургии выявило многообразные лекарственные эффекты препарата и показало высокий уровень его безопасности.

Ключевые слова: Димефосфон, нейропротекция, инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, черепно-мозговая травма.

Potentials of Using Dimephosphone in Neurology and Neurosurgery

M. G. Poluektov¹, I. G. Podymova², V. L. Golubev¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Outpatient Clinic No. 1, Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Objective of the Review: To systematize data about the use of Dimephosphone by Russian neurologists and neurosurgeons.

Key Points: Dimephosphone exhibits a unique combination of anti-acidotic, antioxidant, vasotropic and neurotropic activities. Data from Russian publications suggest that it is rather effective and safe for treating head injuries, chronic and acute brain ischemic injuries, central-nervous-system (CNS) neoplasms, and Meniere's disease.

The authors conducted their own study to evaluate the effects of Dimephosphone in patients with encephalopathy due to chronically inadequate brain circulation. In this study, they showed that this medication helped treat non-motor symptoms of this condition (sleep disturbances, cognitive impairment and emotional imbalance).

Conclusion: Dimephosphone provides clinically significant effects in patients with various CNS disorders. The experience of Russian neurologists and neurosurgeons with Dimephosphone has shown that this medicine has numerous beneficial effects and a robust safety profile.

Keywords: Dimephosphone, neuroprotection, stroke, encephalopathy due to chronically inadequate brain circulation, head injury.

Оригинальный отечественный препарат Димефосфон (диметилхобутилфосфонилдиметилат) был синтезирован в 1952 г. А. Н. Пудовиком в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова [1]. Он относится к группе метаболитов и представляет собой диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, обладающий антиацидотическим и антиоксидантным действием. Димефосфон выпускается с 1983 г., в ходе клинического применения обнаружилась также вазо- и нейротропная активность препарата.

Антиоксидантное действие реализуется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях головного мозга [8].

Димефосфон усиливает энергетические процессы в мозге как напрямую — воздействуя непосредственно на митохондрии, — так и косвенно — стимулируя и повышая потребление тканями тиреоидных гормонов, что сопровождается активизацией энергетических и катаболических процес-

сов в митохондриях клеток. Он проявляет также свойства некоторых нейротрансмиттеров: обладает ГАМК-ергической, Н-холино- и дофаминергической активностью.

Антиацидотическое действие препарата реализуется за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния, усиления внутри-органного кровотока и тканевого метаболизма. Кроме того, при применении Димефосфона уменьшается содержание молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга. В отличие от известных антиацидотических средств, непосредственно влияющих на кислотность крови путем введения соответствующего щелочного раствора, препарат производит свой эффект за счет вмешательства в метаболические процессы.

Одним из наиболее ценных свойств Димефосфона является его способность воздействовать на механизмы регуляции мозгового кровообращения и функции нервной системы. Экспериментально установлено, что препарат уменьшает явления циркуляторной гипоксии, улучшает регуляцию мозгового

Голубев Валерий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: vlgol_59@mail.ru

Подымова Ирина Геннадьевна — к. м. н., врач-невролог ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ. 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. E-mail: irinagen@mail.ru

Полуэктов Михаил Гурьевич — к. м. н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: polouekt@mail.ru

кровообращения, нормализует реактивность церебральных сосудов и кровенаполнение мозга и улучшает венозный отток. Кроме этого, Димефосфон нормализует нейромедиацию, благоприятно влияет на электрическую активность головного мозга, восстанавливает цикл «сон — бодрствование» [1].

Недавно в электрофизиологических исследованиях на нервно-мышечном синапсе было продемонстрировано, что Димефосфон обладает свойством блокировать ионные каналы. Это объясняет, почему он, подобно фенитоину, проявляет противосудорожную и антиаритмическую активность. Каналоблокирующее свойство Димефосфона, возможно, имеет прямое отношение к кальцийзависимым эффектам этого препарата [2].

Лекарственное средство выпускается в форме 15%-го раствора для приема внутрь во флаконах по 100 и 200 мл.

Наличие вазоактивного, нейропротективного, антиоксидантного, антигипоксикантного и нейротропного эффектов Димефосфона обосновывает возможность его применения при различных формах церебральной патологии. За более чем 30-летний период использования Димефосфона в практической медицине проведены многочисленные клинические исследования, продемонстрировавшие его эффективность при различных формах патологии нервной системы.

Многолетнее экспериментально-клиническое исследование по оценке эффективности Димефосфона в лечении пострадавших с ЧМТ проводилось в Казани [6]. За 7 лет в отделении реанимации были пролечены 2324 пациента с тяжелой ЧМТ, в схему лечения которых входил Димефосфон. При сравнении процессов восстановления сознания и рефлексов на фоне применения препарата и без него отмечена более быстрая положительная динамика в отношении появления сознания, восстановления адекватности поведения и рефлексов у больных, получавших Димефосфон. При применении Димефосфона ускорялась нормализация дыхания и системной гемодинамики, препарат способствовал быстрому регрессу очаговой стволовой и полушарной симптоматики. В результате было зарегистрировано снижение среднего показателя летальности у пациентов с тяжелой ЧМТ до 27% против 38,6% в предыдущий период, когда Димефосфон не входил в курс лечения. Таким образом, включение Димефосфона в комплексное лечение больных с тяжелой ЧМТ привело к снижению летальности на 30%.

В 1994 г. были опубликованы результаты исследования по оценке влияния Димефосфона на систему регуляции церебрального кровообращения у больных с новообразованиями головного мозга [5]. Наблюдались 53 пациента в возрасте от 5 до 66 лет с опухолями различной гистологической структуры супра- и субтенториальной локализации, получавшие монотерапию Димефосфоном. Было показано, что пятидневный курс лечения Димефосфоном (30 мг/кг внутрь 3 раза в день) в дооперационном периоде улучшает регуляцию мозгового кровообращения у больных с церебральными опухолями. Препарат восстанавливал линейную скорость кровотока во внутренних яремных венах и нарушенные реакции пульсового кровенаполнения на унифицированную антиортостатическую нагрузку. Одновременно нормализовались реакции внутренних сонных артерий и основной артерии на нагрузку с ингаляцией карбогена. В условиях высокого внутричерепного давления, обусловленного дополнительным объемным опухолевым процессом, ликворной гипертензией и отеком головного мозга, применение препарата приводило к восстановлению деятельности регуляторных механизмов циркуляторного обеспечения как химического, так и физи-

ческого гомеостаза и повышало их толерантность к операционной травме. В процессе лечения отмечались уменьшение двигательных и речевых расстройств, ослабление головной боли, улучшение сна, стабилизация гемодинамики и дыхания.

У больных, получавших Димефосфон до операции, уже к концу первых суток рядом с областью хирургического вмешательства регистрировалась нормальная реактивность мозговых сосудов, в отличие от пациентов, не получавших Димефосфон в качестве предоперационной фармакологической коррекции [5].

Димефосфон также продемонстрировал хороший эффект при лечении 49 больных с нарушениями мозгового кровообращения, обусловленными операционной травмой и тромбозом внутренних сонных артерий [12]. Больные принимали по 15 мл препарата 3 раза в день в течение 14 дней. При нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных операционной травмой, на фоне курсового применения препарата происходил быстрый регресс неврологических нарушений. Димефосфон хорошо купировал головную боль, обусловленную спазмом сосудов. При выраженном спазме периферических отделов средней мозговой артерии с помощью транскраниальной доплерографии обнаруживали снижение повышенных значений систолической и средней скорости кровотока и нормализацию систоло-диастолического коэффициента. Методом водородного клиренса было выявлено нормализующее влияние Димефосфона на исходно низкую реактивность церебральных сосудов.

У больных с последствиями тромбоза внутренних сонных артерий на фоне курсового применения Димефосфона уменьшались двигательные и речевые нарушения. При этом препарат эффективно устранял мигреноподобную головную боль. Длительность анальгетического действия при разовом приеме составляла до трех часов. Димефосфон хорошо переносился пациентами: побочных явлений со стороны ЖКТ не отмечалось, местные и аллергические реакции отсутствовали [12].

На базе НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко была проведена оценка влияния Димефосфона на функциональное состояние стволовых структур у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде [15]. У пациентов после удаления опухолей гипоталамо-гипофизарной и понтобульбарной локализации с клиникой транзиторного ишемического поражения мозга, нарушением сознания при сохранных центральных механизмах висцерально-вегетативной регуляции применение Димефосфона в суточной дозе 40–60 мг/кг обеспечивало регресс общемозговой и очаговой симптоматики начиная со 2–3-х суток от начала терапии. При этом наблюдалась тенденция к нормализации паттерна ЭЭГ.

У больных с опухолями гипоталамо-гипофизарной локализации, получавших Димефосфон, в сравнении с контрольной группой, где этот препарат не применялся, наблюдалась тенденция к более быстрому восстановлению объема циркулирующей крови после оперативного вмешательства, что, вероятно, было обусловлено нормализацией функций паравентрикулярных ядер гипоталамуса. При опухолях IV желудочка применение Димефосфона позволяло предотвратить развитие сердечной недостаточности центрального генеза. Аналогичный стресспротективный эффект Димефосфона отмечался у больных в остром периоде ЧМТ, при этом наиболее выраженным он был при симптомах поражения срединно-базилярных структур мозга. У пациентов, получавших

Димефосфон, отмечалась тенденция к уменьшению глубины нарушения сознания [15].

В 1996 г. были опубликованы результаты применения Димефосфона при лечении синдрома Меньера [16]. В условиях стационара 30 пациентов в возрасте от 26 до 70 лет получали монотерапию препаратом в суточной дозе 45 мл в течение 2–3 недель. Длительность наблюдения пролеченных больных составляла 1,5 года. Стабильный положительный эффект отмечался у 67% пациентов. При этом наилучшие результаты прослеживались при сравнительно небольшой продолжительности заболевания (до 5 лет), одностороннем поражении лабиринта, вестибулярных расстройствах в дебюте болезни. При «кохлеарном» начале заболевания эффективность лечения составляла 50%. Полученные данные о положительном влиянии Димефосфона у больных с поражением периферического звена кохлеовестибулярного анализатора вследствие гидропса лабиринта, вероятнее всего, связаны с антиацидотическим эффектом препарата, а также с его благоприятным воздействием на микроциркуляцию в сосудах вертебробазиллярной системы.

По результатам клинического испытания препарата Димефосфон [11], у пациентов с синдромом вегетативной дистонии его трехнедельный курс приводил к улучшению субъективного статуса: у больных уменьшались головная боль и головокружение, улучшался сон, сглаживались явления ипохондри и раздражительности. Уменьшались проявления ангиодистонии, стабилизировались пульс и уровень АД. Тенденция к нивелированию дистонии сосудов мозга прослеживалась на результатах реоэнцефалографии. Среди пациентов, страдавших мигренью, купирования приступов головной боли под действием Димефосфона отмечено не было, частота приступов оставалась неизменной в течение всего времени приема препарата. В то же время в межприступном периоде большинство пациентов отмечали субъективное улучшение состояния: исчезали неврозоподобные наслоения, улучшался сон, уменьшались сенестопатические проявления.

Изучено влияние Димефосфона на динамику неврологического дефицита у больных с заболеваниями спинного мозга и его корешков [7]. Димефосфон назначался внутрь по 15 мл (2,25 мг) 3–4 раза в день в течение 2–3 недель. У 14 пациентов с радикулопатией после удаления грыжи межпозвоночного диска на 3–4-е сутки лечения препаратом исчезали корешковые боли и онемение в проекции дерматомов пораженных корешков. При нарушениях спинального кровообращения, обусловленных дисциркуляторной миелопатией, под воздействием Димефосфона значительно уменьшались органические нарушения: регрессировал парапарез и восстанавливались функции органов малого таза.

Авторы приводят также результаты лечения больной с нижней параплегией после тотального удаления экстрамедуллярной опухоли спинного мозга. На фоне лечения Димефосфоном отмечались быстрый регресс двигательных нарушений, потепление ниже верхнего уровня проводниковых расстройств и уменьшение болей в ногах [7].

Проанализированы результаты лечения больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне в возрасте от 26 до 60 лет, принимавших Димефосфон в течение 3 недель [10]. При вертебробазиллярной сосудистой недостаточности Димефосфон уменьшал головные боли, головокружение, шум в ушах, неустойчивость походки, а также улучшал память и концентрацию внимания. Корректирующее действие Димефосфона

в вертебробазиллярном бассейне было связано с торможением развития отека ткани и улучшением реологии циркулирующих эритроцитов. Препарат сглаживает сдвиги микрокровообращения спинного и продолговатого мозга и оказывает антигипоксическое действие на мозговые структуры.

В исследованиях, проведенных в Казанской государственной медицинской академии, установлено, что Димефосфон может благоприятно влиять на клиническое течение рассеянного склероза [9]. Исследователи наблюдали 21 больного с церебральной формой рассеянного склероза, чей средний возраст составил 32,6 года. Димефосфон назначался перорально по 15 мл (2,25 мг) 3 раза в день в течение 10 дней. Клиническое улучшение наблюдалось у 16 больных (76,2%). Субъективно оно выражалось в улучшении самочувствия и повышении настроения. Объективно наблюдалось уменьшение тремора и шаткости при ходьбе. В ряде случаев исчезал нистагм, нарастала сила в ногах. Улучшались проприоцептивные рефлексы, в части наблюдений уменьшалась спастичность. Побочных явлений и ухудшения течения заболевания во время приема препарата отмечено не было.

Эффективность Димефосфона у пациентов с ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) исследовалась в работе коллектива Центрального военного клинического госпиталя им. П. В. Мандрыка (г. Москва) [4]. В течение 20–25 дней 50 пациентов в возрасте 64–80 лет с этой формой церебральной патологии принимали Димефосфон внутрь в суточной дозе 45 мл. На фоне приема препарата уменьшались или полностью прекращались головная боль, головокружение, а также происходило улучшение памяти. В ряде случаев исчезали клинические проявления острого вестибулярного синдрома. При проведении ультразвуковой эхопультсографии основной артерии отмечалось увеличение ее просвета на фоне приема Димефосфона. При этом препарат, не обладая выраженным сосудорасширяющим эффектом, оказывал положительное влияние на метаболизм ишемизированной ткани мозга. Лечение хорошо переносилось больными.

На базе Института клинической и экспериментальной неврологии им. П. М. Сараджишвили (Грузия) было выполнено исследование эффективности препарата Димефосфон при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга в сравнении с циннаризином [13]. Под наблюдением находились 54 пациента с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты) и 102 — с хроническими.

Димефосфон оказался более эффективным в отношении проявлений вестибулярной дисфункции и при острых, и при хронических нарушениях мозгового кровообращения. У пациентов с мозговым инсультом на фоне терапии Димефосфоном через 3–4 дня улучшалось общее состояние, уменьшались очаговые симптомы. Положительная динамика чаще отмечалась при локализации очага в вертебробазиллярном бассейне. В 42,6% случаев ишемического инсульта регистрировалось полное выздоровление. При хронических нарушениях мозгового кровообращения уже на 2–3-и сутки приема Димефосфона наблюдалось уменьшение как субъективных вестибулярных нарушений, так и объективных: нистагма, вестибулярной гипо- или гиперрефлексии, нарушения равновесия в простой и сенсibilизированной позах Ромберга. По сравнению с применением циннаризина регресс вестибуло-атактического синдрома при приеме Димефосфона наступал в более короткие сроки и был более стойким [13].

С целью оценки возможности, эффективности и безопасности применения препарата Димефосфон у больных

ДЭ в 2013 г. на кафедре нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова было проведено открытое сравнительное исследование по изучению эффективности трех методов лечения немоторных проявлений ДЭ: монотерапии Димефосфоном, использования Димефосфона в комбинации с винпоцетином, а также изолированного применения винпоцетина [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 58 пациентов с разными стадиями ДЭ. Средний возраст больных составил 70,4 ± 7,0 года (от 60 до 83 лет); мужчин было 13, женщин — 45. Первая стадия ДЭ имела у 8,6%, вторая — у 84,5%, третья — у 6,9% больных.

В зависимости от метода лечения были сформированы три группы пациентов: монотерапии винпоцетином (n = 20), монотерапии Димефосфоном (n = 20) и комбинированного лечения Димефосфоном и винпоцетином (n = 18). Группы не имели статистически значимых различий по возрастному и половому составу, а также по степени тяжести ДЭ.

Димефосфон назначался в дозе 45 мл/сут, винпоцетин — в дозе 15 мг/сут. При комбинированном приеме больные принимали Димефосфон вместе с винпоцетином. Курс приема препаратов составлял 21 день.

У всех пациентов перед началом лечения оценивали когнитивные возможности при помощи шкалы краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), эмоциональный статус посредством госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также качество сна при помощи анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. Повторное тестирование по тем же шкалам выполняли на 21-й день лечения, результаты вносили в амбулаторные карты пациентов.

При статистическом анализе использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Различия показателей в группах считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице приведены сравнительные данные групп исследования по количеству пациентов, которые получили улучшение по какому-либо из оценивавшихся немоторных показателей. Респондеры были определены по суммарным баллам соответствующих опросников — улучшением считали их изменение более чем на 0%.

Как видно из этой таблицы, в группах пациентов, получавших Димефосфон в виде монотерапии и Димефосфон вместе с винпоцетином, наблюдалось большее число респондеров по всем шкалам. Монотерапия Димефосфоном в наибольшей степени способствовала улучшению субъективной оценки сна и снижению уровня тревоги. Комбинированное применение Димефосфона и винпоцетина сопровождалось наиболее выраженной позитивной динамикой показателей по шкале MMSE и уровня депрессии по госпитальной шкале.

В период лечения некоторые больные, получавшие только Димефосфон, жаловались на боль в желудке и изжогу, однако эти ощущения не потребовали отмены препарата. При приеме Димефосфона с винпоцетином в течение курса лечения отмечались однократный подъем АД до 160 мм рт. ст. (у одного пациента), боль в желудке (у двух пациентов), изжога и пошатывание при ходьбе (у одного пациента). На фоне изолированного приема винпоцетина побочных эффектов не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты подтвердили эффективность Димефосфона в лечении немоторных проявлений ДЭ. Эффект Димефосфона — препарата, относящегося к группе антиацидотических средств, — оказался сопоставимым с эффектом винпоцетина — «классического» сосудорасширяющего средства, улучшающего мозговое кровообращение. Известно, что главным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровотоке является его антивазоконстрикторное влияние [17]. Данный эффект реализуется за счет блокирования сосудистых норадренергических реакций. Клинический эффект Димефосфона определяется нормализацией кислотно-щелочного состояния при ацидозах различной этиологии, благодаря чему препарат оказывает вазоактивное, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. В нашем исследовании применение Димефосфона у пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью в течение 21 дня сопровождалось статистически значимым ($p < 0,05$) улучшением когнитивных функций и показателей сна, а также снижением уровня тревоги.

Среди оценивавшихся немоторных нарушений на фоне применения Димефосфона в наибольшей степени улучшались субъективные характеристики сна. Это наблюдение представляется нам очень важным, поскольку для пациентов пожилого и старческого возраста характерна высокая распространенность нарушений сна [3]. Повышение качества сна при приеме Димефосфона может способствовать снижению дозы уже принимаемых снотворных препаратов, использование которых среди пациентов старших возрастных групп должно быть ограниченным в связи с нежелательными побочными эффектами.

Таблица

Количество пациентов с улучшением немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения, n (%)

Опросники	Винпоцетин (n = 20)	Димефосфон (n = 20)	Димефосфон + винпоцетин (n = 18)
Mini-Mental State Examination	11 (55,0)	14 (70,0)	13 (72,2)
Анкета сна	6 (30,0)	17 (85,0)*	14 (77,7)**
Госпитальная шкала тревоги и депрессии:			
• тревога	10 (50,0)	16 (80,0)*	13 (72,2)
• депрессия	12 (60,0)	12 (60,0)	14 (77,7)

* Отличия группы больных, принимавших только Димефосфон, от группы монотерапии винпоцетином статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличие группы больных, принимавших Димефосфон с винпоцетином, от группы монотерапии винпоцетином статистически значимо ($p < 0,05$).

Примечание. Респондеров по отдельно взятым немоторным показателям определяли по изменению суммарных баллов соответствующих опросников более чем на 0%.

Наибольшая степень снижения немоторных расстройств при хронической сосудистой мозговой недостаточности наблюдалась при проведении комбинированного лечения Димефосфоном в сочетании с винпоцетином. Наряду с улучшением показателей сна, когнитивного функционирования и снижением уровня тревоги на фоне комбинированной терапии отмечалось и снижение уровня депрессии.

Исследование показало хорошую переносимость препарата Димефосфон. Побочные явления были отмечены только в 12% случаев. Наблюдались симптомы раздражения верхних отделов ЖКТ — боль в желудке и изжога. Все побочные реакции имели легкую степень выраженности и не требовали отмены препарата или назначения корректирующей терапии. В целом данные по переносимости Димефосфона, получен-

ные в нашей работе, сопоставимы с результатами упомянутых исследований и данными обзора Л. З. Подорожанской и соавт. (1996) [4, 7, 9, 11–13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные результаты применения Димефосфона, включая данные, полученные в нашем собственном исследовании, демонстрируют наличие клинически значимого эффекта препарата при различных формах патологии ЦНС. Более чем 30-летняя история применения Димефосфона в отечественной неврологии и нейрохирургии позволяет констатировать наличие многообразных лекарственных эффектов препарата и высокий уровень безопасности его использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анчикова Л. И., Валеева И. Х., Студенцова И. А. К механизму действия отечественного препарата Димефосфона // Казан. мед. журн. 2005. Т. 86. № 2. С. 92–97.
2. Гараев Р. С. Изыскание новых лекарственных средств в рядах фосфорорганических соединений // Казан. мед. журн. 2008. Т. 89. № 5. С. 585–590.
3. Голенков А. В., Полуэктов М. Г. Особенности и нарушения сна в пожилом и старческом возрасте // Клин. геронтология. 2012. № 7–8. С. 8–13.
4. Данилин В. Г., Капитоненко А. М. Опыт лечения Димефосфоном больных с ишемическим инсультом и атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 47.
5. Данилов В. И., Горожанин А. В. Влияние Димефосфона на систему регуляции церебрального кровообращения у больных с опухолями головного мозга // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 1994. № 2. С. 23–26.
6. Данилов В. И., Панкова В. П., Студенцова И. А., Визель А. О. Экспериментально-клиническое обоснование применения Димефосфона при операционной и черепно-мозговой травмах // Нейрохирургия. 2002. № 2. С. 43–48.
7. Данилов В. И., Тавлуй К. П. Влияние Димефосфона на динамику неврологического дефицита у больных с заболеваниями спинного мозга и его корешков // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 50.
8. Димефосфон. Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4441.htm (дата обращения — 09.03.2015).
9. Дьяконова И. Н., Гуревич Е. П. Влияние Димефосфона на клиническое течение рассеянного склероза // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 56.
10. Малышев В. Г. Закономерности кровенаполнения вертебральной бассейна при ротационной цервикальной травме: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1991. 37 с.
11. Отчет о клиническом испытании препарата Димефосфон (СССР). Кафедра невропатологии ЦОЛИУВ. М., 1989. С. 2. URL: http://society.sleepmed.ru/files/docs/Dimephosphon_otchet.doc (дата обращения — 05.06.2015).
12. Парфенов В. Е. Эффективность Димефосфона у больных с первичными и вторичными нарушениями мозгового кровообращения // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 98.
13. Подорожанская Л. З., Сасания И. В. Эффективность Димефосфона при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 102.
14. Полуэктов М. Г., Подымова И. Г., Голубев В. Л. Опыт применения препарата Димефосфона в лечении немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии // Лечение заболеваний нервной системы. 2014. Т. 14. № 2. С. 26–32.
15. Сировский Э. Б., Мадорский С. В. Влияние Димефосфона на функциональное состояние стволовых структур у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 124.
16. Тарасов Д. И., Патыкина С. К., Шеремет А. С. Применение Димефосфона в лечении больных с синдромом Меньера // Тез. докл. Рос. конф., посвящ. 75-летию И. В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. Казань, 1996. Вып. 3. С. 131.
17. Rischke R., Kriegelstein J. Effects of vinpocetine on local cerebral blood flow and glucose utilization seven days after forebrain ischemia in the rat // Pharmacology. 1990. Vol. 41. N 3. P. 153–160. ■

Библиографическая ссылка:

Полуэктов М. Г., Подымова И. Г., Голубев В. Л. Возможности применения препарата Димефосфон в неврологии и нейрохирургии // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 5–10.

Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата в лечении когнитивных нарушений

И. С. Преображенская

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

В настоящей статье подробно обсуждены механизмы действия антагонистов рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA) и возможности применения препаратов этой фармакотерапевтической группы в лечении когнитивных нарушений. Освещены результаты клинических исследований, а также показания к назначению антагонистов NMDA-рецепторов при когнитивных нарушениях различной природы и разной степени выраженности.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов, мемантин, когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона, черепно-мозговая травма, инсульт, лечение когнитивных нарушений.

N-Methyl-D-Aspartate Antagonists in Treatment of Cognitive Disorders

I. S. Preobrazhenskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

This paper provides a detailed overview of the mechanisms of mode of N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists and the possibilities of using drugs of this pharmacotherapeutic group to treat cognitive disorders. It also includes the results of some clinical studies and a list of cognitive disorders of various origin and severity that can be treated with NMDA antagonists.

Keywords: NMDA antagonists, memantine, cognitive disorders, moderate cognitive disorders, dementia, Alzheimer s disease, vascular dementia, Parkinson s disease, head injury, stroke, treatment of cognitive disorders.

Глутамат — основной возбуждающий, или активирующий, церебральный нейротрансмиттер. Активация глутаматергической системы — универсальный механизм активизирующий как при нормальных, физиологических, так и при патологических процессах [3, 4, 20]. В основе действия глутамата лежит активация мембранных нейрональных рецепторов, она приводит к тому, что ионы кальция входят внутрь нейрона и заряд мембраны нервной клетки изменяется [26, 28].

Различают два типа глутаматных рецепторов — ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы, в свою очередь, подразделяются на три подтипа: α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионатные (AMPA), каинатные и N-метил-D-аспартатные (NMDA) [26]. Имеется некоторое различие в действии ионотропных рецепторов: так, AMPA- и каинатные рецепторы изменяют заряд мембраны нейрона быстро, в то время как NMDA-рецепторы начинают свою работу значительно медленнее и медленнее же ее заканчивают, что приводит к долгой гиперполяризации и деполяризации мембраны нейрона.

При естественной работе мозга активность NMDA-рецепторов тесно связана с обучением человека, в частности с поддержанием достаточного уровня внимания, качеством запоминания информации, скоростью психических процессов [4, 15]. При активации NMDA-рецепторов опосредованно усиливается деятельность большинства нейрхимических систем мозга, в том числе ацетилхолинергической, дофаминергической, серотонинергической. Следствиями этого являются более качественное выделение значимой информации из общего потока, ее лучшая фиксация, более быстрое и полное последующее извлечение при необходимости. Многомодальное действие и широкая связь системы глутамата с другими медиаторными церебральными системами позволяют предположить, что препараты, оказывающие влияние на NMDA-рецепторы, будут полезны при различных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными нарушениями в результате поражения тех или иных зон головного

мозга и, как следствие, тех или иных нейромедиаторных систем.

При патологических состояниях, например церебральной ишемии или нейродегенерации, активация NMDA-рецепторов обычно лежит в основе гибели нервных клеток. Механизм гибели нейронов в этих случаях обозначается как апоптоз (программированная клеточная смерть) [7]. Генетически неполноценная клетка или клетка, находящаяся в условиях длительного токсического воздействия либо ишемии, в случае избыточной стимуляции NMDA-рецепторов накапливает значительное число ионов кальция на внутренней стороне мембраны; при долгом открытии ионных каналов это приводит к дополнительному входу в нейрон воды, разбуханию и последующей гибели нервной клетки. Данный универсальный механизм встречается при самых разнообразных заболеваниях головного мозга, в том числе при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, ЧМТ, церебральных дегенерациях [3, 4, 12, 13, 22]. Сходные процессы описаны и при нормальном, физиологическом, старении: с момента рождения человека гены — индукторы апоптоза устраняют функционально неактивные клетки, этот естественный механизм является основным при старении и последующей смерти.

Важную роль при гибели клеток головного мозга как при сосудистом, так и при нейродегенеративном его поражении играет окислительный, или оксидативный, стресс. Ишемия, токсическое воздействие на клетку или иные факторы приводят к развитию митохондриальной дисфункции с последующей активацией процессов перекисного окисления липидов и образованием свободных радикалов [4, 7, 18, 22]. Свободные радикалы, в свою очередь, оказывают непосредственное токсическое действие на нейрон и играют роль катализатора при уже текущем патологическом процессе.

При болезни Альцгеймера (БА) оксидативный стресс имеет еще одно патологическое свойство: в условиях церебральной ишемии или окислительного стресса при данном заболева-

нии ускоряется отложение амилоидного белка. Последний представляет собой в норме не образующееся соединение, состоящее из 42 аминокислот, которое оказывает непосредственное токсическое действие на нервные клетки [13, 17, 18]. Амилоидный белок изначально откладывается в местах богатых ацетилхолином: некоторые ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, стимулируют отложение амилоидного белка. Тропность амилоида к структурам мозга, богатым ацетилхолином, обуславливает клинические проявления БА, а именно раннее и наиболее грубое страдание памяти при этом заболевании. Известно, что внимание, необходимое для активного запоминания информации, консолидация следа памяти, а также последующее извлечение информации имеют ацетилхолинергическую медиацию [2, 4, 11, 17]. В свою очередь, амилоидный белок способен активировать NMDA-рецепторы или увеличивать их чувствительность, что создает замкнутый круг с непрерывным развитием патологического процесса [28].

Активизация амилоидогенеза при БА как следствие работы ферментов, участвующих в метаболизме ацетилхолина, и ускорение клеточной гибели вследствие активации системы глутамата взаимно дополняют и усиливают друг друга. В одной из ранних статей, посвященных патогенезу БА, авторы образно написали, что «...глутамат может быть исполнителем нейродегенеративного процесса, а холинергические нейроны — одной из его жертв» [14]. Таким образом, замедления прогрессии БА следует ожидать как при назначении ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭС), так и при использовании антагонистов NMDA-рецепторов.

Антагонист NMDA-рецепторов мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан) под торговым названием Акатинол Мемантин был зарегистрирован в Германии в 1978 г., основными показаниями к его назначению являлись болезнь Паркинсона и спастичность при различных неврологических заболеваниях. Открытие ключевого механизма действия препарата состоялось лишь 10 лет спустя [28, 29], с того времени многочисленные клинические исследования убедительно

показали его эффективность в лечении когнитивных расстройств различной этиологии [2–5, 10, 14, 29, 34].

Наиболее ранние исследования были проведены у пациентов с деменцией сосудистой и нейродегенеративной природы умеренной и тяжелой степени выраженности [10, 16, 27, 31, 32, 34]. Многочисленные клинические, преимущественно двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые, исследования убедительно показали эффективность мемантина в лечении как сосудистой деменции, так и БА (табл. 1). Эффективность лечения подтверждалась не только уменьшением выраженности когнитивных нарушений, но и положительной динамикой поведенческих расстройств, улучшением адаптации пациентов, снижением потребности в психотропных препаратах. Фармакоэкономические исследования продемонстрировали, что при применении мемантина значительно сокращаются прямые и косвенные расходы на лечение: снижается потребность в других лекарственных средствах, уменьшается время, необходимое для ухода за пациентом, укорачиваются сроки госпитализации и т. д.

Полученные результаты легли в основу всемирно принятых рекомендаций [2, 4, 17, 34], согласно которым для лечения БА на стадиях легкой и умеренной деменции препаратами выбора являются ингибиторы АХЭС, в то время как для лечения сосудистой деменции, особенно на умеренной и тяжелой стадиях, а также у пациентов с умеренной и тяжелой БА следует использовать антагонисты NMDA-рецепторов. В последующих исследованиях антагонисты NMDA-рецепторов продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с БА на стадиях легкой и умеренной деменции [5, 9, 11, 19, 30]. Было отмечено также их значимое положительное влияние на выраженность когнитивных расстройств у пациентов с легкой и умеренной деменцией сосудистой этиологии. В то же время исследования не показали убедительного эффекта ингибиторов АХЭС у пациентов с сосудистой деменцией. В результате антагонисты NMDA-рецепторов стали препаратами выбора при сосудистой деменции, БА умеренной и тяжелой степени выраженности и препарата-

Таблица 1

Клинические исследования эффективности мемантина при деменции различной природы [11, 19, 30]

Исследование	Число пациентов	Длительность деменции	Тяжесть деменции	Результаты лечения
MMM 300	548	6 месяцев	легкая и умеренная сосудистая деменция	значительное улучшение когнитивных функций
VVV 500	288	6 месяцев	легкая и умеренная сосудистая деменция	значительное улучшение когнитивных функций
MEM-MD-10	403	6 месяцев	легкая и умеренная болезнь Альцгеймера	улучшение когнитивных функций
LU-MONO	более 400	6 месяцев	легкая и умеренная болезнь Альцгеймера	тенденция к улучшению когнитивных функций
MEM-MD-02	432	6 месяцев	умеренная и тяжелая болезнь Альцгеймера	значительное улучшение поведения
Winblad and Poritis	166	3 месяца	умеренная и тяжелая деменция	значительное улучшение двигательных функций и поведения
Reisberg 2000	252	6 месяцев	умеренная и тяжелая деменция	значительное улучшение когнитивных функций
MEM-MD-01	350	6 месяцев	умеренная и тяжелая болезнь Альцгеймера	тенденция к улучшению когнитивных функций

ми, возможными к применению при БА легкой и умеренной степени.

По данным исследований, как у пациентов с БА, так и у больных сосудистой деменцией улучшение начинается уже через 2 недели после завершения подъема дозы мемантина [3–5, 19, 31, 33]. В дальнейшем динамика когнитивных функций различается: при БА обычно происходит уменьшение выраженности когнитивных нарушений в течение 3–6 первых месяцев лечения с последующей стабилизацией когнитивных нарушений; при сосудистой деменции возможно уменьшение выраженности когнитивных расстройств и на более поздних сроках лечения.

Интересные результаты получены при сравнительном анализе эффективности мемантина у пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией [5]. В этом исследовании максимальная клиническая эффективность мемантина у пациентов с БА достигалась на 3-м месяце лечения, сохранялась до 6-го месяца, затем происходило постепенное нарастание выраженности когнитивных нарушений. У пациентов с сосудистой и, особенно, со смешанной деменцией эффект также был достигнут через 3 месяца от начала лечения, но затем когнитивные симптомы продолжали уменьшаться в течение последующего периода наблюдения. Наибольшая эффективность препарата отмечалась при сочетании БА и сосудистых факторов риска [5]. Можно выдвинуть две гипотезы, объясняющие преимущественное действие мемантина у этой группы пациентов: 1) препарат одновременно влияет на дефицит ацетилхолина и церебральную ишемию; 2) играет роль тот факт, что при сочетании церебральной и нейродегенеративной патологии обычно усиливается выраженность когнитивных нарушений, тогда как сами патологические процессы, как правило, бывают менее выраженными, чем только церебральная нейродегенерация (без сосудистого поражения головного мозга) или только церебральная ишемия (без нейродегенерации) с аналогичной степенью когнитивных расстройств.

Следует подробно обсудить возможности применения мемантина у пациентов с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) — второй после БА по частоте встречаемости нейродегенеративной деменцией, клинически проявляющейся сочетанием паркинсонизма, деменции, зрительных галлюцинаций и колебаний выраженности когнитивных, двигательных и поведенческих симптомов (так называемых флюктуаций) [6, 21, 23–25]. Описан выраженный ацетилхолинергический дефицит при этом заболевании, предположительно именно грубая недостаточность ацетилхолина лежит в основе развития как когнитивных и психических симптомов, так и флюктуаций [25]. В этой связи основными препаратами, рекомендованными для лечения ДТЛ, являются представители группы ингибиторов АХЭС.

Нами выполнено исследование эффективности мемантина у больных ДТЛ [6, 8]. В исследование были включены 30 пациентов с вероятной ДТЛ (16 мужчин и 14 женщин) и 15 пациентов с БА (6 мужчин и 9 женщин). Средний возраст больных составил $73,5 \pm 2,8$ года в группе ДТЛ и $65,3 \pm 4,9$ года в группе БА. Эффективность мемантина анализировали с помощью стандартных нейропсихологических шкал через 1,5; 3; 6 месяцев лечения.

Уже через 1,5 месяца приема мемантина у пациентов с БА статистически значимо уменьшилась выраженность когнитивных нарушений ($p < 0,05$). Наибольшую положительную динамику продемонстрировали ориентация, запоминание предъявляемого материала, прямой и обратный счет ($p <$

$0,05$). Отмечались уменьшение выраженности нарушений внимания ($p = 0,013$) и мнестических расстройств ($p = 0,023$), некоторое нарастание беглости психических процессов ($p = 0,038$). На фоне лечения мемантином у пациентов с БА было достигнуто небольшое, но значимое снижение выраженности лобной дисфункции ($p = 0,048$). На 3-м и 6-м месяцах лечения ни позитивной, ни негативной динамики когнитивных нарушений у больных БА не обнаружено.

У пациентов с ДТЛ через 1,5 месяца лечения мемантином также наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности когнитивных нарушений ($p < 0,05$). Положительная динамика была отмечена прежде всего в отношении выраженности зрительно-пространственных расстройств ($p = 0,012$), беглости психических процессов ($p = 0,015$), инициации психической деятельности ($p = 0,011$). В меньшей степени снижалась выраженность мнестических нарушений ($p = 0,034$). На 3-м и 6-м месяцах лечения у пациентов с ДТЛ, в отличие от больных БА, происходило дальнейшее значимое уменьшение выраженности когнитивных нарушений, что проявлялось в снижении выраженности лобной дисфункции ($p < 0,05$) и зрительно-пространственных нарушений ($p < 0,05$), увеличении беглости речи ($p < 0,05$), нарастании темпа нейродинамических процессов ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности терапии мемантином при ДТЛ и БА показал, что на фоне лечения у больных БА более выраженную позитивную динамику имеют ориентация в пространстве и времени ($p = 0,034$), мнестические нарушения ($p = 0,022$), диспраксия ($p = 0,018$), в то время как у пациентов с ДТЛ более значительный эффект достигается в отношении зрительно-пространственных функций ($p = 0,008$), внимания ($p < 0,001$), инициации психической деятельности ($p = 0,003$), беглости речи ($p = 0,015$), способности к обобщению ($p = 0,019$) и выстраиванию программы действия ($p = 0,035$).

При изучении возможного влияния терапии мемантином на частоту развития и тяжесть галлюцинаций нами обнаружено, что у пациентов с ДТЛ, принимающих и не принимающих мемантин, галлюцинации развиваются одинаково часто, однако выраженность их на фоне лечения мемантином значимо меньше ($p = 0,012$).

Серьезного внимания заслуживает вопрос о перспективности применения мемантина у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона. Исследования, проведенные среди таких больных, выявили возможность некоторого уменьшения выраженности когнитивных нарушений при лечении мемантином и у пациентов с деменцией, и у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) [4, 5, 8]. Механизм действия в данном случае может состоять как в опосредованном влиянии на церебральную дофаминергическую систему (у пациентов с УКР), так и в сочетанном влиянии на систему дофамина и ацетилхолина.

Учитывая физиологическое действие глутамата, антагонисты NMDA-рецепторов должны снижать способность пациентов к обучению и усвоению новой информации, однако результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют об обратном эффекте. Этот парадокс пытались разъяснить многие нейрофизиологи. Так, С. Parsons и соавт. указывали, что отмеченное в эксперименте нарушение процесса обучения животных возникает лишь при концентрации мемантина, в несколько раз превышающей концентрацию, которая достигается в клинической практике ($2,5\text{--}5 \mu\text{M}$ и $0,5 \mu\text{M}$ соответственно) [28, 29]. Взаимодействие меман-

тина (в терапевтических концентрациях) с рецепторами не нарушает нормальное функционирование глутаматергических синапсов, напротив, оно предотвращает их избыточную активацию [4, 14, 20]. Действие мемантина обратимо и зависит от состояния NMDA-рецепторов: при физиологических церебральных процессах препарат высвобождает ранее заблокированные NMDA-рецепторы, при патологической активации сохраняет свое блокирующее действие [4, 11, 13, 20, 22, 28, 29].

Многочисленные исследования свидетельствуют о нейропротективных свойствах мемантина [4, 14, 15, 18, 22, 26, 29, 32]. Так, исследования, выполненные *in vitro*, показали, что этот препарат значительно повышает выживаемость нейронов в условиях церебральной ишемии. Клинические исследования, проведенные у пациентов с БА разной степени тяжести, продемонстрировали, что своевременное назначение мемантина приводит к значимому замедлению прогрессии деменции, особенно при БА, развившейся после 65 лет (так называемой БА с поздним началом, или сенильной БА). Крайне интересны результаты, полученные О. В. Успенской и соавт. [9]. В исследование были включены пациенты с УКР, соответствовавшими критериям амнестического варианта УКР (преддементная стадия БА), у которых изучались уровни белков — маркеров БА до лечения мемантином и на фоне терапии. В работе показаны значимое увеличение концентрации амилоидного белка и, напротив, значимое снижение концентрации тау-протеина в цереброспинальной жидкости на фоне лечения, что убедительно свидетельствует о снижении скорости нейродегенеративного процесса (при прогрессии БА отмечаются обратные изменения — снижение концентрации амилоидного белка в ликворе и реципрокное повышение уровня тау-протеина).

Отдельно следует обсудить важный вопрос о возможном влиянии терапии антагонистами NMDA-рецепторов на выраженность и прогрессию недементных когнитивных расстройств. Клинические исследования большинства препаратов, рекомендованных для лечения деменции, не показали убедительной эффективности в лечении легких и умеренных когнитивных расстройств. К методам лечения УКР отнесены поддержание умственной и физической нагрузки, контроль за сердечно-сосудистыми заболеваниями, отказ от курения, диета и контроль веса, выявление и своевременное лечение тревожно-депрессивных расстройств. Широко рекомендуется выполнение когнитивного и когнитивно-моторного тренинга, когнитивно-поведенческой психотерапии.

Целесообразно привести результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования эффективности мемантина [5]. Критериями включения в исследование были возраст от 55 лет, наличие легких, умеренных когнитивных нарушений или легкой деменции. В исследование не включались больные с тяжелой соматической или неврологической патологией, а также клинически значимой депрессией. Участниками исследования стали 240 человек, которые в дальнейшем были рандомизированы в две группы: пациенты основной группы ($n = 148$) получали мемантин, в группе сравнения ($n = 92$) применялось лечение другими препаратами по выбору врача-исследователя, кроме ноотропов, дофаминергических препаратов, антидепрессантов, ингибиторов АХЭС.

Все обследованные имели УКР или очень легкую деменцию, при этом этиология когнитивных расстройств не анализировалась. Средний возраст пациентов составил $69,5 \pm 5,5$ года [62–74], в основной группе — $69,2 \pm 5,7$ года

[63–75] и в группе сравнения — $67,6 \pm 6,1$ года [61–72]. Статистически значимых различий между группами пациентов по возрасту не было. Пациенты основной группы и группы сравнения не различались также по уровню образования, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ЧМТ в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали при помощи батареи нейропсихологических тестов с количественной оценкой результатов. Количественное нейропсихологическое тестирование выполнялось до включения пациентов в исследование, через 1,5; 3; 6 месяцев на фоне приема мемантина (основная группа) или другой терапии (группа сравнения). Пациенты обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности когнитивных расстройств.

В основной группе уже после трех месяцев приема мемантина отмечался значимый регресс выраженности когнитивных симптомов лобной дисфункции ($p < 0,000001$). В группе сравнения динамики когнитивных показателей лобной дисфункции не наблюдалось. Различия между пациентами основной и контрольной групп по указанным показателям через 3 и 6 месяцев наблюдения были статистически значимы (t -test, $p < 0,05$).

Анализ динамики мнестических расстройств показал, что на фоне терапии мемантином у пациентов происходит значимое уменьшение выраженности нарушений памяти, проявляющееся как увеличением числа запоминаемых слов при заучивании материала, так и воспроизведением большего количества слов после проведения интерференции ($p < 0,000001$). В группе сравнения не отмечалось какой-либо динамики мнестических расстройств на всем протяжении периода наблюдения. Различия между группами достигали статистической значимости через 3 месяца лечения и сохранялись в течение всего последующего наблюдения (t -test, $p < 0,05$).

На фоне лечения мемантином у пациентов отмечались увеличение беглости речи ($p < 0,000001$), нарастание уровня внимания ($p < 0,000001$) и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств ($p < 0,000001$). Эффект терапии был констатирован на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. В группе сравнения значимой динамики указанных когнитивных нарушений не отмечалось. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, нарушений беглости речи и уровня внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись в дальнейшем (t -test, $p < 0,05$).

Для оценки динамики когнитивных нарушений в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. Выраженность когнитивных нарушений в первой подгруппе ($n = 96$) соответствовала легкой деменции, во второй ($n = 52$) — степени УКР. Подгруппы пациентов не имели значимых различий по возрасту: в первой подгруппе средний возраст составил $66,5 \pm 6,4$ года [62–74], во второй — $67,3 \pm 6,8$ года [61–75].

Пациенты с исходно большей выраженностью когнитивных нарушений в целом лучше реагировали на лечение ($p = 0,044$). Однако в подгруппе с изначально более легким снижением когнитивных функций отмечалась более выраженная динамика нарушений памяти (зрительная и слухоречевая память: $p = 0,048$ и $p = 0,044$ соответственно) и беглости речи ($p = 0,009$).

Характеристика пациентов исследуемых групп, в баллах [1]

Показатели	Группа лечения мемантином (20 больных, средний возраст 69 лет)	Контрольная группа (20 больных, средний возраст 68 лет)
Тяжесть инсульта (по шкале NIH-NINDS)	3,3 ± 1,9	2,9 ± 1,9
Инвалидность (по шкале Рэнкина)	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,7
Краткая шкала оценки психического статуса	22,4 ± 4,1	23,4 ± 3,1
Батарея тестов лобной дисфункции	10,8 ± 3,0	12,2 ± 2,4
Тест рисования часов	5,1 ± 2,3	7,2 ± 2,2

Был проведен корреляционный анализ эффективности терапии в зависимости от наличия сосудистых факторов риска: артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта в анамнезе, сахарного диабета — и отягощенного наследственного анамнеза по деменции. Результаты анализа не показали зависимости между эффективностью терапии мемантином и наличием или отсутствием указанных сосудистых факторов риска, равно как и наличием или отсутствием наследственной отягощенности по деменции.

Исследование убедительно показало, что мемантин эффективен в лечении УКР как нейродегенеративной, так и сосудистой природы. Полученные данные позволили нам рекомендовать его в качестве основного лекарственного препарата для лечения недементных когнитивных расстройств.

Анализируя результаты применения мемантина у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, следует подчеркнуть его эффективность как на стадии УКР, так и при наличии деменции любой степени выраженности [3–5, 32–34]. Положительное действие мемантина отмечено у пациентов с сосудистой деменцией различной природы. Сосудистая деменция гетерогенна; по сути, развитие деменции является клиническим проявлением декомпенсации вследствие поражения большого объема головного мозга либо зон, важных для нормального когнитивного функционирования (базальные ганглии, таламус, ствол головного мозга, гиппокамп, лобные доли), при сердечно-сосудистой патологии. Универсальное действие на глутаматергическую систему и, опосредованно, на другие церебральные медиаторные системы наделяет мемантин несомненным преимуществом и лежит в основе его эффективности в отношении когнитивных симптомов при сосудистой деменции независимо от причин ее развития.

В рамках профилактики развития когнитивных нарушений следует рассмотреть влияние мемантина на когнитивные симптомы у пациентов в острейшем и остром периоде нарушения мозгового кровообращения. Инсульт считается важнейшим и основным механизмом развития сосудистых когнитивных расстройств любой степени выраженности, в этой связи чрезвычайно важно как предотвращать его развитие, так и проводить максимальную лекарственную и нелекарственную коррекцию когнитивных, двигательных, эмоциональных симптомов заболевания начиная с ранних стадий.

На базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова выполнено исследование

эффективности мемантина у пациентов с ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Больные были разделены на группы лечения мемантином (препарат назначался на первые сутки заболевания) и контроля (без приема мемантина). Группы включали по 20 больных и являлись сопоставимыми по тяжести инсульта, степени инвалидизации, а также выраженности когнитивных расстройств (табл. 2).

Эффективность лечения оценивали на 7–10-е сутки и через 3 месяца от развития ОНМК. Состояние пациентов на 7–10-е сутки не различалось. Анализ состояния пациентов, выполненный через 3 месяца, убедительно показал, что на фоне лечения мемантином происходит уменьшение выраженности когнитивных нарушений и инвалидности пациентов в целом (анализ по шкале Рэнкина, $p < 0,05$).

Отдельного внимания заслуживают исследования эффективности мемантина у пациентов с перенесенной ЧМТ. Большинство из них показывают, что на фоне лечения мемантином качество реабилитации таких больных существенно улучшается, данная закономерность касается как когнитивных, так и двигательных расстройств. Отмечается также значимое сокращение сроков реабилитации [4, 5].

Мемантин хорошо переносится: исследования показали, что побочные эффекты развиваются в единичных случаях [2, 4, 5, 10, 16, 26, 27, 31, 34]. Самыми частыми симптомами являются беспокойство, нарушение сна и головокружение. Развитие побочных эффектов обычно бывает связано со слишком быстрым повышением дозы препарата.

Стандартной рекомендованной схемой является постепенное наращивание дозы мемантина до 20 мг/сут с шагом титрации 5 мг: в 1-ю неделю пациенты принимают 5 мг, во вторую — 10 мг, в третью — 15 мг, начиная с 4-й недели доза лекарственного препарата составляет 20 мг. Применение препарата в дозах менее 20 мг не рекомендуется. Препарат не следует назначать пациентам с эпилепсией и с осторожностью надо применять у пациентов с почечной недостаточностью. В настоящее время рекомендуется принимать мемантин один раз в день, с утра: исследования показали, что прием 10 мг мемантина утром и 10 мг днем не дает никакой дополнительной эффективности по сравнению с однократным утренним приемом 20 мг препарата [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о широком спектре активности мемантина у пациентов с когнитивными нарушениями различной природы и разной степени выраженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахнина Н. В., Никитина Л. Ю., Парфенов В. А., Яхно Н. Н. Постинсультные когнитивные нарушения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил.: Инсульт. 2008. Вып. 22. С. 16–21.
2. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. 319 с.
3. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
4. Дамулин И. В. Новая нейротропная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. № 25. С. 1178–1182.
5. Мхитарян Э. А., Преображенская И. С., Дамулин И. В. Влияние мемантина на когнитивные функции у больных деменцией различной этиологии // Консилиум. 2006. Т. 8. № 2. С. 113–117.
6. Преображенская И. С. Деменция с тельцами Леви: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 367 с.
7. Преображенская И. С., Коршунов А. М. Программированная смерть клеток (апоптоз) // Неврол. журн. 1998. № 1. С. 40–46.
8. Преображенская И. С., Мхитарян Э. А., Яхно Н. Н. Сравнительный анализ когнитивных нарушений при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 20–25.
9. Успенская О. В., Яхно Н. Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование) // Неврол. журн. 2009. Т. 14. № 3. С. 49–54.
10. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine—results of a phase II double-blind study // Pharmacopsychiatry. 1988. Vol. 21. N 3. P. 144–146.
11. Arvanov V. L., Chou H. C., Chen R. C., Tsai M. C. Pre- and post-synaptic actions of memantine at cholinergic central synapse of *Achatina fulica* // Comp. Biochem. Physiol. 1994. N 107. P. 305–311.
12. Chan S. L., Lu C., Mattson M. P. Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: Impact on neuronal apoptosis and necrosis // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21. N 15. P. S17.
13. Cowburn R., Hardy J., Roberts P., Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease // Neurosci. Lett. 1988. Vol. 86. N 1. P. 109–113.
14. Danysz W., Parsons C. G., Mobius H. J., Stoffler A. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease — a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action // Neurotox. Res. 2000. Vol. 2. N 2–3. P. 85–97.
15. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels // Pharmacol. Rev. 1999. Vol. 51. N 1. P. 7–61.
16. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial // Arzneimittelforschung. 1991. Vol. 41. N 8. P. 773–780.
17. Francis P. T., Palmer A. M., Snape M., Wilcock G. K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. Vol. 66. N 2. P. 137–147.
18. Gibson G. E., Haroutunian V., Zhang H. et al. The importance of mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies according to ApoE genotype // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21. N 15. P. S90.
19. Knopman D. S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2006. Vol. 6. N 5. P. 365–371.
20. Kornhuber J., Wiltfang J. The role of glutamate in dementia // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. N 53. P. 277–287.
21. Kosaka K., Iseki E. Dementia with Lewy bodies // Curr. Opin. Neurol. 1996. Vol. 9. N 4. P. 971–975.
22. Mark L. P., Prost R. W., Ulmer J. L., Smith M. M. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2001. Vol. 22. N 10. P. 1813–1824.
23. McKeith I. G., Ballard C. G., Perry R. H., Ince P. G. et al. Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies // Neurology. 2001. Vol. 57. P. 1497–1499.
24. McKeith I. G., Galasko D., Kosaka K., Perry E. K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop // Neurology. 1996. Vol. 47. N 5. P. 1113–1124.
25. McKeith I. G., Fairbairn A. F., Bothwell R. A., Moore P. B. et al. An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type // Neurology. 1994. Vol. 44. N 5. P. 872–877.
26. Müller W. E., Mutschler E., Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia // Pharmacopsychiatry. 1995. Vol. 28. N 4. P. 113–124.
27. Pantev M., Ritter R., Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment // Zeitsch. Gerontopsychol. Psychiatr. 1993. N 6. P. 103–117.
28. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update // Drug News Perspect. 1998. Vol. 11. N 9. P. 523–569.
29. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of pre-clinical data // Neuropharmacology. 1999. Vol. 38. N 6. P. 735–767.
30. Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. N 3. P. 303–308.
31. Reisberg B., Windscheif U., Ferris S. et al. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: Results of placebo-controlled 6-month trial // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21. P. S275.
32. Ruther E., Glaser A., Bleich S., Degner D. et al. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine // Pharmacopsychiatry. 2000. Vol. 33. N 3. P. 103–108.
33. Sahin K., Stoeffler A., Furtuna P. et al. Dementia severity and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21. P. S27.
34. Winblad B., Wimo A., Möbius H. J., Fox J. M. et al. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999. Vol. 14. N 11. P. 911–914. ■

Библиографическая ссылка:

Преображенская И. С. Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата в лечении когнитивных нарушений // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 11–17.

Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии

Я. Р. Нарциссов, С. Е. Бороновский, Е. В. Машковцева

Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, г. Москва

Цель исследования: сравнительный анализ влияния геометрии единичного разветвления кровеносного сосуда на формирование ишемического очага.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием компьютерного моделирования нестационарной диффузии глюкозы от границы стенки кровеносного сосуда в виртуальном фантоме локальной области нервной ткани. Результаты получены на примере системы, содержащей один сосуд калибра 60 мкм с одной точкой ветвления, построение которого проводилось на основании теории оптимального ветвления (бифуркации) сосудистого дерева. Ишемические условия моделировались путем исключения отдельной ветви кровеносного сосуда. Полученные объемные пространственно-временные градиенты были представлены в виде послойных имиджей.

Результаты. Показано, что при окклюзии отдельной ветви сосуда существует локальная область нервной ткани в непосредственной близости от точки ветвления, в которой концентрация глюкозы снижается значительно сильнее при симметричной геометрии бифуркации, чем при асимметричной. Данное утверждение без ограничения общности применимо и к другим метаболитам, диффундирующим от стенки кровеносного сосуда.

Заключение. Уровень трофического обеспечения локальной области, потенциально являющейся зоной формирования ишемического очага, в значительной степени зависит от геометрии ветвления сосудистой системы.

Ключевые слова: диффузия метаболитов, трофические нарушения, ишемический очаг, геометрия кровеносных сосудов.

Geometry of Blood-Vessel Branching: Impact on Extent of Trophic Changes Accompanying Formation of Ischemic Lesions

Ya. R. Nartsissov, S. E. Boronovsky, E. V. Mashkovtseva

Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow

Study Objective: To perform a comparative analysis of how a single bifurcation of a blood vessel influences the formation of an ischemic lesion.

Materials and Methods: The study was carried out using computational modeling of non-steady state glucose diffusion from the blood vessel wall in a virtual phantom of a local nervous-tissue area. The results were obtained using a system containing a single 60- μ m vessel with one bifurcation point. It was created based of the theory of optimal branching (bifurcation) of the vascular tree. Ischemic conditions were modelled by stopping blood flow in the blood-vessel branch. The obtained 3D-spatiotemporal gradients were presented as sliced images.

Study Results: The study showed that occlusion of the single blood-vessel branch is associated with a reduction in glucose concentration in a local nervous-tissue area closely adjacent to the branching point; this reduction is more significant when bifurcation symmetry is preserved compared to instances of asymmetrical bifurcation. This observation can be easily extrapolated to other metabolites that diffuse from the blood vessel wall.

Conclusion: Trophic supply of a local area where an ischemic lesion can potentially develop depends highly on the geometry of blood-system branching.

Keywords: diffusion of metabolites, trophic changes, ischemic lesion, geometry of blood vessels.

Ишемическое поражение головного мозга представляет собой одну из наиболее распространенных патологий и занимает лидирующее место среди инвалидизирующих заболеваний [3, 4]. Ухудшение кровоснабжения нервной ткани обуславливает достаточно быстрое уменьшение в клетках концентраций кислорода, глюкозы и других важнейших метаболитов, что создает условия для начала протекания патобиохимических процессов и формирует основу для запуска ишемического каскада [7]. В дальнейшем образование ишемического очага в существенной степени зависит от длительности и глубины трофических нарушений [5].

Палитра последующих метаболических изменений многообразна, но первопричиной формирования очага является полное или частичное прекращение тока крови в отдельной области. Примечательно, что механистическая причина нарушения мозгового кровообращения позволяет относительно просто смоделировать нарушение трофического состояния нервной ткани. Для достижения данной цели достаточно рассмотреть окклюзию отдельной ветви сосуда и, как следствие, снижение концентрации метаболитов в некоторой локальной области. При этом ее величина может характеризовать тип последующего ишемического инсульта.

Бороновский Станислав Евгеньевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов ЧУ «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии». 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14. E-mail: scihazard@yandex.ru

Машковцева Елена Валерьевна — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов ЧУ «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии». 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14. E-mail: mash22@mail.ru

Нарциссов Ярослав Юрьевич — к. ф.-м. н., доцент, заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов ЧУ «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии». 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14. E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

На основе диффузионных и перфузионных характеристик головного мозга выделяют атеротромботический, кардиоэмболический и лакунарный типы ишемического инсульта [1, 8]. Следует отметить, что при малом размере поражения (до 1,0 мм) лакунарные повреждения не удается обнаружить даже с помощью современных средств клинической диагностики и это, безусловно, затрудняет эффективное проведение терапии [2]. Необходимо подчеркнуть, что во многих случаях нарушения мозгового кровообращения могут быть кратковременными и обратимыми, поэтому поддержание физиологических концентраций кислорода и метаболитов в области возможного ишемического очага является важнейшей компенсаторной функцией нервной ткани, позволяющей предотвратить развитие тяжелой патологии [15, 16].

Обобщенный теоретический анализ состояния сосудистой системы головного мозга является весьма сложной задачей по причине ее существенной вариабельности. В сочетании с тонкой гетерогенной структурой мозга вопрос о формулировке закономерностей возникновения трофических нарушений для конкретных областей с последующим формированием ишемического очага представляется неразрешимым. В то же время особое значение имеет применение методов компьютерного моделирования для описания конкретных паттернов.

Цель исследования: сравнительный анализ влияния геометрии единичного разветвления кровеносного сосуда на формирование ишемического очага.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

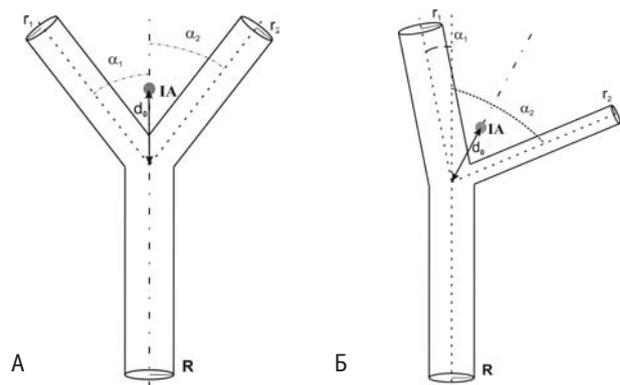
Моделирование пространственно-временного распределения концентрации метаболита проводилось в локальной области, включавшей в себя один сосуд с одной точкой ветвления (рис. 1), из которого происходила диффузия метаболитов в ткань. Без ограничения общности рассуждений калибр материнской ветви R принимался равным 60 мкм. Хорошо известно, что геометрическое разветвление кровеносных сосудов происходит не случайным образом — оно подчиняется весьма строгим закономерностям, обусловленным гидродинамикой течения крови и свойствами сосудистой стенки [17, 18]. Более того, не только геометрия бифуркации, но и калибр дочерних ветвей и их длина определяются соотношениями, полученными в рамках представлений о минимальности совершаемой работы и минимуме общего сопротивления системе потоку [10, 11]. Совокупность вышеупомянутых предположений можно условно обозначить как теорию оптимального ветвления (бифуркации) [13, 14].

Таким образом, хотя форма сосудистого дерева разнообразна, каждый отдельный локальный участок достаточно жестко детерминирован. Следует обратить внимание, что среди всех случаев можно выделить две группы точек ветвления. В одном случае дочерние ветви расходятся от точки бифуркации симметрично оси материнской ветви (см. рис. 1А), а в другом — несимметрично (см. рис. 1Б), т. е. биссектриса угла ветвления существенно отклоняется от оси материнской ветви. Совершенно очевидно, что между двумя ветвями образуется область, трофическое обеспечение которой будет осуществляться исключительно путем диффузии метаболитов от их стенок. Она должна располагаться вблизи точки бифуркации и равноудаленно от поверхности ветвей. Область ишемии (ischemic area — IA) представлена на рисунке 1.

Фантом выбранного участка нервной ткани строился на основании принципов, изложенных ранее [6, 20]. В качестве

Рис. 1. Схематическое изображение сосуда с одной точкой ветвления.

Примечание. Различные варианты бифуркации можно условно объединить в две группы — симметричные (А) и асимметричные (Б). В случае симметричных точек ветвления $\alpha_1 \approx \alpha_2$ и $r_1 \approx r_2$. При асимметричном ветвлении не только существенно меняется угол отклонения от оси материнской ветви: $\alpha_1 \ll \alpha_2$, — но и происходит изменение калибра дочерних ветвей: $r_1 > r_2$; $r_1 \sim R$. Локальная область, заключенная между ветвями сосуда и расположенная на биссектрисе ветвления на расстоянии d_0 от точки бифуркации, представляет собой центр предполагаемой ишемической области (IA)



областей источников метаболитов были приняты полости кровеносных сосудов [20]. Пространственно-временные распределения метаболитов были рассчитаны на основании аналитических решений первой краевой задачи для сферически-симметричного источника [6]. Формирование трофических нарушений в предполагаемой ишемической области рассматривалось как следствие окклюзии дочерней ветви сосуда и моделировалось путем исключения из совокупности источников этой ветви. Полученные объемные пространственно-временные градиенты концентрации глюкозы были представлены в виде послойных имиджей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

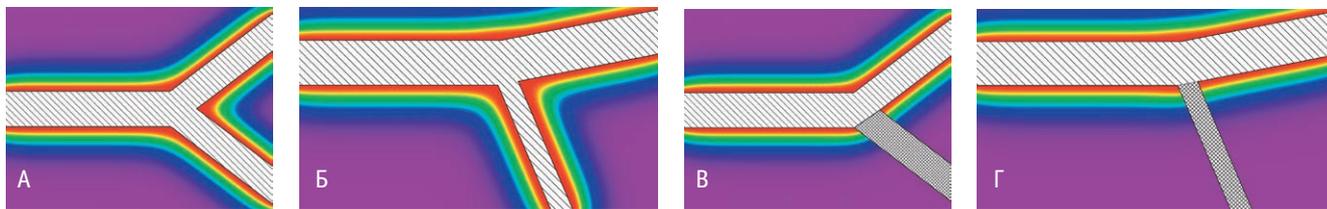
Пространственно-временные градиенты концентрации глюкозы вблизи отдельного сосуда с одной точкой ветвления показаны на рисунке 2. Видно, что симметричная и асимметричная системы при отсутствии окклюзии имеют сходные градиенты концентрации глюкозы. Различие в области IA для рассматриваемых фантомов составило 15% и было обусловлено особенностями геометрии.

Однако при моделировании окклюзии относительное изменение содержания глюкозы в точке наблюдения существенно образом зависело от исходной геометрии бифуркации. Так, в случае симметричного ветвления падение уровня глюкозы от значения, наблюдавшегося до окклюзии, составило 41%, а при асимметричной бифуркации — лишь 22%. Столь существенные различия указывают на то, что формирование области снижения трофики после окклюзии малого кровеносного сосуда в значительной степени зависит не только от уровня метаболизма нервной ткани, но и от взаимного расположения функционирующих ветвей.

Наше наблюдение относительно значения геометрии бифуркации кровеносных сосудов находит подтверждение

Рис. 2. Пространственные распределения концентрации глюкозы вблизи сосуда с симметричной (А) и асимметричной (Б) точкой ветвления, а также соответствующие изменения градиентов при окклюзии ветви (В, Г).

Примечание. Параметры моделирования принимали следующие значения: концентрация глюкозы в кровотоке — 5 мМ; коэффициент диффузии $D = 300 \text{ мкм}^2\text{с}^{-1}$ [19]; коэффициент поглощения глюкозы средой $k = 0,3 \text{ с}^{-1}$. Полость сосуда выделена и заштрихована. Дочерняя ветвь, подвергаясь окклюзии, обозначена двойной штриховкой



и в работах по изучению других тканей. Так, в случае диабетической ретинопатии экспериментально показано, что степень увеличения угла бифуркации малого кровеносного сосуда может рассматриваться как маркер тяжести и прогноза заболевания [12]. В то же время N. Charman и соавт. продемонстрировали, что увеличение угла бифуркации сосуда наблюдается в ответ на понижение насыщения крови кислородом [9]. Данное обстоятельство косвенным образом экспериментально подтверждает обнаруженное нами значение асимметричных структур ветвления сосудов для поддержания трофического уровня нервной ткани при окклюзии

отдельных ветвей. Необходимо также отметить, что полученный в нашей работе результат носит общий характер и может быть качественно экстраполирован на множество метаболитов, диффундирующих вблизи стенки сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного в работе теоретического анализа определено, что трофическое снабжение локальной области, потенциально являющейся зоной формирования ишемического очага, в значительной степени зависит от геометрии ветвления сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 288 с.
2. Виничук С. М., Волосовец А. А., Пустовая О. А., Тренет Л. Н. и др. Внутримозговое кровоизлияние и геморрагическая трансформация ишемического инсульта: обнадеживающие результаты лечения // Междунар. неврол. журн. 2009. № 6. С. 40–51.
3. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2013. № 5 (83). С. 7–12.
4. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения // Вестн. РГМУ. 2006. № 4. С. 28–32.
5. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. и др. Этапная помощь больным с церебральным инсультом // Лечеб. дело. 2004. № 3. С. 62–68.
6. Нарциссов Я. Р., Тюкина Е. С., Бороновский С. Е., Шешегова Е. В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пиллярных оболочек головного мозга крыс // Биофизика. 2013. Т. 58. № 5. С. 887–896.
7. Скворцова В. И., Нарциссов Я. Р., Бодыхов М. К., Кичук И. В. и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 1. С. 30–37.
8. Суслина З. А., Пирадов М. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медпресс-информ, 2008. 283 с.
9. Charman N., Haimes G., Stanton A. V., Thom S. A. et al. Acute effects of oxygen and carbon dioxide on retinal vascular network geometry in hypertensive and normotensive subjects // Clin. Sci. 2000. Vol. 99. N 6. P. 483–488.
10. Cohn D. L. Optimal Systems: I. The Vascular System // Bull. Math. Biophysics. 1954. N 16. P. 59–74.

11. Cohn D. L. Optimal Systems: II. The Vascular System // Bull. Math. Biophysics. 1955. N 17. P. 219–227.
12. Habib M. S., Al-Diri B., Hunter A., Steel D. H. The association between retinal vascular geometry changes and diabetic retinopathy and their role in prediction of progression — an exploratory study // BMC Ophthalmol. 2014. Vol. 14: 89. doi: 10.1186/1471-2415-14-89.
13. Kamiya A., Togawa T. Optimal branching structure of the vascular tree // Bull. Math. Biophysics. 1972. N 34. P. 431–438.
14. Kamiya A., Togawa T. Theoretical relationship between the optimal models of the vascular tree // Bull. Math. Biol. 1974. N 36. P. 311–323.
15. Lobysheva N. V., Selin A. A., Vangeli I. M., Byvshev I. M. et al. Glutamate induces H2O2 synthesis in nonsynaptic brain mitochondria // Free Radical Biology and Medicine. 2013. Vol. 65. P. 428–435.
16. Lobysheva N. V., Tonshin A. A., Selin A. A., Yaguzhinsky L. S. et al. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // Neurochem. Int. 2009. Vol. 54. N 5–6. P. 322–329.
17. Murray C. D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries // J. Gen. Physiol. 1926. N 9. P. 835–841.
18. Murray C. D. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1926. Vol. 3. N 12. P. 207–214.
19. Myung D., Derr K., Huie P., Noolandi J. et al. Glucose permeability of human, bovine, and porcine corneas in vitro // Ophthalmic Res. 2006. Vol. 38. N 3. P. 158–163.
20. Nartsissov Ya. R. Spatial-time gradients and their modeling in virtual phantoms // MTSB. Virtual modelling and regulation. Vladimir. RusEuro. 2010. Vol. XIV. P. 71–80. URL: http://holesterin.info/wp-content/uploads/2010/10/Book-of-abstracts_ISGSB2010.pdf (дата обращения — 01.05.2015). ■

Библиографическая ссылка:

Нарциссов Я. Р., Бороновский С. Е., Машковцева Е. В. Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 18–20.

Современная механотерапия у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени выраженности

И. П. Ястребцева¹, А. С. Иванова¹, А. Е. Баклушин¹, А. В. Кочетков², Е. А. Баклушина¹

¹ Ивановская государственная медицинская академия

² Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Цель исследования: анализ результативности малонагрузочного тренинга на реабилитационно-диагностическом комплексе Primus RS у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени выраженности при остром нарушении мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Проведено сравнительное обследование 27 пациентов с легким и умеренным центральным гемипарезом вследствие церебрального инсульта: больные группы сравнения (13 человек) проходили лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи при инсульте, в основной группе (14 человек) дополнительно применяли малонагрузочный тренинг на комплексе Primus RS. С помощью комплекса Primus RS определяли силу, работу и выносливость мышечных групп, а также амплитуду движений в суставах в начале и в конце курса реабилитации.

Результаты. У пациентов основной группы возросли сила мышц пораженных конечностей, выносливость мышечных групп, а также суммарный объем движений. Кроме того, у больных отмечалась положительная динамика показателей активности и участия согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, в первую очередь спастичности мышц паретичной руки.

Заключение. При проведении малонагрузочного тренинга у пациентов, перенесших инсульт, происходит уменьшение мышечной спастичности пораженных конечностей, а также наблюдается тенденция к возрастанию силы, выносливости мышечных групп и к росту объема движений в суставах.

Ключевые слова: малонагрузочный тренинг, реабилитация, центральный парез, инсульт.

Current Mechanotherapy in Patients with Mild or Moderate Paresis of Central Origin

I. P. Yastrebtseva¹, A. S. Ivanova¹, A. E. Baklushin¹, A. V. Kochetkov², E. A. Baklushina¹

¹ Ivanovo State Medical Academy

² Institute of Advanced Training, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Study Objective: We assessed the efficacy of low-load training using the Primus RS rehabilitation therapy equipment in a group of patients with mild or moderate paresis of central origin that developed following a cerebrovascular accident.

Materials and Methods: The study included a comparative examination of 27 patients with mild or moderate hemiparesis of central origin that developed following a cerebrovascular insult. In the comparator group (n = 13), treatment was provided in accordance with the standards for medical care for patients with stroke. In the main group (n = 14), patients also underwent training at low work loads, using Primus RS. Primus RS was also used to measure the muscle strength, work and endurance and the range of joint movement at the beginning and at the end of the rehabilitation course.

Study Results: In the main group, patients had an increased muscle strength in the affected limbs, a higher endurance and a wider total range of joint movement. In addition, patients showed positive changes in activities and participation, as assessed by the International Classification of Functioning, Disability and Health. This was primarily manifested as a reduced muscle spasticity in the paretic upper limb.

Conclusion: Our study showed that in stroke patients low-load training is associated with a reduction in muscular spasticity in the affected limbs and a trend toward increased limb strength and endurance and a wider range of joint movement.

Keywords: low-load training, rehabilitation, paresis of central origin, stroke.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из ведущих причин инвалидизации больных. Частота гемипаретического синдрома к концу острого периода инсульта достигает 81%, в том числе гемиплегии — 11%, грубого и выраженного гемипареза — 11%, умеренного и легкого — 59% [2, 3, 7]. Одним из важных методов лечения больных, перенесших инсульт, остается кинезотерапия, в том числе механотерапия. Доказано, что ежедневные 30-минутные занятия, направленные, в част-

ности, на укрепление мышц верхних и нижних конечностей, оказывают положительное влияние на состояние здоровья пациентов, перенесших инсульт, повышая их способность к самообслуживанию [4]. На сегодняшний день практически ни один лекарственный или нейрохирургический метод лечения не позволяет добиться аналогичных результатов [5].

Содержанием механотерапии являются дозированные, ритмически повторяющиеся физические упражнения на специальных аппаратах и приборах. В современной меха-

Баклушин Алексей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института последипломного образования, проректор по дополнительному и послевузовскому профессиональному образованию и клинической работе ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Баклушина Екатерина Алексеевна — студентка V курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Иванова Анна Сергеевна — клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Кочетков Андрей Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой реабилитационной и спортивной медицины ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. 125371, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Ястребцева Ирина Петровна — д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. E-mail: ip.2007@mail.ru

нотерапии применяют реабилитационные тренажеры с программным управлением, позволяющим дозировать амплитуду и интенсивность движения. Суть нового подхода к применению механотерапии состоит в адаптивном последовательном обучении правильным движениям — от примитивных до сложных — с целью их нейрорефлекторного закрепления во время упражнений. При этом происходит восстановление трофики мышц, суставов, связок, костей и, как следствие этого, тела в целом [1].

Универсальный комплекс для функциональной оценки, диагностики и реабилитации опорно-двигательного аппарата Primus RS (BTE Technologies, Inc. США) включает в себя большое количество адаптеров и насадок для симуляции различных профессиональных и повседневных действий (как изолированных, так и комплексных движений). Тренировки на нем можно проводить во всех двигательных плоскостях. На сегодняшний день остаются неуточненными оптимальные режимы работы с разными мышечными группами у больных с двигательными расстройствами при церебральном инсульте.

Цель исследования: оценка результативности малонагрузочного тренинга на реабилитационно-диагностическом комплексе Primus RS у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени выраженности при ОНМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе клиники Ивановской государственной медицинской академии, где в период с января 2013 г. по май 2015 г. было пролечено 2468 пациентов с церебральной патологией. Обследованы 27 человек в раннем восстановительном периоде ОНМК с парезом легкой и умеренной степени выраженности. Основную группу составили 14 человек в возрасте 44–65 лет (средний возраст — $59,1 \pm 3,7$ года), из них 7 человек с легким парезом и 7 — с умеренным. В группу сравнения вошли 13 человек 46–72 лет (средний возраст — $58 \pm 7,4$ года), из них 6 человек с легким парезом и 7 — с умеренным. Критериями исключения из исследования стали инфекционные и онкологические заболевания головного мозга, ЧМТ, деменция, речевые дисфункции, а также значительная и грубая степень выраженности пареза, затрудняющая проведение тренинга.

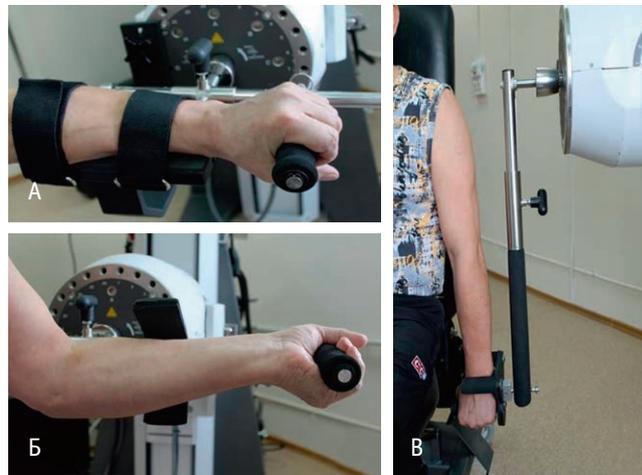
Всем пациентам выполняли клиническое неврологическое обследование с оценкой поврежденных функций, показателей активности и участия согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ, 2001). С помощью реабилитационно-диагностического комплекса Primus RS (BTE Technologies, Inc. США) при изометрическом тесте определяли силу мышечных групп, а при изотоническом тесте — работу и время работы мышц пораженной конечности (отражающие выносливость), а также суммарный объем движений в суставах, совершаемый пациентом за 3 минуты тестирования. Использовались насадки для осуществления флексии и экстензии в лучезапястном (рис. 1А), локтевом (рис. 1Б) и плечевом суставах (рис. 1В). Тестирование проводилось дважды — в начале и в конце курса реабилитации.

Все больные проходили лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи при инсульте. Пациентам основной группы, кроме того, проводился малонагрузочный тренинг на комплексе Primus RS: ежедневно в течение 50 минут, не менее 8 раз за курс. Экстензия в лучезапястном, локтевом и плечевом суставах выполнялась пациентами активно, флексии — пассивно. В качестве нагрузки для тренинга были

Рис. 1. Насадки реабилитационно-диагностического комплекса Primus RS.

Фото авторов.

- А — малый рычаг с изменяемой длиной + подставка для сгибания/разгибания запястья;
- Б — малый рычаг с изменяемой длиной;
- В — большой рычаг с изменяемой длиной



взяты 5% от величины максимальной силы, полученной при изометрическом тесте.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Для зависимых выборок применяли критерии Пирсона (χ^2) и Вилкоксона, для независимых — критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

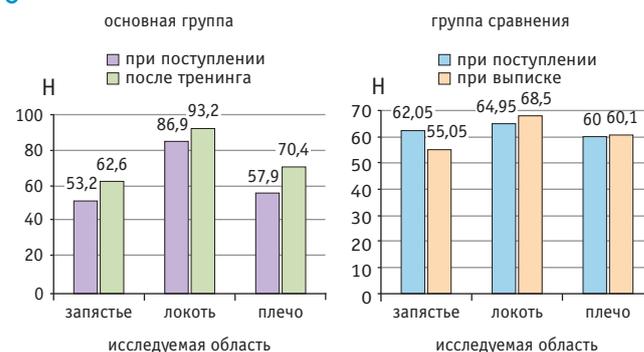
РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении малонагрузочного тренинга у пациентов основной группы отмечалось увеличение силы мышц пораженной конечности (рис. 2, 3, $p > 0,05$). У пациентов группы сравнения наблюдалось незначительное снижение мышечной силы в дистальных отделах и отсутствовали существенные изменения в проксимальных отделах (см. рис. 2, 3, $p > 0,05$).

При оценке показателя работы мышц по результатам изотонического теста положительная динамика была выявлена у всех пациентов основной группы. У пациентов группы сравнения отмечалось снижение данного показателя в локтевом и лучезапястном суставах (рис. 4, 5, $p > 0,05$).

Объем движений в суставах увеличился у всех пациентов основной группы. У пациентов группы сравнения объем

Рис. 2. Мышечная сила у пациентов с легким центральным гемипарезом, Н



движений снизился в локтевом суставе и не претерпел существенных изменений в лучезапястном (рис. 6, 7, $p > 0,05$).

В основной группе отмечалась положительная динамика некоторых показателей МКФ. Следует отметить, что показатели мышечной спастичности руки (b735) у этих больных регрессировали статистически значимо (рис. 8, $p < 0,05$), в отличие от лиц группы сравнения (рис. 9, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе восстановления нарушенной двигательной функции лежит механизм нейропластичности — способности нервной ткани к структурно-функциональной перестройке,

Рис. 3. Мышечная сила у пациентов с умеренным центральным гемипарезом, Н

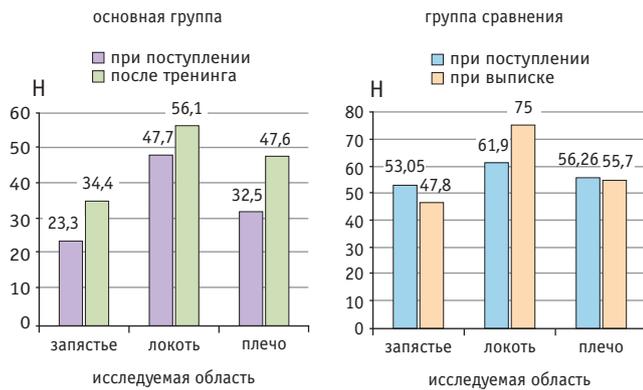


Рис. 4. Работа мышечных групп парализованных конечностей у пациентов с легким центральным гемипарезом, Дж

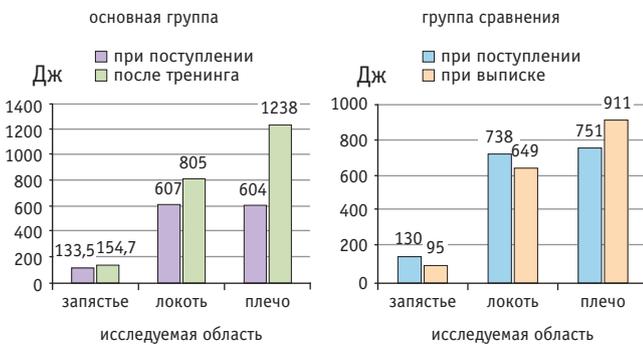


Рис. 5. Работа мышечных групп парализованных конечностей у пациентов с умеренным центральным гемипарезом, Дж

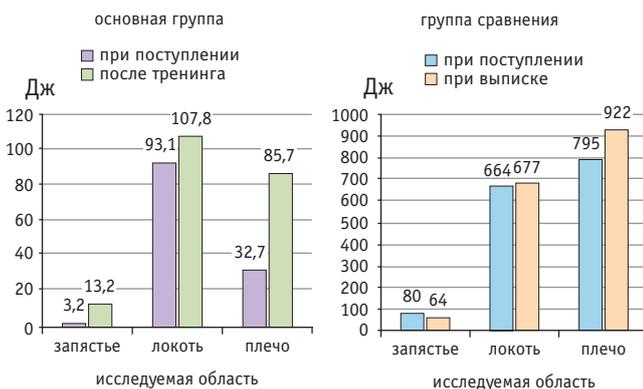


Рис. 6. Суммарный объем движений в парализованных конечностях у пациентов с легким центральным гемипарезом, градусы

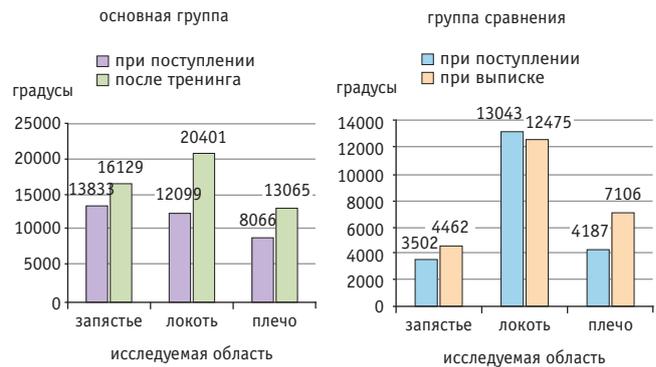


Рис. 7. Суммарный объем движений в парализованных конечностях у пациентов с умеренным центральным гемипарезом, градусы

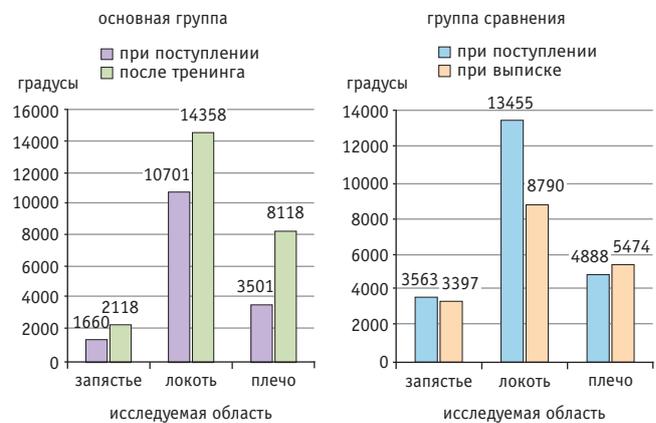
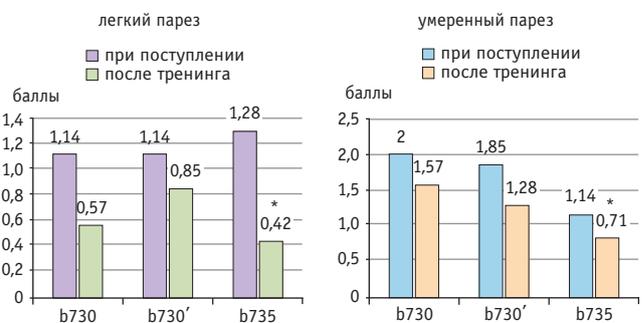


Рис. 8. Динамика показателей функций и структур организма по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у пациентов основной группы, баллы.

* $P < 0,05$.

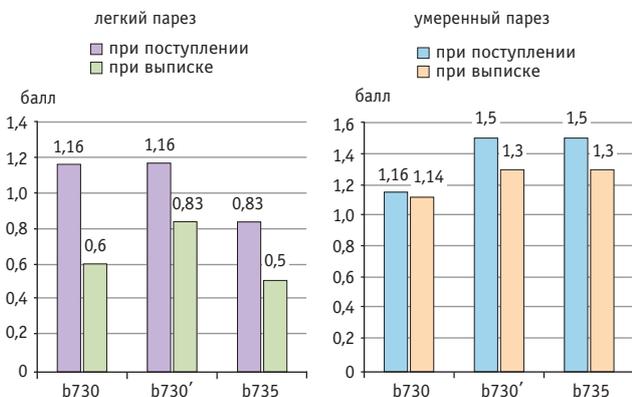
Примечание. b730 — сила мышц проксимальных отделов руки; b730' — сила мышц дистальных отделов руки; b735 — тонус мышц



наступающей после ее повреждения. В результате проведенных ранее исследований было доказано, что механизм нейропластичности активизируется в процессе многократного целенаправленного повторения движений [8, 11]. Установлено, что при использовании движений в качестве

Рис. 9. Динамика показателей функций и структур организма по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у пациентов группы сравнения, баллы.

Примечание. *b730* — сила мышц проксимальных отделов руки; *b730'* — сила мышц дистальных отделов руки; *b735* — тонус мышц



лечебного фактора в мышцах усиливаются ресинтез гликогена и белков, утилизация азота и потребление кислорода. Тренировки с применением пассивных и активных движений представляют собой мощные афферентные и эфферентные стимулы, которые способствуют растормаживанию нейронов в зоне функциональной асинапсии и развитию новых путей передачи импульсов.

Основными задачами двигательной реабилитации раннего восстановительного периода инсульта являются развитие активных движений пораженных конечностей, снижение спастичности, преодоление синкинезий, совершенствование функции ходьбы, повышение толерантности к физическим нагрузкам. В современной нейрореабилитации при восстановительном лечении двигательной функции все большее предпочтение отдается сложным механизированным ре-

билитационным комплексам. В процессе тренировки происходят длительная целенаправленная разработка конечностей, активация процессов нейропластичности и спинальных генераторов локомоторной активности, закрепление эффекта с помощью биологической обратной связи.

Одним из методов коррекции двигательных расстройств является тренинг-управление с биологической обратной связью. Существует множество методик индивидуальной кинезотерапии постинсультных больных и пациентов, перенесших спинальную травму [3, 9]. Эти методики продолжают совершенствоваться. В настоящее время известно множество реабилитационных способов применения биологической обратной связи, эффективность которых подтверждена в работах российских и зарубежных авторов [6, 7, 10, 12].

Данное исследование, посвященное реабилитации пациентов на универсальном комплексе для функциональной оценки, диагностики и реабилитации опорно-двигательного аппарата Primus RS, на сегодняшний день является пилотным. Одно из главных преимуществ комплекса Primus RS — его многофункциональность. Он предназначен одновременно как для оценки и диагностики, так и для реабилитации опорно-двигательного аппарата. Благодаря наличию в комплектации широкого спектра адаптеров и насадок для симуляции различных профессиональных и повседневных движений, аппарат позволяет проводить тренировки во всех плоскостях и может быть использован для реабилитации, проведения функциональных тестов и оценки физического состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении малонагрузочного тренинга у пациентов с центральным парезом, развившимся при остром нарушении мозгового кровообращения, отмечается тенденция к возрастанию силы и выносливости мышц пораженных конечностей, увеличению объема движений в суставах, а также наблюдается существенное уменьшение спастичности. Степень снижения пирамидного гипертонуса не зависит от выраженности двигательных расстройств (легкой или умеренной).

ЛИТЕРАТУРА

- Бубновский С. М. Руководство по кинезотерапии. М.: Астрель-центр, 2004. 115 с.
- Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 123–172.
- Исанова В. А., Цукурова Л. А. Нейрореабилитация. Казань: Оста, 2011. 304 с.
- Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шведкова В. В. Практическая неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 448 с.
- Мерхольц Я. Ранняя реабилитация после инсульта / Пер. с англ. Под ред. Г. Е. Ивановой. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 248 с.
- Черникова Л. А., Майорникова С. А., Козырева О. В. Роль метода биоуправления по стабิโลграмме в восстановлении функции ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2006. № 6. С. 17–19.

- Черникова Л. А., Устинова К. И., Иоффе М. Е., Ермолаева Ю. А. и др. Биоуправление по стабิโลграмме в клинике нервных болезней // *Бюллетень СО РАМН*, 2004. С. 85–91.
- Dimyan M. A., Cohen L. G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke // *Nat. Rev. Neurol.* 2011. Vol. 7. N 2. P. 76–85.
- Luft A. R., Macko R. F., Forrester L. W., Villagra F. et al. Treadmill exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke: a randomized controlled trial // *Stroke*. 2008. Vol. 39. N 12. P. 3341–3350.
- Müller K., Bütetfisch C. M., Seitz R. J., Hömberg V. Mental practice improves hand function after hemiparetic stroke // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2007. Vol. 25. N 6. P. 501–511.
- Sabel B. A., Matzke S., Prillhoff S. Special issues in brain plasticity, repair and rehabilitation: 20 years of a publishing strategy // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2010. Vol. 28. N 6. P. 719–728.
- Song R., Tong K. Y., Hu X., Li L. Assistive control system using continuous myoelectric signal in robot-aided arm training for patients after stroke // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2008. Vol. 16. N. 4. P. 371–379. **D**

Библиографическая ссылка:

Ястребцева И. П., Иванова А. С., Баклушин А. Е., Кочетков А. В. и др. Современная механотерапия у пациентов с центральным парезом легкой и умеренной степени выраженности // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 21–24.

Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена

В. Н. Шишкова, Л. И. Зотова, А. Ю. Ременник, Е. И. Керимова

Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучение динамики темпов восстановления речевых функций и концентрации фактора роста нервов (NGF) у пациентов с углеводными нарушениями или без таковых, перенесших ишемический инсульт (ИИ) в левом полушарии головного мозга, на фоне применения Церебролизина.

Дизайн: проспективное, одноцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное (с базовой терапией) исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. 60 больных (31 мужчина и 29 женщин), на момент развития первого ИИ находившихся в возрасте от 45 до 75 лет (Me — 63 года; интерквартильный размах — 57–68 лет), составили группы с углеводными нарушениями (n = 30) и без углеводных нарушений (n = 30). Участники каждой группы были рандомизированы методом конвертов в равные по численности подгруппы: А1 (с углеводными нарушениями) и Б1 (без углеводных нарушений) с применением Церебролизина (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель) и А2 (с углеводными нарушениями) и Б2 (без углеводных нарушений) без использования Церебролизина.

В начале и в конце курса лечения проводили исследование NGF, а также нейропсихологическое обследование высших психических функций с выделением форм афазий и количественной оценкой речи (КОР) в баллах.

Результаты. Наилучшие показатели восстановления речи по баллам КОР достигнуты у пациентов, получавших Церебролизин. Максимально возможное улучшение состояния речи за первый курс нейрореабилитации получено у больных с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями. Подтверждена эффективность терапии Церебролизином как при нарушениях углеводного обмена, так и без них.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении прогноза реабилитации пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности на фоне включения в комплексную терапию препарата Церебролизин (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель) на фоне углеводных нарушений и без таковых.

Ключевые слова: постинсультная афазия, ишемический инсульт, сахарный диабет, предиабет, фактор роста нервов, Церебролизин.

Effects of Cerebrolysin on Post-Stroke Aphasia and Nerve Growth Factor Levels in Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism

V. N. Shishkova, L. I. Zotova, A. Yu. Remennik, E. I. Kerimova

Center for Speech Problems and Neurorehabilitation, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To study the speed of improvement in speech skills and nerve growth factor (NGF) concentrations with Cerebrolysin therapy in patients with impaired and normal carbohydrate metabolism who had left-hemispheric ischemic stroke.

Study Design: This was an open-label, prospective, single-center, randomized, comparative (versus background therapy), parallel-group study.

Materials and Methods: The study included 60 patients (31 men and 29 women), aged 45 to 75 at the time of their first ischemic stroke (median age, 63 yrs; interquartile range: 57–68). These patients were divided into two groups: patients with impaired carbohydrate metabolism (n = 30) and patients with normal carbohydrate metabolism (n = 30). In each group, randomization by envelopes was carried out to make up the following equal subgroups: A1 (subjects with impaired carbohydrate metabolism), B1 (subjects with normal carbohydrate metabolism), A2 (subjects with impaired carbohydrate metabolism), and B2 (subjects with normal carbohydrate metabolism). In subgroups A1 and B1, patients received Cerebrolysin (20 mL in 100 mL of saline), which was administered intravenously 5 days a week for 4 weeks. In subgroups A2 and B2, Cerebrolysin was not used.

At the beginning and at the end of the treatment course, NGF concentrations were measured and neurophysiological examination was done to assess higher mental functions. The latter included an identification of different forms of aphasia and a quantitative assessment of speech (speech scores).

Results: The most evident speech improvement, as assessed by speech scores, was seen in patients receiving Cerebrolysin. After the first course of neurorehabilitation, the highest possible improvement in speech was achieved in patients with severe and extremely severe speech impairment. The study confirmed that Cerebrolysin is an effective treatment option for patients with impaired carbohydrate metabolism as well as for those who do not have such disorders.

Conclusion: The study results suggest that inclusion of Cerebrolysin (20 mL in 100 mL of saline, given intravenously 5 days a week for 4 weeks) in a combination treatment improves the prognosis of neurorehabilitation for patients with post-stroke aphasia of varying severity accompanied or not by disorders of carbohydrate metabolism.

Keywords: post-stroke aphasia, ischemic stroke, diabetes mellitus, prediabetes, nerve growth factor, Cerebrolysin.

Эпидемический характер распространения сахарного диабета (СД) и предиабета в современной популяции отмечен экспертами ВОЗ, давшими прогноз о росте количества таких пациентов к 2030 г. до 552 млн человек, при этом отмечено, что более 90% из них составят больные СД 2 типа [24]. Основной причиной смерти пациентов

с нарушениями углеводного обмена являются сосудистые осложнения, в том числе цереброваскулярные — инсульты и хроническая ишемия мозга [15]. СД также является самостоятельным фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения, независимо от других факторов риска (АГ и повышение уровня холестерина). Отмечено, что у паци-

Зотова Любовь Ивановна — заведующая 3-м неврологическим отделением ГБУЗ ЦПРН ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Николаямская, д. 20.
E-mail: doctor.ru@rusmg.ru
(Окончание на с. 26.)

ентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта [9, 27]. Анализ связи СД с увеличением частоты постинсультной деменции показал, что причинами ее могут быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, ухудшающее восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов [19]. Кроме этого, значимую негативную роль в нейрореабилитационном процессе играют диабетическая полинейропатия и связанные с ней нарушения равновесия. Диабетическая полинейропатия — одно из самых распространенных осложнений СД, наблюдающееся почти у половины больных, — препятствует адекватному восстановлению двигательных функций после инсульта, приводит к нарушению равновесия и падениям [18].

Реабилитация больных после инсульта не исчерпывается мероприятиями по восстановлению двигательных функций. Необходимость проведения реабилитации обуславливают также нарушения речи (различные афазии) и других высших корковых функций, сенсорные расстройства, дисфагия, зрительные нарушения и др. [17]. Афазии наблюдаются более чем у трети больных, перенесших инсульт, локализующийся в левой гемисфере, и в 70% случаев сочетаются с парезом мышц языка, т. е. речевые нарушения имеют сложное патогенетическое происхождение, что требует комплексного реабилитационного подхода.

К основным принципам реабилитации больных, перенесших инсульт, следует отнести раннее начало восстановительных мероприятий с активизацией пациента, мультидисциплинарный подход, непрерывность, последовательность и преемственность на всех реабилитационных этапах. Основным методом реабилитации больных с постинсультными речевыми нарушениями являются длительные и систематические психолого-педагогические коррекционные занятия (индивидуальные и коллективные), которые могут вести нейродефектологи (логопеды-афазиологи) и нейропсихологи [4, 12].

Занятия по восстановлению речи рекомендуется проводить на фоне приема ноотропных препаратов, оказывающих активирующее влияние на интегративные функции мозга: речь, память, внимание, способность к обучению. К медикаментозным средствам, доказавшим свою эффективность в нейрореабилитации, относят Церебролизин, холина альфосцерат, мемантин и пирацетам [4, 5, 12]. Учитывая, что в основе реабилитации лежит нейропластичность — способность мозга изменять свою функциональную и структурную организацию, а также способность различных его структур вовлекаться в разные формы деятельности под действием собственных нейротрофических факторов, — предпочтительными могут считаться препараты с доказанным нейротрофическим эффектом [2, 4]. Представителем данной группы является Церебролизин — единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных нейротрофических факторов [2, 4, 20, 29]. Благодаря современным методам иден-

тификации веществ (к числу которых относятся иммунологические методы с применением антител, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия), продемонстрировано, что в Церебролизине содержатся более 100 биологически активных олигопептидов, которые обладают структурным сходством с нейротрофическими факторами: цилиарным нейротрофическим фактором, нейротрофическим фактором глиальных клеток, инсулиноподобными факторами роста 1 и 2 и фактором роста нервов (nerve growth factor — NGF) [2, 3].

Помимо содержания фрагментов нейротрофических факторов в своем составе, Церебролизин оказывает модулирующее действие на секрецию собственных нейротрофинов человека. Так, в недавних исследованиях с моделируемой болезнью Альцгеймера была продемонстрирована способность Церебролизина модулировать соотношение про- и зрелых собственных нейротрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической регуляции [25]. Существуют данные о том, что препарат способен увеличивать связывание нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) с рецепторами тирозинкиназы B, усиливая тем самым сигналы «выживания» нервных клеток, а также повышать содержание BDNF в сыворотке крови у больных после травм и у пациентов с постинсультной афазией [7, 10, 23]. Для пациентов с СД важно, что реализация одного из многих механизмов нейропротективного эффекта Церебролизина происходит путем увеличения транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер, — это показано в целой серии работ. Выявлено, что Церебролизин регулирует экспрессию гена — транспортера глюкозы GLUT1, причем регуляция носит дозозависимый характер [16, 21].

NGF — секретируемый белок семейства нейротрофинов, поддерживающий жизнеспособность нейронов, стимулирующий их развитие и активность. Он был идентифицирован первым из всех известных факторов роста. Рита Леви-Монтальчини и Стэнли Козн обнаружили NGF в 1950-х годах, что было отмечено Нобелевской премией по физиологии и медицине в 1986 г. [2, 21]. В процессе исследований было также показано, что NGF участвует в патогенезе неврологических осложнений СД [6, 14, 26].

Несмотря на то что хорошо известно о широкой распространенности углеводных нарушений в популяции больных с инсультом и о неблагоприятном влиянии данных нарушений на прогноз пациента, на сегодняшний день отсутствуют исследования, учитывающие данный преморбидный статус у пациентов с постинсультной афазией, а также его возможное влияние на эффективность реабилитационных мероприятий.

Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования явилось изучение динамики восстановления речевых функций и концентрации NGF у пациентов с углеводными нарушениями или без таковых, перенесших ишемический инсульт (ИИ) в левом полушарии головного мозга, на фоне применения Церебролизина.

Керимова Елена Ивановна — врач лабораторной диагностики ГБУЗ ЦПРиН ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Николаямская, д. 20. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Ременник Алла Юрьевна — к. м. н., заведующая клинико-биохимической лабораторией ГБУЗ ЦПРиН ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Николаямская, д. 20. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Шишкова Вероника Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник ГБУЗ ЦПРиН ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Николаямская, д. 20. E-mail: veronika-1306@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 25.)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин), которые после первого ИИ поступили на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы (научный руководитель Центра — докт. психол. наук, академик РАО, профессор В. М. Шкловский). На момент развития инсульта больные находились в возрасте от 45 до 75 лет (Me — 63 года; интерквартильный размах — 57–68 лет).

Критерии включения в исследование:

- первый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии;
- диагноз ИИ, верифицированный данными МРТ/КТ головного мозга (допускалось наличие признаков хронической ишемии головного мозга и указаний на возможное перенесение транзиторных ишемических атак);
- госпитализация в период от 1 месяца до 1 года после развития ИИ;
- допускалось наличие нарушений углеводного обмена: СД 2 типа, пониженной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак. В исследование включались пациенты как с нарушениями углеводного обмена, так и без таковых.

Критерии исключения из исследования:

- повторный ИИ;
- локализация очага не в доминантной полушарии головного мозга;
- паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние;
- эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
- приверженность к алкоголю;
- установленная гиперчувствительность к компонентам Церебролизина.

В отделении на протяжении периода реабилитации все пациенты наблюдались врачами-специалистами: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом. Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено обследование, включавшее:

- антропометрические измерения: определение веса, роста, расчет ИМТ, измерение окружности бедер и окружности талии;
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях;
- ЭЭГ по стандартной методике для исключения эпилептических паттернов;

- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- МРТ для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топике и размеров постинсультных изменений, выявления признаков хронической ишемии;
- двукратное исследование NGF (в начале курса лечения и по его завершении).

Всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено двукратное нейропсихологическое обследование высших психических функций (ВПФ) с выделением форм афазии и количественной оценкой речи (КОР) в баллах, что отражает степень выраженности речевых нарушений. Нейропсихологическое исследование состояния ВПФ проводилось в русле методологии А. Р. Лурии — в соответствии с представлениями о системной динамической локализации ВПФ и с применением принципа синдромного анализа [6, 13]. Для стандартизации нейропсихологических проб была использована «Карта нейропсихологического исследования больных с нарушениями высших психических функций» [8]. При количественном анализе выраженности речевых нарушений применялась «Методика количественной оценки речи при афазии» [1].

Углеводные нарушения диагностировали согласно алгоритму, предложенному Ассоциацией эндокринологов РФ (табл. 1).

Курс нейрореабилитационного лечения для каждого пациента составлял 45 дней и был основан на комплексном междисциплинарном подходе. Все пациенты ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, а также обязательные индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

В зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений пациенты составили две группы:

- с углеводными нарушениями (группа А, n = 30);
- без углеводных нарушений (группа Б, n = 30).

Далее участники каждой группы методом конвертов были рандомизированы в подгруппы: А1 (с углеводными нарушениями, n = 15) и Б1 (без углеводных нарушений, n = 15), где в комплекс нейрореабилитации был включен Церебролизин (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель), и А2 (с углеводными нарушениями, n = 15) и Б2 (без углеводных нарушений, n = 15), где Церебролизин не применялся.

Таблица 1

Диагностические критерии сахарного диабета и других состояний гипергликемии

Патология	Концентрация глюкозы в венозной крови	
	ммоль/л	мг/дл
Сахарный диабет: <ul style="list-style-type: none"> • натощак • через 2 часа после приема глюкозы 	≥ 7,0 ≥ 11,1	≥ 126 ≥ 200
Снижение толерантности к глюкозе: <ul style="list-style-type: none"> • натощак • через 2 часа после приема глюкозы 	< 7,0 7,8–11,0	< 126 140–199
Нарушение гликемии натощак: <ul style="list-style-type: none"> • натощак • через 2 часа после приема глюкозы 	6,1–6,9 < 7,8	110–125 < 140

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывали с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием критериев Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса и Данна для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непарметрических распределений. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным первичного анализа нарушений различных видов речевой деятельности и количественной оценки степени выраженности речевых нарушений очень грубая выраженность афазии выявлена у 12 пациентов (20,0%), грубая — у 6 (10,0%), средняя — у 39 (65,0%), легкая степень — у 3 пациентов (5,0%). В конце цикла нейрореабилитации, согласно оценочным критериям [8], была проведена повторная КОР в баллах, в результате чего были получены интервалы, соответствовавшие разным вариантам улучшений, подробно описанным в нашей предыдущей публикации [10]. Следует отметить, что по баллам КОР лучшие показатели восстановления речи были достигнуты в подгруппах пациентов, получавших Церебролизин. Данная терапия оказалась наиболее эффективной у больных с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями, о чем свидетельствовало максимально возможное улучшение состояния речи за первый проведенный курс нейрореабилитационных мероприятий у этих пациентов. Важным результатом явилось получение подтверждения эффективности терапии Церебролизин у пациентов как с нарушениями углеводного обмена, так и без таковых [10].

Результаты реабилитационного процесса оценивали также в комплексе с количественным определением концентрации NGF (табл. 2, рис. 1–3).

Как видно из данных, представленных в таблице 2 и на рисунке 1, исходно группы 1 (с применением Церебролизина) и 2 (без использования Церебролизина) не имели статисти-

чески значимых различий по концентрации NGF ($p > 0,05$, критерий Манна — Уитни). В ходе лечения между группами была замечена разница по этому показателю, которая к концу лечения приобрела значимый характер ($p < 0,03$, критерий Манна — Уитни). Сравнение значений концентрации NGF в группах 1 и 2 до и после лечения показало, что в группе 1 произошел ее рост на 6,6% ($p < 0,01$, критерий Уилкоксона), а в группе 2 — снижение на 11,3% ($p > 0,05$, критерий Уилкоксона).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Церебролизин (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель) приводит к статистически значимому увеличению концентрации NGF; как показано в недавних исследованиях, это может способствовать повышению восстановительного потенциала [2, 3, 10, 20, 23, 25, 29].

Рис. 1. Динамика изменения концентрации фактора роста нервов в группе, получавшей терапию Церебролизин, и в контрольной группе, пг/мл.

* Критерий Уилкоксона.
** Критерий Манна — Уитни

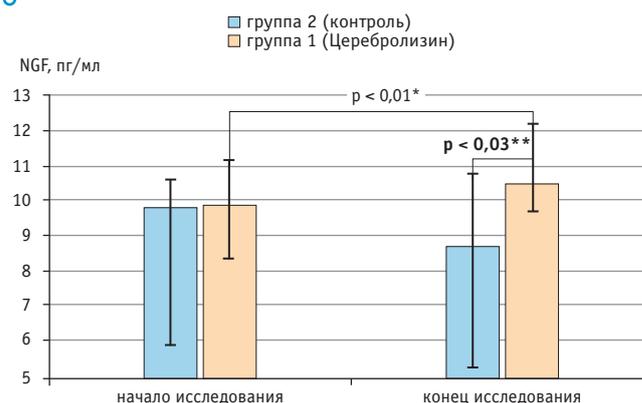


Рис. 2. Динамика изменения концентрации фактора роста нервов в зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений, пг/мл.

* Критерий Уилкоксона.
** Критерий Данна

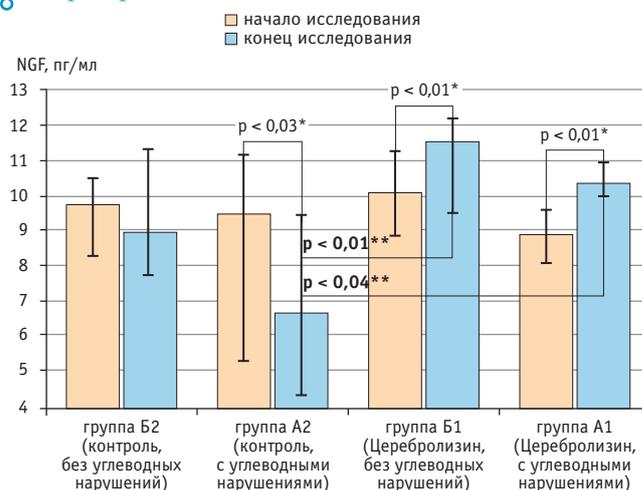


Таблица 2

Динамика изменения концентрации фактора роста нервов в группах 1 и 2, пг/мл

Группы	До лечения	После лечения
Группа 1 (Церебролизин)	9,79 (8,49; 11,13)	10,44 (9,48; 12,20) *, **
Группа 2 (контроль)	9,75 (5,83; 10,60)	8,65 (5,27; 10,73)

* $P < 0,01$ при сравнении с исходным значением (критерий Уилкоксона).

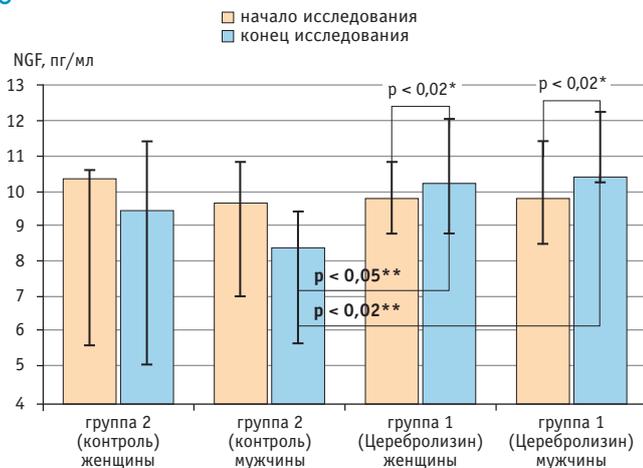
** $P < 0,03$ — при сравнении с контролем (критерий Манна — Уитни).

Примечание. Здесь и на рисунках 1–3 данные приведены в виде Me и 25-го и 75-го процентилей.

Рис. 3. Динамика изменения концентрации фактора роста нервов в зависимости от пола пациента, пг/мл.

* Критерий Уилкоксона.

** Критерий Данна



На рисунке 2 представлены результаты исследования динамики концентрации NGF в подгруппах пациентов, имевших нарушения углеводного обмена (A1 и A2), и больных без углеводных нарушений (B1 и B2). В начале лечения подгруппы не различались между собой по данному параметру ($p > 0,05$, критерий Краскела — Уоллиса), но сравнение после лечения показало наличие значимой разницы ($p < 0,01$, критерий Краскела — Уоллиса). Множественное сравнение с использованием критерия Данна после окончания терапии выявило статистически значимую разницу между подгруппами A1 и A2 ($p < 0,04$), B1 и A2 ($p < 0,01$).

На рисунке 2 показаны также концентрации NGF в каждой подгруппе до и после лечения с оценкой их изменений по критерию Уилкоксона: A1 — увеличение на 17,6% ($p < 0,01$), B1 — увеличение на 13,9% ($p < 0,01$), A2 — снижение на 41,1% ($p < 0,03$), B2 — снижение на 9,2% ($p > 0,05$). Тот факт что в группе 1 отмечен статистически значимый рост концентрации NGF вне зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений, может свидетельствовать о равной эффективности терапии Церебролизин в обеих подгруппах. Изменения концентрации NGF в группе 2 при наличии и отсутствии углеводных нарушений указывают на большее снижение концентрации NGF под влиянием углеводных нарушений, что может быть связано с худшим прогнозом восстановления таких пациентов. В ранних исследованиях отмечено значимое влияние снижения концентрации NGF на развитие неврологических осложнений СД, а также предположительно оценена позитивная роль терапии Церебролизин у таких пациентов [1, 14, 21, 22, 26, 28].

Возможность оценить эффективность любого терапевтического вмешательства в зависимости от пола пациента с постинсультной афазией представляет сегодня особенную ценность, учитывая участившиеся расхождения в научных

данных, особенно в отношении женщин [11]. На рисунке 3 представлены изменения концентрации NGF у мужчин и женщин групп 1 и 2. Сравнение между данными подгруппами с использованием критерия Краскела — Уоллиса не показало различий в концентрации NGF в начале исследования ($p > 0,05$). Измерение концентрации NGF в конце наблюдения выявило наличие статистически значимой разницы между гендерными подгруппами ($p < 0,02$, критерий Краскела — Уоллиса), поэтому было произведено множественное попарное сравнение с использованием критерия Данна. В результате были получены значимые различия между подгруппами 1 (мужчины) и 2 (мужчины) ($p < 0,02$), а также между подгруппой 1 (женщины) и подгруппой 2 (мужчины) ($p < 0,05$). Концентрация NGF в группе 1 у мужчин и женщин значимо возросла ($p < 0,02$, критерий Уилкоксона), а в группе 2 у мужчин и женщин произошло снижение этого параметра, не имевшее статистической значимости ($p > 0,05$, критерий Уилкоксона) (см. рис. 3). Отсутствие разницы между подгруппами 1 (мужчины) и 1 (женщины) в начале и в конце терапии указывает на то, что влияние терапии Церебролизин на рост концентрации NGF не зависит от пола пациента.

На основании полученных в данном исследовании результатов можно сделать вывод о клинической эффективности применения Церебролизина (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель) в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности. Данная терапия оказалась наиболее эффективной у больных с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями, о чем свидетельствовало максимально возможное улучшение состояния речи у этих пациентов за проведенный курс нейрореабилитационных мероприятий. Наличие нарушений углеводного обмена не влияло на эффективность терапии Церебролизин [10].

Оценка динамического изменения концентрации NGF у пациентов, включенных в исследование, показала зависимость выраженного снижения концентрации NGF от наличия углеводных нарушений. В то же время, по полученным данным, включение в терапию нейрореабилитационного периода препарата Церебролизин приводит к значимому увеличению концентрации NGF вне зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений, что может способствовать увеличению восстановительного потенциала у таких пациентов. Отмечено также, что эффективность терапии Церебролизин не зависит от пола пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об улучшении прогноза реабилитации пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности на фоне включения в комплексную терапию препарата Церебролизин (20 мл/100 мл физиологического раствора в/в, 5 дней в неделю на протяжении 4 недель) как на фоне углеводных нарушений, так и без таковых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Э. И., Саковец Т. Г. Эффективность лечения Церебролизин диабетической полинейропатии у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом // Трудный пациент. 2010. № 6–7. С. 31–34.
2. Гомазков О. А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 1–25.

3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гоголева И. В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. 2014. № 3. С. 43–50.
4. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шапаронова В. Н. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 560 с.
5. Лукьянюк Е. В., Шкловский В. М., Малюкова Н. Г. Опыт применения Актинола Мемантина в резидуальном периоде инсульта.

- та // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. 2010. № 12. С. 28–33.
6. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: изд-во МГУ, 1969. 431 с.
 7. Селянина Н. В., Каракулова Ю. В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2014. № 6 (94). С. 29–32.
 8. Цветкова Л. С., Ахутина Т. В., Пылаева Н. М. Методика оценки речи при афазии. М.: изд-во МГУ, 1981. 67 с.
 9. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // Consilium Medicum (Неврология/Ревматология). 2010. № 1. С. 36–43.
 10. Шишкова В. Н., Зотова Л. И., Малюкова Н. Г., Сутюшева Р. И. и др. Оценка влияния терапии Церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF, в зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. № 5. С. 58–63.
 11. Шишкова В. Н., Ременник А. Ю. Нарушения в системе гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом // Пробл. женского здоровья. 2012. Т. 7. № 2. С. 17–22.
 12. Шкловский В. М. Концепция нейрореабилитации больных с последствиями инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. 2003. № 8. С. 10–23.
 13. Шкловский В. М., Визель Т. Г. Карта нейропсихологического обследования больных с нарушениями высших психических функций. М.: изд-во МГУ, 1995. 98 с.
 14. Binder D. K., Scharfman H. E. Brain-derived neurotrophic factor // Growth Factors. 2004. Vol. 22. N 3. P. 123–131.
 15. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. N 6. P. 1260–1267.
 16. Boado R. J. Brain-derived peptides regulate the steady state levels and increase stability of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter mRNA // Neurosci. Lett. 1995. Vol. 197. N 3. P. 179–182.
 17. Burns M. S. Application of neuroscience to technology in stroke rehabilitation // Top. Stroke Rehabil. 2008. Vol. 15. N 6. P. 570–579.
 18. Cavanagh P. R., Derr J. A., Ulbrecht J. S., Maser R. E. et al. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Diabet. Med. 1992. Vol. 9. N 5. P. 469–474.
 19. Corsari B., Manara O., Agostinis C., Camerlingo M. et al. Dementia after first stroke // Stroke. 1996. Vol. 27. N 7. P. 1205–1210.
 20. Chen N., Yang M., Guo J., Zhou M. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Iss. 1: Art. No.: CD008900.
 21. Fantacci C., Capozzi D., Ferrara P., Chiaretti A. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury // Brain Sci. 2013. Vol. 3. N 3. P. 1013–1022.
 22. Faradji V., Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy // Acta Neurol. Scand. 1990. Vol. 81. N 5. P. 402–406.
 23. Hampson D. R., Windisch M., Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the antidementia drug Cerebrolysin. Society for Neuroscience. 1997. N 23. P. 1896.
 24. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
 25. Masliah E., Díez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // Drugs Today (Barc.). 2012. Vol. 48. Suppl. A. P. S3–24.
 26. Palmer A. M., Thomas C. R., Gopaul N. E. Growth factors and diabetic neuropathy // Diabetologia. 1998. N 41. P. 115–119.
 27. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. N 2. P. 434–444.
 28. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M. et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neurosci. Res. 2013. Vol. 91. N 2. P. 167–177.
 29. Wei Z. H., He Q. B., Wang H., Su B. H. et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. 2007. Vol. 114. N 5. P. 629–634. ■

Библиографическая ссылка:

Шишкова В. Н., Зотова Л. И., Ременник А. Ю., Керимова Е. И. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 25–30.

«Самое главное в нашей работе — это подготовка кадров»

Одинак Мирослав Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург. Заслуженный врач Российской Федерации. Заместитель председателя Всероссийского общества неврологов, заместитель председателя диссертационного совета по защите докторских диссертаций. Член редакционных коллегий и советов 11 журналов, в том числе «Вестника Российской военно-медицинской академии». Мирослав Михайлович Одинак — академик Военно-медицинской академии, почетный доктор Военно-медицинской академии, академик РАЕН. Награжден орденом «Знак Почета», знаком отличия «За безупречную службу». Победитель Всероссийского конкурса врачей в номинации «Лучший невролог» (2015)



— **Мирослав Михайлович, как Вы пришли в медицину и почему выбрали неврологию?**

— Я с детства мечтал стать летчиком, собирался в авиационное училище. Но мой старший брат, поступивший в Свердловский медицинский институт, когда приехал домой после первого курса, много интересного рассказывал о медицине, о вузе. И я пошел в медицину за старшим братом, который и в последующем оставался для меня примером. Он был детским хирургом, защитил докторскую диссертацию, заведовал кафедрой детской хирургии в Свердловском медицинском институте, но, к сожалению, рано ушел из жизни.

В 1963 году я поступил в Черновицкий медицинский институт, а в 1967-м был переведен на пятый курс военно-медицинского факультета при Саратовском медицинском институте. После выпуска вслед за братом собирался идти в хирургию, но судьба распорядилась иначе: нужно было развивать авиацию, для чего требовались не только летчики, но и авиационные военные врачи. Так я оказался в авиационной части на должности старшего врача — начальника медицинского пункта. Впоследствии начальник медицинской службы дивизии назначил меня неврологом внештатной врачебно-летной комиссии. После четырех лет службы в войсках поступил в ординатуру Военно-медицинской академии, естественно, уже по неврологии, с учетом накопленного опыта. После ординатуры меня оставили в штате клиники неврологии старшим ординатором, затем был назна-

чен преподавателем, старшим преподавателем, в 1994 году — начальником кафедры, главным неврологом Министерства обороны Российской Федерации, в 2014 году — профессором кафедры нервных болезней.

— **Ваши кафедра и клиника уникальны: они объединяют огромный коллектив — более 200 человек. Как организована работа сотрудников?**

— Многие кафедры в нашей академии — это как бы небольшие исследовательские институты, потому что любая кафедра Военно-медицинской академии всегда решает триединую задачу.

На первом месте — учебная работа, как додипломная, так и постдипломная подготовка. Мы единственная в Вооруженных силах РФ кафедра, которая готовит военных и гражданских неврологов в рамках интернатуры и клинической ординатуры, осуществляет подготовку научно-педагогических кадров в адъюнктуре, аспирантуре и докторантуре. Проводятся также циклы усовершенствования врачей по целому ряду направлений.

Что касается научной работы: являясь подразделением Академии, кафедра планирует, осуществляет научное руководство и выполняет большинство научно-исследовательских работ по военной неврологии. На сегодняшний день у нас работают 15 докторов медицинских наук и 40 кандидатов медицинских наук.

Клиническая работа на протяжении всей истории кафедры неразрывно связана с входящей в ее штат клиники

неврологии, что позволяет вести учебный процесс, проводить научные и клинические исследования. Наша клиника располагает 150 стационарными койками, отделением интенсивной терапии и реанимации, отделением дневного стационара. Диагностический и лечебный процесс обеспечивают отделения нейрофункциональной диагностики, физиотерапии с водолечебницей, лечебной физкультуры, традиционной медицины с кабинетами рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, а также логопед, терапевт и психиатр, входящие в штат клиники.

— **То есть все-таки душевные болезни — это другая специальность?**

— Вы знаете, когда клиника создавалась, не было такого деления, это была одна клиника нервных и душевных болезней. В 1913 году, с уходом из нее Владимира Михайловича Бехтерева, была организована отдельная кафедра с клиникой нервных болезней. Бехтерев считал себя не менее неврологом, чем психиатром, и не хотел разделять эти специальности, но как только он ушел из Академии, душевные болезни стали уделом психиатрии, а нервные болезни — неврологии.

Спустя век, с появлением новых методов диагностики и лечения, вновь становится очевидным, что эти дисциплины во многом близки.

— **Каковы основные научные направления, интересы кафедры?**

— Спектр научных интересов традиционно широк и включает сосуди-

стые заболевания нервной системы, травмы головного и спинного мозга и их последствия, заболевания и травмы периферической нервной системы, нейродегенеративные заболевания (в том числе болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера), демиелинизирующие заболевания, пароксизмальные расстройства сознания эпилептической и неэпилептической природы, патологию вегетативной нервной системы, головокружение, соматоневрологию, радиационные и токсические поражения нервной системы. При изучении перечисленных направлений основное внимание уделяется вопросам, актуальным для военно-медицинской службы.

— Известен ряд работ Вашей кафедры по смежным специальностям, например по кардиохирургическому лечению. Как они начинались?

— Во все времена исследования на стыке дисциплин представляли особый интерес. С учетом традиционной хирургической направленности военной медицины, работы по изучению состояния головного мозга при операциях на сердце проводятся на кафедре с середины прошлого века. Одним из первых в стране эту проблему изучал мой учитель — генерал-майор медицинской службы, член-корреспондент АМН начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии Геннадий Александрович Акимов. В последующем исследования были продолжены Алексеем Николаевичем Кузнецовым совместно с начальником кафедры сердечно-сосудистой хирургии профессором Юрием Леонидовичем Шевченко.

На сегодняшний день кардиохирурги могут действительно все, но они не избавлены от тех осложнений, которые возникают в ходе самой операции, в частности от эмболии. Хирурги решают эти проблемы со своей стороны, а мы

должны изучить патогенез повреждения, возможности диагностики и предложить методы защиты головного мозга и профилактики послеоперационной мозговой дисфункции. Исследования по этому направлению продолжает Николай Васильевич Цыган, защитивший докторскую диссертацию с хорошим экспериментальным разделом по изменениям мозга именно при операциях на сердце.

— Расскажите, пожалуйста, об инновациях последних лет, разработках кафедр.

— Так сложилось, что мы одними из первых получили возможность детально использовать методы нейровизуализации в диагностике различных состояний. Когда Академия активно оснащалась, были закуплены необходимое оборудование и программное обеспечение, например, с позитронно-эмиссионной томографией мозга проблем мы не имели. Были проведены исследования возможностей нейровизуализации при инсульте, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, деменции, эпилепсии. Полученные результаты опубликованы, защищены диссертации, мы активно участвуем в конференциях, в том числе международных.

Когда в нашей стране появилась возможность проводить тромболизис при ишемическом инсульте, мы в Санкт-Петербурге первыми начали выполнять его. И, наверное, потому, что мы — военные, мы очень строго следовали протоколу, добиваясь хороших результатов. К сожалению, до настоящего времени сохраняется целый ряд ограничений, препятствующих широкому применению системного тромболизиса в лечении ишемического инсульта, прежде всего большое количество критериев исключения. Одной из актуальных задач является то, что тромболизис всегда должен быть возможен в мно-

гопрофильном стационаре, потому что внутригоспитальные инсульты встречаются не так уж редко.

Главный бич при инсульте — поздняя госпитализация. В последние годы население стало лучше осведомлено в вопросе острых нарушений мозгового кровообращения, средства массовой информации включают в соответствующие образовательные программы. Основные признаки инсульта очевидны, заподозрить острое нарушение мозгового кровообращения может любой образованный человек, сложной аппаратуры тут не нужно.

— Основным инструментом невролога до сих пор остается неврологический молоточек?

— Как ни забавно, это так. Опытному специалисту иногда и магнитно-резонансная томография не нужна: пациент только открыл дверь, а диагноз уже очевиден. Но разговор, осмотр — тоже врачевание, и неврологический молоточек в этом также может помочь.

За период своей профессиональной деятельности могу сказать: диагностика в неврологии серьезно продвинулась вперед: появились методы нейровизуализации, новые лабораторные, в том числе генетические, методы исследования... Поэтому, без сомнения, диагнозы с каждым годом ставят все более верные и точные. К сожалению, в лечебном плане успехи неврологии более скромные, однако следует отметить революционные достижения в лечении целого ряда актуальных неврологических заболеваний.

В завершение хочу сказать, что главное для представителей любого медицинского вуза — это подготовка кадров. Мы готовим себе смену и учим медицине тех, кто будет лечить нас. И достойная смена есть.

Специально для *Doctor.Ru*
Кнорринг Г. Ю.

«Острые психические расстройства в интенсивной терапии — междисциплинарная проблема»

Гельфанд Борис Романович — заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования, директор Научно-исследовательского института клинической хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям



— **Борис Романович, наш разговор коснется проблемы, актуализированной в последнее время, — острых психических расстройств в практике интенсивной терапии.**

— Данная проблема действительно злободневна. Кроме исключительно «соматических» больных, на интенсивную терапию поступают пациенты, имеющие те или иные сопутствующие психические нарушения. Порой эти нарушения требуют немедленной диагностики и соответствующей адаптации лечения. Это не значит, что врач — не психиатр должен лечить психические болезни, но он обязан суметь разобраться в острой психической ситуации, особенно если речь идет об ургентном больном, о больном, который поступает ночью, и так далее.

Мы в сотрудничестве с профессором Валерием Николаевичем Красновым обобщили современное состояние проблемы и создали коллективную монографию «Острые психические расстройства в интенсивной терапии». Это совместный труд большого коллектива анестезиологов-реаниматологов, хирургов и психиатров, отдельные разделы написаны исключительно психиатрами.

— **Речь идет прежде всего о больных, у которых была какая-либо психопатология или же о возникновении острых состояний на фоне проведения интенсивной терапии?**

— И о том, и о другом. Пациент, поступающий в отделение с хирургической патологией, может иметь психическое заболевание, не отмеченное еще в медицинских документах, или эта патология может возникнуть у него на фоне имеющегося непсихиатрического заболевания и даже на фоне терапии, причем не только интенсивной терапии — любого лечебного процесса. В таких случаях нам очень важно разобраться, с чем мы имеем дело, чтобы правильно

отреагировать, — причину психического отклонения необходимо попытаться определить прямо у постели больного. Не всегда мы можем оперативно получить консультацию психиатра.

— **Какова частота психических отклонений у «соматических» больных?**

— Точной статистики нет, от десяти до сорока процентов. При этом известно, что некоторые тяжелые хирургические заболевания могут манифестировать психическими отклонениями, например деструктивный панкреатит, септические процессы. «Метаболическая буря», которая разыгрывается у такого пациента, может приводить к самым разным проявлениям.

— **То есть причиной психических нарушений являются метаболические сдвиги?**

— Причин множество! Мозг очень чувствителен к любым нарушениям — метаболическим, перфузионным, гипоксическим, — особенно при наличии исходных повреждений или психических и неврологических нарушений. Нарушения сознания могут быть, в том числе, маркерами тяжести соматической патологии (например, токсическая энцефалопатия), и в любом случае они усугубляют состояние пациента.

— **Наиболее серьезную проблему представляют психические отклонения, возникающие при неотложных состояниях или на фоне текущих заболеваний?**

— В первую очередь, конечно, при неотложных состояниях. Нередко острые психические и тяжелые соматические нарушения идут, что называется, рука об руку.

Психические расстройства, даже выраженные, не являются основанием для отказа больному в экстренной сома-

тической помощи. Реанимационные мероприятия должны проводиться безотлагательно, но с учетом всех выявленных нарушений. В связи с тем, что состояние острого психоза нередко препятствует проведению экстренных диагностических и лечебных манипуляций, врач, оказывающий неотложную помощь, должен уметь распознать и купировать такое состояние.

— **Каковы, на Ваш взгляд, пути решения проблемы интенсивного лечения больных с психическими расстройствами?**

— Наша книга отчасти дает решения, проверенные временем. Организационно это может выглядеть как создание на базе крупных медицинских учреждений, таких как Первая Градская больница имени Н. И. Пирогова, специальных соматопсихиатрических отделений, обеспеченных высокопрофессиональными сотрудниками и должной технической базой. С учетом значимости мультидисциплинарной проблемы неотложных и критических состояний и в связи с недостаточным уровнем оказания медицинской помощи пациентам различных соматопсихиатрических категорий перспективным представляется развитие отдельного направления в медицине — психиатрической реаниматологии.

А для практикующих хирургов, анестезиологов-реаниматологов необходима разработка обучающих междисциплинарных программ, материалов, адаптированных под эту аудиторию.

Наше руководство является пробным шаром в этом направлении, и мы с удовольствием примем все предложения и рекомендации по улучшению материала для его последующего переиздания.

Специально для *Доктор.Ру*
Кнорринг Г. Ю.

Сочетание расстройств невротического спектра и соматической патологии у военнослужащих

А. Ю. Гончаренко, А. А. Марченко, А. А. Краснов, А. В. Лобачёв, С. Н. Козлова

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: изучить распространенность и структуру сочетаний расстройств невротического спектра (РНС) с соматической (терапевтической) патологией у военнослужащих.

Дизайн: открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Изучено состояние здоровья 326 военнослужащих по контракту: у 91 военнослужащего имелись РНС (основная группа) и 235 человек были психически здоровы (контрольная группа).

Результаты. У 67,0% военнослужащих с РНС отмечена сопутствующая соматическая патология, встречающаяся примерно с одинаковой частотой среди мужчин (65,1%) и женщин (68,7%). При этом в 59,3% случаев выявлены два и более соматических заболевания. Наибольший процент составили расстройства ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, включавшие различные сочетания метаболического и иммуно-диспластического симптомокомплексов. Выделены группы соматических заболеваний, сочетающихся с РНС.

Заключение. Наибольший риск сопутствующей соматической патологии отмечался у больных с ипохондрическими и соматоформными расстройствами. Сопутствующая соматическая патология оказывала отягощающее влияние на клинику РНС у военнослужащих, затрудняя диагностику психических нарушений. Требуется разработка специализированных стандартов оказания помощи лицам с сочетанием РНС и соматических нарушений.

Ключевые слова: расстройства невротического спектра, психосоматика, невротические расстройства, коморбидность.

Comorbidity of Neurotic-Spectrum Disorders and Medical Conditions in Military Men

A. Yu. Goncharenko, A. A. Marchenko, A. A. Krasnov, A. V. Lobachev, S. N. Kozlova

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Study Objective: To evaluate the prevalence of neurotic-spectrum disorders co-existing with medical (non-mental) health disorders in military men and to investigate the types of this comorbidity.

Study Design: This was an open-label, comparative study.

Materials and Methods: We examined the health status of 326 military men serving under contract. Of them, 91 had neurotic-spectrum disorders, and 235 did not have any mental diseases (control group).

Study Results: In 67% of the military men who had neurotic-spectrum disorders, these conditions were accompanied by medical disorders. The latter were seen in men as frequently as in women (65.1% vs. 68.7%). In 59.3% of cases, the study subjects had two or more medical conditions. The most common were gastrointestinal and cardiovascular disorders, which included different combinations of dysplasia and immune and metabolic abnormalities. The authors identified certain groups of medical conditions co-existing with neurotic-spectrum disorders.

Conclusion: Patients with hypochondria and somatoform disorders were at highest risk for concomitant medical conditions. In military men, concomitant medical conditions worsened the clinical manifestations of neurotic-spectrum disorders and made the diagnosis of mental disturbances more difficult. Specialized standards of medical care for people with comorbid neurotic-spectrum and medical disorders should be developed.

Keywords: neurotic-spectrum disorders, psychosomatics, neurotic disorders, comorbidity.

Проблема соотношения соматической патологии и психических расстройств уделяется все большее внимание в современной литературе. Обобщенные эпидемиологические исследования показывают, что значительная доля пациентов с психическими расстройствами выявляется вне психиатрической сети [11, 12], при этом большинство из них обращается в учреждения общесоматического профиля [4, 7]. Так, при исследовании в общемедицинской сети у 30% пациентов соматические расстройства были выявлены

в рамках тревожно-депрессивных нарушений. Этот контингент не учитывается службами статистики в официальных отчетах как нуждающийся в психиатрической помощи [1].

С другой стороны, психические расстройства многократно увеличивают тяжесть протекания соматических заболеваний, при этом в 53% случаев врачи общей практики вынужденно назначают препараты с психотропным действием, а вопросы соотношения психических и соматических рас-

Гончаренко Андрей Юрьевич — к. м. н., докторант кафедры психиатрии ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17. E-mail: goncharenko7@yandex.ru

Козлова Светлана Николаевна — к. м. н., врач-терапевт клиники психиатрии ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17. E-mail: kozlowasw@mail.ru

Краснов Алексей Александрович — к. м. н., ассистент кафедры психиатрии ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17. E-mail: dr.krasnov_28@mail.ru

Лобачёв Александр Васильевич — к. м. н., докторант кафедры психиатрии ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17. E-mail: lobachev_alexand@mail.ru

Марченко Андрей Александрович — д. м. н., профессор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17. E-mail: andrew.marchenko@mail.ru

стройств, наблюдающихся в общемедицинской сети, остаются наименее разработанными в психиатрии [3, 5].

Исследования, посвященные данной проблеме, показывают, что относительное количество больных с психосоматическими и соматопсихическими расстройствами в последние годы увеличилось с 2–6% до 10–15%, а по некоторым данным, и до 70% [9]. Изучение психического состояния лиц с соматическими расстройствами показало, что, как правило, этим расстройствам сопутствуют психические нарушения пограничного регистра с доминированием патологии тревожно-депрессивного спектра. Так, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в общей медицинской практике такие нарушения выявлялись при нейроциркуляторной астении (82,2% случаев), при ишемической болезни сердца (61,4%), гипертонической болезни (60,4%), хронической сердечной недостаточности (53,7%). Отмечается, что в целом риск формирования психических расстройств максимален при сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии ЖКТ — 44,1% и 21,3% соответственно [1].

Такая же разносторонность подходов отмечается в представлениях о каузальности психосоматических и соматопсихических отношений. Так, принято выделять следующие формы взаимодействия психических и соматических заболеваний: проявления психических нарушений в виде соматических расстройств (например, маскированные депрессии); формирование психических расстройств как следствия соматического заболевания (например, инфаркта миокарда или инсульта); формирование психических расстройств как следствия терапии некоторыми лекарственными средствами (например, антигипертензивными препаратами, кортикостероидами) [6]. С точки зрения А. В. Андрющенко, психические расстройства в общемедицинской сети могут быть ранжированы в пределах двух гетерогенных совокупностей, дифференцирующим признаком для которых является структура психосоматических соотношений, учитывающая верифицированную соматическую патологию: I — психопатологические нарушения, формирующиеся в синергизме с соматическими заболеваниями (нозогении, соматогении); II — оригинальные психопатологические нарушения, реализующиеся в соматической сфере (как феноменологические прототипы нарушений первой совокупности) при отсутствии верифицированной патологии внутренних органов или незначимых ее клинических/патфизиологических проявлениях (соматоперцептивные аномалии, расстройства органно-невротического круга, соматический (ипохондрический) бред, соматопсихоз) [1].

В целом, несмотря на обилие литературных данных по проблеме психосоматических соотношений, отмечается неудовлетворенность степенью ее разработки [3]. Решению части этой проблемы посвящена работа по оценке коморбидных соматических и психических расстройств.

У военнослужащих Российской Федерации в структуре психической патологии традиционно преобладают невротические и личностные расстройства, доля которых может достигать 61,7% [2, 10]. При этом вопросы сочетания соматической патологии и пограничных психических расстройств у военнослужащих освещаются в периодической литературе только по единичным направлениям [8, 10].

Цель исследования: изучение распространенности и структуры сочетаний соматической (терапевтической) патологии у военнослужащих с расстройствами невротического спектра (РНС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования, проведенного на базе клиник психиатрии и военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург), изучено состояние здоровья 326 военнослужащих по контракту, из них у 91 военнослужащего имелись РНС (основная группа) и 235 человек были психически здоровы (контрольная группа).

Исследование выполнялось на основе мультимодального подхода, предполагающего интеграцию информации, полученной разными методами, основными из которых были клиничко-психопатологический и традиционный параклинический. При этом все диагностические заключения верифицировались с помощью дополнительных инструментов, соответствующих МКБ-10. Данные о сопутствующей патологии, результаты параклинического обследования сопоставлялись с характеристиками психического состояния.

Различия в группах рассчитывали с помощью Хи-квадрата с поправкой Йетса. Факторный анализ проводили с использованием варимакс-вращения. Обработку полученных данных производили с применением пакета программ Statistica 7.0 компании StatSoft при помощи теста Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У военнослужащих с РНС в 67,0% наблюдений (61 человек) выявлена сопутствующая соматическая патология, отмечавшаяся примерно с одинаковой частотой среди мужчин (65,1%) и женщин (68,7%). При этом уровень соматической патологии был статистически значимо ($p \leq 0,05$; $\chi^2 = 6,4$) выше, чем в контрольной группе, где соматическая патология определялась у 116 человек (49,4%).

Психическая патология, сочетавшаяся с соматическими заболеваниями, включала: тревожно-фобические расстройства — 3,3% случаев; паническое расстройство — 1,6%; обсессивно-компульсивные расстройства — 4,9%; реакции на тяжелый стресс и расстройства адаптации — 49,2%; диссоциированные расстройства — 3,3%; соматоформные расстройства (том числе соматизированное расстройство — 1,6%, ипохондрическое расстройство — 6,6%, соматоформную вегетативную дисфункцию — 1,6%, состояние упорной соматоформной боли — 1,6%), неврастению (F48.0) — 26,2% наблюдений.

Структура соматической патологии, коморбидной психическим расстройствам, представлена в *таблице 1*. Чаще всего встречались расстройства сердечно-сосудистой системы, включавшие различные сочетания метаболического симптомокомплекса. Значительный процент составили лица с признаками артериальной гипертензии, характеризовавшейся нозологической неоднородностью. Наряду с верифицированной гипертонической болезнью выявлялись артериальные гипертензии, обусловленные преимущественно нейроциркуляторной астенией. Заболевания органов пищеварения были обнаружены у 50 военнослужащих с РНС (54,9%). В 59,3% случаев имели место два и более соматических заболевания (состояния мультиморбидности). Для распределения сопутствующих соматических заболеваний на группы в соответствии с наиболее часто встречаемыми вариантами коморбидности применялся разведочный факторный анализ (*рис.*).

Используя критерии интерпретируемости и инвариантности, удалось обосновать некоторые типы соматических взаимосвязей у пациентов с РНС.

Три группы объединялись по патогенезу одного из соматических заболеваний. К их числу были отнесены сочета-

Структура соматической патологии у обследованных военнослужащих

Структура соматической патологии	Контрольная группа (n = 235)		Больные с расстройствами невротического спектра (n = 91)	
	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	7	3,0	12	13,2
Артериальная гипертензия (нейроциркуляторная астеня)	24	10,2	15	16,5
Метаболическая кардиомиопатия	0	0	27	29,7**
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5	2,1	7	7,7
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	0	0	9	9,9
Хронический гастродуоденит (гастрит)	19	8,1	23	25,3*
Хронический панкреатит	13	5,5	34	37,4**
Желчнокаменная болезнь	1	0,4	4	4,4
Дискинезия желчевыводящих путей	2	0,9	12	13,2*
Гепатит, гепатоз	7	3,0	26	28,6*
Мочекаменная болезнь	0	0	5	5,5
Хронический пиелонефрит	0	0	9	9,9
Нефроптоз	0	0	3	3,3
Гипотрофия	2	0,9	6	6,6
Ожирение	25	10,6	9	9,9
Заболевания щитовидной железы	5	2,1	20	22,0*
Атопический дерматит	2	0,9	5	5,5
Анемии	0	0	8	8,8

Примечание. Статистическая значимость различий (χ^2): (*) — $p \leq 0,05$; (**) — $p \leq 0,01$.

ния желчнокаменной болезни и хронического холецистита (4 и 5 по рис.); мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита (26 и 27 по рис.); сочетания гепатита, варикозной болезни и анемии (соответственно 1, 2 и 3 по рис.).

В самостоятельную группу были объединены хронический панкреатит, гепатоз, хронический гастрит, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей, алиментарно-конституциональное ожирение и гипертоническая болезнь (см. рис.). Близкое расположение выделенных заболеваний в факторном пространстве может быть интерпретировано как проявление метаболического синдрома у военнослужащих с РНС (показатель сопряженности между заболеваниями данной группы с высокой значимостью: $\chi^2 = 30,2$; $p = 0,0004$).

Наиболее многочисленную и сложную для интерпретации группу составили такие заболевания, как гипотрофия, нефроптоз, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, заболевания щитовидной железы, атопический дерматит, экзема, вазомоторный ринит и новообразования (см. рис.). В пределах данного скопления оказались соматические нарушения, свидетельствующие об астенических конституциональных признаках, а также о склонности мезенхимальных структур к дисплазии либо к воспалительным и иммунным нарушениям на фоне РНС.

При изучении клиничко-anamnestических особенностей группа военнослужащих с РНС и наличием сопутствующих соматических заболеваний (61 человек) сравнивалась с группой пациентов с РНС и отсутствием таковых

(30 человек). Анализ их медицинской документации показал, что лица с сопутствующей соматической патологией значительно чаще обращались как в психиатрические, так и в общесоматические стационары по поводу психических нарушений: при этом среднее количество госпитализаций на одного пациента составило $0,68 \pm 1,0$ против $0,47 \pm 0,81$ раза для психиатрического стационара и $0,76 \pm 1,32$ против $0,23 \pm 0,59$ раза — для соматического.

Для лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями были менее характерны истеро-депрессивный и апато-депрессивный синдромы, а у больных с РНС без второго диагноза существенно реже наблюдались меланхолический и астено-депрессивный синдромы (табл. 2).

Анализ распространенности и структуры соматических нарушений при различных формах невротических расстройств показал, что они наиболее распространены у больных с ипохондрическими и соматоформными расстройствами (86,4% наблюдений) и несколько реже наблюдаются у пациентов с депрессивной симптоматикой (64,2% случаев). В относительно меньшем числе случаев соматические нарушения отмечались у военнослужащих с неврастением (58,3%), адаптационными (56,7%) и тревожно-фобическими (56,3%) расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

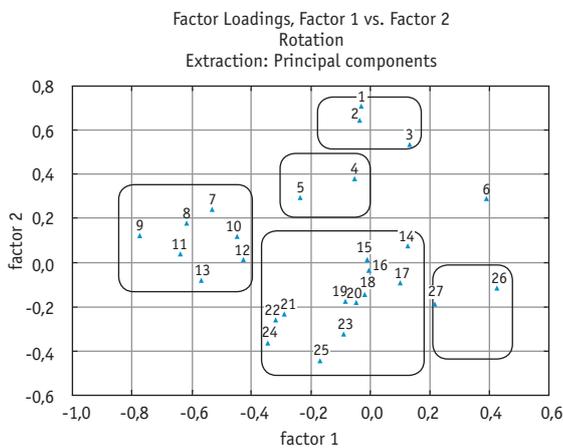
Представленная работа показывает, что у военнослужащих с расстройствами невротического спектра высок процент коморбидных соматических заболеваний. Наличие сопутствующих заболеваний затрудняет диагностику психических

Таблица 2

Распределение групп больных с расстройствами невротического спектра по синдромологическому диагнозу, %

Синдромы	Пациенты с расстройствами невротического спектра	
	без сопутствующей патологии (n = 30)	с сопутствующей патологией (n = 61)
Меланхолический	4,4	12,8
Астено-депрессивный	8,9	20,5
Апато-депрессивный	13,3	12,8
Тревожно-депрессивный	37,8	30,8
Депрессивно-ипохондрический	24,4	17,9
Истерио-депрессивный	11,1	5,1

Рис. Группы наиболее стойко сочетающихся соматических заболеваний у пациентов с расстройствами невротического спектра.
Примечание. 1 — гепатит; 2 — варикозная болезнь; 3 — анемия; 4 — желчнокаменная болезнь; 5 — хронический холецистит; 6 — артериальная гипертензия; 7 — хронический панкреатит; 8 — гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь; 9 — гипертоническая болезнь; 10 — дискинезия желчевыводящих путей; 11 — алиментарно-конституциональное ожирение; 12 — гепатоз; 13 — хронический гастрит; 14 — нефроптоз; 15 — язвенная болезнь желудка; 16 — атопический дерматит; 17 — гипотрофия; 18 — хронический тонзиллит; 19 — заболевания щитовидной железы; 20 — различные невралгии; 21 — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; 22 — экзема; 23 — вазомоторный ринит; 24 — кардиомиопатия; 25 — новообразования; 26 — хронический пиелонефрит; 27 — мочекаменная болезнь.



нарушений и увеличивает период до получения больными адекватной специализированной помощи. При этом доминирующими соматическими нарушениями у лиц с невротизмом являются заболевания сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, которые формируют кластеры мультиморбидности (к числу последних можно отнести метаболический и иммуно-диспластический симптомокомплексы). Следует отметить, что наибольший риск сопутствующей соматической патологии характерен для больных с депрессивными расстройствами. Высокая частота соматической отягощенности у больных с расстройствами невротического спектра обуславливает необходимость разработки специализированных стандартов оказания помощи лицам с сочетанием психических и соматических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 48 с.
2. Говорин Н. В., Сахаров А. В., Ступина О. П., Кичигина И. В. Психическое здоровье призывного контингента. Чита: Экспресс-издательство, 2011. 204 с.
3. Дмитриева Т. Б. Психическое здоровье населения России // Вопросы деятельности кафедр психиатрии, психотерапии, наркологии, сексологии, медицинской психологии. Екатеринбург, 2008. С. 5–10.
4. Незнанов Н. Г., Коцюбинский А. П. Развитие внебольничной психоневрологической помощи в России // Актуальные вопросы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению. СПб.: изд-во СПб. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2009. С. 4–33.
5. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Львов А. Н. Дифференциальный диагноз в психосоматике // Психич. расстройства в общей медицине. 2010. № 3. С. 4–15.

6. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1986. 383 с.
7. Чуркин А. А., Творогова Н. А. Психиатрическая помощь населению России в 2006 г. // Рос. психiatr. журн. 2007. № 4. С. 4–12.
8. Яценко К. О., Володина Е. Е., Савинцев П. К., Курочкина Н. П. Эссенциальная гипертония у военнослужащих с невротическими психическими расстройствами // Комплексные проблемы сердеч.-сосуд. заболеваний. 2013. № 3. С. 103.
9. Garcia-Campayo J., Sanz-Carrillo C. A review of the differences between somatizing and psychologizing patients in primary care // Int. J. Psychiatry. Med. 1999. Vol. 29. N. 3. P. 337–345.
10. Jones N., Mitchell P., Clack J., Fertout M. et al. Mental health and psychological support in UK armed forces personnel deployed to Afghanistan in 2010 and 2011 // Br. J. Psychiatry. 2014. Vol. 204. N. 2. P. 157–162.
11. Ohayon M. M. Epidemiology of depression and its treatment in the general population // J. Psychiatr. Res. 2007. Vol. 41. N. 3–4. P. 207–213.
12. Wittchen H. U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe — a critical review and appraisal of 27 studies // Eur. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 15. N. 4. P. 357–376. [D]

Библиографическая ссылка:

Гончаренко А. Ю., Марченко А. А., Краснов А. А., Лобачёв А. В. и др. Сочетание расстройств невротического спектра и соматической патологии у военнослужащих // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 34–37.

Особенности формирования ипохондрических расстройств у пожилых пациентов Южного Урала

В. В. Колмогорова¹, В. А. Буйков²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

² Университет Российской академии образования, Челябинский филиал

Цель исследования: изучение особенностей клинической картины ипохондрических расстройств у лиц старшего среднего и пожилого возраста, длительное время проживающих на экологически загрязненной территории Южного Урала.

Материалы и методы. В исследование вошли 215 пациентов с ипохондрическими расстройствами из экологически неблагоприятных населенных пунктов Южно-Уральского региона. Среди больных было 146 мужчин и 69 женщин, возраст пациентов составлял от 52 до 69 лет (в среднем $60,5 \pm 0,9$ года). Проведен сравнительный анализ данных, полученных при обследовании этих лиц и 70 жителей экологически чистых районов Челябинской области аналогичного возраста и полового состава, не имевших нервно-психических расстройств и декомпенсированных хронических соматических заболеваний.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия между группами.

Заключение. Установлено, что ипохондрические проявления у обследованных пациентов представлены соматоформными небредовыми расстройствами, которые периодически протекают с навязчивыми или сверхценными идеями, а также с определенной психоорганической симптоматикой.

Ключевые слова: экологически неблагоприятные территории, клиничко-психологические особенности, ипохондрическая симптоматика, лица старшего зрелого и пожилого возраста.

Development of Hypochondriacal Disorders in Elderly Patients in South Ural: Specific Features

V. V. Kolmogorova¹, V. A. Buiykov²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk

² University of Russian Academy of Education, Chelyabinsk Branch

Study Objective: To evaluate the specific clinical features of hypochondriacal disorders in late-middle-age and elderly patients who have been living for a long time in environmentally polluted areas in South Ural.

Materials and Methods: The study included 215 patients with hypochondriacal disorders who had been living for a long time in environmentally polluted residential places. We performed a comparative analysis of the elderly study subjects' data to those of 70 residents of environmentally unaffected areas in the Chelyabinsk Region.

Study Results: This analysis demonstrated statistically significant differences between the affected study subjects and healthy people.

Conclusion: Our study showed that the specific features of hypochondriacal disorders included somatoform disorders of nondelirious nature, which are from time to time associated with obsessive or overvalued ideas and certain symptoms of psychoorganic disorders.

Keywords: environmentally unsafe regions, specific clinical and psychological features, hypochondriacal symptoms, late-middle-age and elderly subjects.

До настоящего времени нет четких представлений об этиологии и патогенезе непсихотических нервно-психических расстройств у населения старшего среднего и пожилого возраста, возникающих в результате воздействия факторов первого класса опасности (отходы гальванического производства; отходы, содержащие ртуть; хлорорганические соединения; радионуклиды и др.). На основе экспертных оценок ранжирования территории Уральского региона по экологически неблагоприятным факторам многие исследователи приходят к следующим выводам [2, 3, 4]. Для Челябинской области загрязненная экологическая обстановка является ведущим негативным фактором, определяющим состояние здоровья населения. Для Свердловской, Пермской и Оренбургской областей это один из определяющих факторов в данном отношении, а для Курганской области и Башкортостана — фактор второго порядка.

Наибольшее загрязнение среды обитания человека происходит вследствие выбросов предприятий горно-обогатительных комбинатов, предприятий черной и цветной металлургии, топливно-энергетического комплекса, горно-

добывающей и перерабатывающей промышленности. В перечень наиболее экологически загрязненных российских городов входят Челябинск и города Челябинской области: Карабаш, Магнитогорск, Златоуст и др. Только в Челябинской области расположено более 600 промышленных объектов, которые выбрасывают в атмосферу оксиды аммиака, углекислый газ, оксиды серы, оксиды азота, оксиды углерода, углеводород, сульфаты, нитраты и прочие вещества. Эти агенты существенно влияют на физическое и психическое здоровье человека, вызывая онкологические заболевания, болезни дыхательной, сердечно-сосудистой системы и, в особенности, нервно-психические расстройства [1, 2]. Немаловажную роль в нарушении экологии области играет и радиационный фактор. Наиболее часто под действием тяжелых металлов и токсически опасных веществ у населения старшего среднего и пожилого возраста формируются стойкие органические поражения головного мозга с соматоформным фасадом и ипохондрическими проявлениями [5, 11].

Цель исследования: изучение особенностей клинической картины непсихотических нервно-психических (ипохондри-

Буйков Владимир Андреевич — д. м. н., профессор кафедры клинической психологии НОУ ВПО УРАО (Челябинский филиал). 454006, г. Челябинск, ул. Красноармейская, д. 55. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Колмогорова Влада Владимировна — к. м. н., доцент кафедры психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: kolmogorova_v@mail.ru

ческих) расстройств у лиц старшего среднего и пожилого возраста, возникающих при воздействии тяжелых металлов, опасных для жизни веществ и радиационных факторов, на территории Южно-Уральского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты клинико-психологического исследования 215 больных старшего среднего и пожилого возраста, обследованных на базе Челябинской областной клинической специализированной психоневрологической больницы № 1, областной психоневрологической больницы № 5 г. Магнитогорска и Уральского научно-практического центра радиационной медицины на протяжении трехлетнего периода (*основная группа*). Все пациенты длительное время проживали на экологически неблагоприятных территориях Уральского региона. Психические расстройства у них были обусловлены деструктивным воздействием на функционирование ЦНС сложных химических композиций вследствие выбросов промышленных предприятий и облужения населения, связанного с деятельностью производственного объединения «Маяк». Пациенты основной группы исследования были в возрасте 52–69 лет, средний возраст составил $60,5 \pm 0,9$ года. Среди вошедших в эту группу было 146 (67,9%) мужчин и 69 (32,1%) женщин.

В качестве *контрольной группы* обследованы 70 жителей радиационно чистых населенных пунктов Челябинской области, аналогичных по возрасту и половому составу основной группе, на момент обследования не предъявлявших жалоб на состояние нервно-психического здоровья, не обращавшихся за специализированной помощью к врачам-неврологам и врачам-психиатрам и не состоявших на диспансерном учете по поводу декомпенсированных хронических соматических заболеваний. Сравнение и изучение клинико-психологических проявлений нервно-психических расстройств в основной группе проводилось с учетом социально-демографических и психологических характеристик контрольной группы.

Для объективизации характера соматоформных непервичных нервно-психических расстройств с ипохондрической симптоматикой всему контингенту основной и контрольной групп было выполнено обследование с использованием экспериментально-психологических методов: шкалы тревоги Спилбергера — Ханина, сокращенного варианта Миннесотского многопрофильного личностного опросника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, адаптация Ф. Б. Березина и М. П. Мирошникова, 1976), Гиссенского опросника соматических жалоб, определения типов психического реагирования на соматические заболевания (личностный опросник Бехтеревского института), уровней депрессии по шкале Бэка.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью специализированного пакета программ прикладной статистики в медицинских исследованиях EPI Info 2000 и универсального статистического пакета Stadia 6.3 prof. Однородность основной и контрольной групп проверялась с использованием критерия однородности Салаи. Вычисляли среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (s), доверительный интервал (m). При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ипохондрические расстройства являются частью соматоформных состояний, при которых психическая патология выражается в соматических жалобах и симптомах. Однако

несмотря на то, что ипохондрия — один из частых психопатологических феноменов, вопросы клинической оценки и выбора адекватных лечебных мер для пациентов старшего среднего и пожилого возраста на территории Южно-Уральского региона разработаны недостаточно. Это объясняется возрастными особенностями пациентов и значительными трудностями как в квалификации основных структурных элементов синдрома, так и в определении невротического, сверхценного или психотического уровня соответствующих расстройств.

При анализе результатов исследования выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между основной и контрольной группами.

Ипохондрическое расстройство (F45.2 по МКБ-10) у всех обследованных больных характеризовалось постоянной озабоченностью своим здоровьем, преувеличением тяжести имевшихся соматических заболеваний, субъективно воспринимавшихся как крайне тяжелые и прогрессирующие. Физиологически нормальные ощущения часто интерпретировались больными как аномальные, неприятные, в перспективе грозные, причем чаще внимание фокусировалось на одном или двух органах [5, 6, 9]. В группе обследованных больных симптомы имели широкую локализацию, чаще всего они наблюдались в ЖКТ, сердечно-сосудистой системе и ЦНС.

Учитывая, что этот вид расстройств отмечался у пациентов многие годы, в большинстве случаев мы склонны были констатировать невротическое ипохондрическое развитие личности. Термин «невротическое ипохондрическое развитие личности» признается далеко не всеми психиатрами, и чаще ипохондрические проявления рассматриваются в клинике иных невротических расстройств. Однако, принимая во внимание особенности воздействия комплекса патогенных факторов на личность, а также преморбидные личностные особенности и влияние предрасполагающих и провоцирующих факторов, правомочно, с нашей точки зрения, диагностировать у этой группы больных невротическое ипохондрическое развитие личности, отождествляя его с ипохондрическим расстройством по МКБ-10. Стойкость, стереотипность и инкурабельность клинических проявлений подтверждали высказанное мнение. Кроме перечисленной симптоматики, невротическое развитие могли подтверждать и следующие клинические проявления: личностно значимые для обследованных больных психогенные травмы, эмоциональная неустойчивость, субдепрессивная симптоматика и полисиндромность. Появление сенестопатического, истерического, депрессивного и других симптомов приводило к утяжелению клинической картины. При диагностике невротического развития мы исходили из мнения Н. Д. Лакосиной (1988), согласно которому о невротическом развитии можно говорить в тех случаях, когда «...один из невротических синдромов, подчиняясь закономерностям синдромогенеза, начинает «двигаться» от синдрома, свойственного неврозам, к синдрому, свойственным психопатиям» [7, 8, 10].

Обследованные пациенты считали, что у них наблюдаются осложнения, обусловленные «основным» заболеванием, сформированным под длительным воздействием экологически неблагоприятных факторов. У них преобладали депрессивный фон настроения, повышенная тревожность, страх за свое здоровье и жизнь. У некоторых пациентов периодически возникали суицидальные мысли. На протяжении жизни у одних больных быстрее, а у других медленнее возникала монотематическая сверхценная идея ипохондрического характера, в соответствии с которой больные нередко наста-

ивали на все новых обследованиях, консультациях и более интенсивном лечении. В большей степени это было характерно для пациентов пожилого возраста. С течением времени монотематическая сверхценная идея ипохондрического содержания утяжелялась, обростала иной симптоматикой, появлялись мысли о наличии нескольких соматических заболеваний, отмечались когнитивные нарушения, беспомощность и пониженная самооценка. Однако убежденность в тяжелом соматическом заболевании у таких больных не достигала бредовой интерпретации, а носила навязчивый или сверхценный характер.

К ведущим структурным элементам ипохондрического синдрома у наших пациентов относились парестезии — ощущения онемения, покалывания, ползания мурашек и т. п., не обусловленные внешним раздражителем. К ним присоединялись идиопатические алгии, не обусловленные каким-то конкретным поражением, а являвшиеся следствием физиологического понижения болевого порога. Эти боли без реальных оснований нередко характеризовались множественностью проявлений и чрезвычайной стойкостью. Нередким симптомом в структуре ипохондрических расстройств являлись и сенестопатии, которые чаще возникали спонтанно и были крайне тягостными. Ипохондрические расстройства, носившие навязчивый характер, проявлялись постоянными сомнениями и боязнью заболеть еще более «страшной» болезнью (онкологическим заболеванием, инфарктом миокарда, инсультом и т. д.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережнова Т. Я. Актуальные вопросы гигиенической безопасности урбанизированных регионов. Тюмень: Лаконика, 2010. С. 162–164.
2. Зобков Д. Н. Экологические проблемы Челябинской области // Вестник ЧелГУ. «Экология». 2012. № 4. С. 196–104.
3. Левит А. И. Южный Урал: география, экология, природопользование. Учеб. пос. Челябинск: Южно-Уральское книжное издательство, 2005. 246 с.
4. Печоркин П. А. Экология Уральского региона. Челябинск: Южно-Уральское книжное издательство, 2007. 328 с.
5. Пивень Б. Н. К диагностике экзогенно-органических психических расстройств // Рос. психиатр. журн. 2002. № 6. С. 18–22.
6. Ревич Б. А. Проблемы здоровья в экологической политике // Окружающая среда и здоровье человека. Бюл. Центра экол. политики России. 2007. Т. 9. С 4–5.

Ипохондрические сверхценные идеи характеризовались стойкой фиксацией больных на патологических ощущениях с постепенным нарастанием жалоб, приобретающих еще более неадекватный характер. Патологические мысли о физическом недуге и его причинах (влияние экологического фактора) становились доминирующими, оттесняя на второй план остальные заботы и интересы. У целого ряда обследованных больных наблюдалась симптоматика, характерная для психоорганических нарушений, что правомерно объяснить длительным и чрезвычайно патогенным влиянием экологически неблагоприятных факторов, описанных выше. Больные периодически жаловались на головные боли, снижение памяти, затруднения в выполнении счетных операций, ослабление сообразительности и определенные расстройства внимания. Эти явления нередко приводили к раннему выходу на пенсию и порой способствовали инвалидизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- 1) ипохондрическая симптоматика у обследованных больных носила стойкий, чаще навязчивый или сверхценный характер с резистентностью к терапии;
- 2) клинические проявления ипохондрии нередко сочетались с психоорганической симптоматикой, что может сказываться на определении терапевтической тактики.

7. Рудницкий В. А. Психологическое здоровье пациентов, подвергшихся воздействию неблагоприятных экологических факторов // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения. Мат-лы IV Междунар. науч.-практ. конф. Северск, Томск. 2007. С. 71–72.
8. Рудницкий В. А. Экологические факторы, влияющие на психическое здоровье: региональный аспект // Рос. психиатр. журн. 2009. № 2. С. 26–29.
9. Рудницкий В. А., Никитина В. Б., Аксенов М. М., Гарганеева Н. П. Экологическая, пограничная и социальная психиатрия: методологический подход // Тюменский мед. журн. 2014. Т. 16. № 1. С. 55–59.
10. Смирнов О. Р. Структурные особенности тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием // Клин. геронтология. 2009. № 10–11. С. 32–35.
11. Соколова Л. П. Экология. Базовый курс. М.: Приор-издат, 2010. 250 с. 

Библиографическая ссылка:

Колмогорова В. В., Буйков В. А. Особенности формирования ипохондрических расстройств у пожилых пациентов Южного Урала // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 38–40.

Агрессивные формы поведения при эпилептической болезни (обзор литературы)

С. В. Корнилова

Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского, г. Москва

Цель обзора: анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме агрессивного поведения у пациентов с эпилепсией.

Основные положения. Агрессивное поведение является одним из часто встречающихся нарушений при эпилепсии. В обзоре рассмотрены факторы риска возникновения агрессии при эпилепсии, взаимосвязь между локализацией эпилептического очага и характером агрессии; дана оценка агрессивного поведения в рамках различных психопатологических состояний. Отмечается распространенность при эпилептической болезни депрессивных расстройств и суицидального поведения. Показана связь отдельных форм пароксизмальных состояний, свойственных эпилепсии, и их стадий с агрессивным поведением.

Заключение. Изучение распространенных психических нарушений у пациентов с эпилепсией, таких как депрессия, тревожность, психоз и, особенно, агрессия, имеет большое значение для профилактики суицидального поведения, предотвращения криминальных ситуаций и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, агрессия, локализация эпилептического очага, суицидальное поведение.

Aggressive Behavior in Epileptic Disease: Literature Review

S. V. Kornilova

V. P. Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow

Objective of the Review: To analyze Russian and foreign publications concerning aggressive behavior in patients with epilepsy.

Key Points: Aggressive behavior is a common feature of epilepsy. This review identifies the risk factors for aggressive behavior in epilepsy, describes the relationship between the localization of the epileptogenic zone and the type of aggression, and assesses aggressive behavior associated with different forms of psychopathology. The authors also draw attention to a high prevalence of depressive disorders and suicidal behavior in epilepsy patients. In addition, they describe the correlation between certain paroxysmal conditions typically seen in epilepsy and their stages, on the one hand, and aggressive behavior, on the other.

Conclusion: An evaluation of mental disorders commonly seen in epilepsy, such as depression, anxiety, psychosis, and, particularly, aggression, is crucial in preventing suicidal behavior and criminal activities and improving patients' quality of life.

Keywords: epilepsy, aggression, localization of the epileptogenic zone, suicidal behavior.

Агрессивное поведение у лиц, страдающих эпилепсией, часто является одним из первых симптомов заболевания, своевременная и правильная оценка его имеет большое значение для ранней диагностики психических нарушений. **Цель обзора:** анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме агрессивного поведения у пациентов с эпилепсией.

Ярость и агрессивность как характерные особенности поведения некоторых больных эпилепсией впервые описаны W. R. Gowers (1881). В дальнейшем агрессивные проявления были отмечены и другими авторами, которые относили к этой категории нарушений различные эпизоды «расстроенного поведения»: от импульсивной раздражительности до «относительно непровоцируемой ярости» и нападения [24, 28]. Учитывая чрезвычайное многообразие расстройств поведения у больных эпилепсией (злость, напряженность, склонность к опасным поступкам), не исчерпывающееся понятием «ярость эпилептическая», А. Г. Земская и соавт. (1983) выделили синдром агрессивного расстройства поведения у больных эпилепсией. Его можно определить как непроизвольное, внезапно возникающее состояние, характеризующееся аффективными реакциями на фоне сохраненного или измененного сознания, проявлениями, опасными для самого больного и окружающих [5].

В современных исследованиях большое значение придают факторам риска возникновения агрессии у больных, страдающих эпилепсией. Одной из причин возникновения агрессивных форм поведения является конституциональная, генетически обусловленная личностная аномалия (экспло-

зивный характер). Важную роль в происхождении агрессии при эпилепсии играют условия воспитания, связанные с ранним развитием заболевания, частыми госпитализациями, отсутствием адекватного школьного обучения и социального окружения [34]. Выделены следующие факторы, оказывающие существенное влияние на агрессивность у лиц с эпилепсией: сопутствующие психические расстройства, инвалидность, количество принимаемых лекарств и продолжительность заболевания [45].

При рассмотрении вопросов взаимосвязи между эпилепсией и насильственными действиями необходимо отметить характерные для таких больных периодические вспышки агрессивности или насилия, которые значительно превосходят по своей выраженности вызвавшие их психосоциальные стрессы [25].

Много внимания в литературе уделяют выявлению взаимосвязи локализации эпилептического очага и характера психопатологических нарушений, в том числе агрессивных форм поведения. Так, поражение орбитофронтальных связей, в том числе гиппокампа или околосерповидной области, приводит к изменению личности с появлением выраженных нарушений норм социального поведения. Поведение такого типа получило название «орбитофронтальный синдром». Оно включает повышенную раздражительность, расторможенность, импульсивность, бестактность, болтливость, эмоциональную лабильность со склонностью к эйфории и, наряду с этим, снижение критической оценки своих поступков, безответственность и лень [8].

Корнилова Светлана Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: sveta-korn@mail.ru

Височные доли, являясь основной частью лимбической системы, принимают участие в формировании эмоциональных реакций, страха, сексуального поведения, чувства голода, агрессии и пр. Описана связь между поражением височной доли у больных эпилепсией и агрессивным поведением [17, 21, 51]. Тревога, депрессия с суицидальными мыслями, другие аффективные и шизофреноподобные психозы, а также поведенческие расстройства, особенно агрессия, наиболее часто отмечаются при височной эпилепсии. Среди поведенческих нарушений при данной локализации эпилептического очага выделяют конфликтность, импульсивность, грубость, «брутальность» [42]. С возрастом при персистировании приступов у большинства пациентов появляются стойкие нарушения психики, обусловленные вовлечением в патологический процесс обеих височных долей [16].

Агрессия может наблюдаться при поражении обоих полушарий, причем расположение очага в доминантной гемисфере клинически проявляется наличием у больных «катастрофических реакций», а при патологии субдоминантного полушария характерны колебания настроения, «аффективная напряженность, которая требует разрядки» [48]. У лиц мужского пола с агрессивными формами поведения по отношению к людям из ближайшего окружения при электрофизиологическом исследовании обнаружено поражение фронтотемпоральной области обоих полушарий [49].

Патология структур лимбической системы играет определенную роль при формировании аутоагрессии. V. S. Ramachandral (1998) установил, что при повторяющихся ее приступах происходит разрушение нейронов глубоких отделов височных долей, предохраняющих лимбическую систему от избыточного возбуждения. В результате формируются патологические связи и ненормальные пути циркуляции импульсов в лимбической системе, что в дальнейшем ведет к выработке устойчивых стереотипов патологического поведения.

В настоящее время проявления агрессии оценивают преимущественно в рамках того или иного психопатологического расстройства. Одним из аспектов данной проблемы является взаимосвязь агрессивных форм поведения и эпилепсии [6, 9, 17, 21, 47].

Обсуждая вопрос специфичности психических расстройств при эпилепсии, многие авторы указывают на преобладание у данной категории больных аффективных нарушений [6, 7, 10, 22, 38]. При этом депрессию считают наиболее часто встречающимся расстройством [30, 36, 38], ее рассматривают как выражение собственно эпилептического процесса [19], описывают коморбидность и патогенетическое единство аффективных нарушений тревожного и депрессивного спектра и эпилепсии [12]. Продемонстрированы высокая корреляция уровня тревоги с молодым возрастом и небольшой длительностью заболевания и достоверная ассоциация выраженности тревоги и депрессии с низким качеством жизни [14].

Ряд специалистов полагают, что суицидальные действия вследствие депрессии следует рассматривать как аутоагрессивные состояния. Указывают также, что суицидальные мысли — «обязательный» симптом эпилепсии [43]. Распространенность суицидальных мыслей у больных эпилепсией больше, чем у лиц без нее (24% и 13% соответственно) [50]. Суицидальное поведение (в том числе неудачная попытка самоубийства, прерванная попытка, подготовительные действия или поведение с самоагрессией) наблюдается в 21,1% случаев [33]. Риск самоубийства при эпилептической болезни обычно возрастает [23].

Выделены три наиболее распространенных фактора риска, связанных с суицидальностью: наличие тревожных расстройств, попытки самоубийства в прошлом, наследственные расстройства настроения [39]. Депрессии и тревога с суицидальными мыслями и тенденциями, эмоциональная лабильность — самые частые симптомы эпилепсии вне зависимости от того, являются ли они проявлением припадка или отмечаются в межприпадочном периоде [41].

На риск самоубийства у больных эпилепсией влияют психиатрические, демографические и социально-экономические факторы. Статистически значимо высокий риск суицида зафиксирован в первые полгода после постановки диагноза [26]. Среди факторов риска у указанного контингента больных — операции, проводимая терапия (суицидальные тенденции в 5 раз выше у больных, получающих фармакологическую терапию), наиболее часто отмечаются наличие в течение длительного времени психических расстройств (аффективных состояний, шизофреноподобных нарушений), наркомания и токсикомания [52].

Акты физического насилия у больных эпилепсией связаны с особенностями их характера — повышенной возбудимостью, «огневой», по выражению П. Б. Ганнушкина, раздражительностью, злобностью, эгоцентризмом, мстительностью и одновременно склонностью к брутальным и агрессивным поступкам [2, 47]. Агрессия возникает у пациентов вследствие характерологических изменений и проявляется в виде неадекватной по длительности и интенсивности реакции [1].

Ряд исследователей подчеркивают наличие психотической симптоматики, поведенческих расстройств, что обуславливает аномальное, и в первую очередь агрессивное, поведение больных [11, 13, 24, 35]. В основе агрессивности в ряде случаев лежат эпилептические эквиваленты и хронические изменения психики.

Пред-, после- и межприпадочные эпизоды агрессии могут возникать в структуре преходящих психотических состояний: дисфорических, сумеречных, онейроидных, делириозных. В сумеречных состояниях сознания, при эпилептическом делирии, при остром параноиде у пациентов появляется стремление к жестокости [3]. Больной в состоянии расстроенного сознания может осуществлять агрессивные действия, в которых находят отражение определенные «понятные» мотивы и тенденции, наблюдавшиеся в отношении тех или иных лиц еще до болезненного эпизода [18]. Психопатологические феномены эпилептического онейроида нередко служат патологическим побудительным мотивом к совершению общественно опасных действий, отличающихся особой тяжестью и жестокостью [4].

Многие авторы связывают проявления агрессивности и насилия с поведенческими расстройствами, нарушением социального функционирования [6, 10, 35]. Описан так называемый второй тип эпилептической энцефалопатии, характеризующийся психическими, когнитивными, поведенческими и социальными нарушениями при отсутствии эпилептических припадков [11]. При прогрессивном течении эпилепсии имеют место грубые нарушения поведения с мориоподобным оттенком настроения, дисфориями, агрессивными тенденциями и нелепым поведением. В рамках гиперстенического типа дисфорий при эпилепсии выделен эксплозивный вариант, который проявляется снижением настроения, чрезмерной раздражительностью, взрывчатостью, постоянной готовностью к конфликту, гневливостью, злобностью, иступленной яростью, агрессией по отношению к окружающим, разру-

шительными действиями, психомоторным возбуждением на высоте приступа, сопровождающегося кратковременным снижением или помрачением сознания [15, 20].

Большое внимание исследователи уделяют связи различных форм пароксизмальных расстройств, свойственных эпилепсии, их стадий с агрессивным поведением. Значительно раньше эпилептических припадков может появиться агрессия, которая наблюдается в дальнейшем независимо от них [46]. Изучая феномен агрессивности в период припадка, некоторые авторы приходят к выводу, что насильственные действия, совершаемые больными в таком состоянии, в значительной мере связаны с психопатологией [44]. Кроме того, существует мнение, что типичными для больных эпилепсией являются «малые» проявления агрессивного поведения. Отмечается несостоятельность той точки зрения, что агрессивное поведение всегда следует за припадком. Припадки сами по себе очень редко ведут к направленной агрессии и почти никогда не приводят к убийствам [27]. Зарубежные авторы убеждены, что нет существенной разницы в уровне агрессии среди больных с психомоторными, генерализованными и другими видами эпилептических припадков. Усложнение клинической картины пароксизмов (появление полиморфных припадков) способствует увеличению агрессии [32].

Межприступная агрессия у больных эпилепсией в большей степени обусловлена выраженностью психопатологических проявлений (вплоть до слабоумия), чем эпилептической активностью, характером приступов и т. п. [44].

Вызывает интерес связь аутоагрессии, в частности суицидальной активности, и судорожных приступов. Большинство случаев самоубийства пациентов с эпилепсией было непосредственным результатом психотического состояния во время приступа и в межприступный период [29]. Выделены случаи агрессивного поведения и попыток самоубийства во время постприступного психотического состояния [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Замечено, что такие психические нарушения, как депрессия, тревожность, психоз и, особенно, агрессия, часто встречаются у пациентов с эпилепсией и оказывают существенное влияние на качество их жизни [31]. Поэтому очень важна профилактика агрессивного поведения, в том числе суицидального. В современных исследованиях предлагаются меры по его предупреждению. Предотвращение самоубийства начинают с определения у пациентов текущего депрессивного расстройства с активными суицидальными мыслями, далее назначают лечение. Факторы риска суицида легко могут быть идентифицированы в амбулаторной клинике [40].

Анализ литературы свидетельствует о необходимости более пристального рассмотрения агрессивного поведения при эпилептической болезни, тщательного выбора практических стратегий с использованием фармако- и психотерапии для профилактики суицидального поведения, предотвращения криминальных ситуаций и улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю. И. Клиника дисфорий у больных эпилепсией и их лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1969. С. 3, 21–24.
2. Ганнушкин П. Б. Об эпилепсии и эпилептоиде // Труды психиатрической клиники (Девичье поле). 1925. № 1. С. 143–148.
3. Граве П. С. Эпилептическое сумеречное состояние в судебно-психиатрической клинике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рига, 1957. 27 с.
4. Гулямов М. Г. Клинические и судебно-психиатрические аспекты эпилептического онейроида // Проблемы общей и судебной психиатрии. М., 1981. С. 202–207.
5. Земская А. Г., Иова А. С., Сакарэ С. М., Иваненко В. К. Основные критерии оценки клинических вариантов агрессивных расстройств поведения у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1983. Т. 83. № 6. С. 835–859.
6. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 280 с.
7. Калинин В. В. Изменение личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. Т. 104. № 2. С. 64–73.
8. Калинин В. В. Эпилепсия как нейropsychиатрическая проблема // Журн. им. П. Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакология». Прил. № 1 «Эпилепсия: диагностика и лечение». М., 2004. С. 5–6.
9. Калинин В. В., Железнова Е. В., Рогачева Т. А., Соколова Л. В. и др. Психические расстройства при эпилепсии. Пособие для врачей. М., 2006. 27 с.
10. Калинин В. В., Полянский Д. А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 3. С. 18–21.
11. Карлов В. А. Эпилептическая энцефалопатия // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 2. С. 4–12.
12. Киссин М. Я., Ананьева Н. И., Шмелёва Л. М., Ежова Р. В. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. 2012. № 2. С. 11–17.
13. Киссин М. Я., Незнанов Н. Г. Особенности клиники эпилепсии у больных с простыми парциальными «психическими» припадками // Рос. психiatr. журн. 2007. № 2. С. 33–36.
14. Котов А. С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 4–2. С. 41–44.
15. Мельник В. И. К клинической структуре эпилептических дисфорий // Акт. вопр. психиатрической практики. Полтава, 1993. Вып. 7. С. 156–158.
16. Мухин К. Ю. Височная эпилепсия // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000. Т. 100. № 9. С. 55.
17. Простова А. С. Психические расстройства при височной эпилепсии и их судебно-психиатрическая оценка: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 234 с.
18. Разумовская Э. Н. Эпилепсия // Судебная психиатрия. М., 1936. С. 145–159.
19. Рогачева Т. А., Мельникова Т. С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 11–12. С. 86–90.
20. Сухарева Г. Е. Эпилепсия // Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М., 1955. С. 295–318.
21. Усюкина М. В. Психические расстройства при эпилепсии и их судебно-психиатрическое значение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 60 с.
22. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment / Ed. by A. Ettinger, A. Kanner. Philadelphia: LWW, 2001. P. 45–71.
23. Bell G. S., Gaitatzis A., Bell C. L., Johnson A. L. et al. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? // Epilepsia. 2009. Vol. 50. N 8. P. 1933–1942.
24. Blumer D. Psychiatric aspects of epilepsy // American Psychiatry. Washington: American Psychiatric Press, 1984. 345 p.
25. Burcet-Dardé J. Medicine and law. Legal aspects of the epilepsies // Rev. Neurol. 2002. Vol. 34. N 6. P. 551–555.
26. Christensen J., Vestergaard M., Mortensen P., Sidenius P. et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. N 8. P. 693–698.

27. Fenwick P. The nature and management of aggression in epilepsy // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1989. Vol. 1. N 4. P. 418–425.
28. Fessler A. J., Treiman D. M. Epilepsy and aggression: proceed with caution // *Neurology.* 2009. Vol. 73. N 21. P. 1720–1721.
29. Fukuchi T., Kanemoto K., Kato M., Ishida S. et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. Fukuchi Clinic, 21 Yazako-Karimata, Nagakute, 480–1195 Aichi, Japan // *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 51. N 3. P. 233–236.
30. Garcia C. S. Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations // *Epilepsy Res. Treat.* 2012. Article ID 809843.
31. Hamed S. A. Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. N 6. P. 913–934.
32. Hermann B. P., Dikmen W. S., Wilensky A. J. Increased psychopathology associated with multiple seizure types: fact or artifact // *Epilepsia.* 1982. Vol. 23. N 6. P. 587–596.
33. Hesdorffer D. C., French J. A., Posner K., DiVentura B. et al. Suicidal ideation and behavior screening in intractable focal epilepsy eligible for drug trials // *Epilepsia.* 2013. Vol. 54. N 5. P. 879–887.
34. Hill D. Psychiatric disorders of epilepsy // *Med. Press.* 1953. Vol. 229. P. 473–475.
35. Ignatowicz L. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with tigretol // *Abstracts from the 21st International Epilepsy Congress.* Sydney, 1995. Vol. 36. P. 128.
36. Inostroza M., Cid E., Menendez de la Prida L., Sandi C. Different emotional disturbances in two experimental models of temporal lobe epilepsy in rats // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7: e38959.
37. Kanemoto K., Kawasaki J., Mori E. Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis // *Epilepsia.* 1999. Vol. 40. N 1. P. 107–109.
38. Kanner A. M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy // *Epilepsia.* 2004. Vol. 45. Suppl. 2. P. S22–27.
39. Kanner A. M. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated // *Epilepsy Curr.* 2009. Vol. 9. N 3. P. 63–66.
40. Kanner A. M. Suicide in epilepsy: identifying risks and steps to prevention // *Epilepsy Curr.* 2013. Vol. 13. N 2. P. 6–8.
41. Keiralla D. Anxiety depression and perception of control // *XI World Congress of Psychiatry. Abstracts.* 1999. Vol. II. P. 92.
42. Kowalik A. Behavioral disturbances in children with temporal lobe epilepsy. Abstracts from the 21st International Epilepsy Congress. Sydney // *Epilepsia.* 1995. Vol. 36. Suppl. 3. P. S177.
43. Levy J. K., Dubinsky S. Characteristics of depressive symptomatology in seizure disorder patients. Abstracts from the 21st International Epilepsy Congress. Sydney // *Epilepsia.* 1995. Vol. 36. Suppl. 3. P. S218.
44. Mendes M. F., Doss R. C., Taylor J. L. Interictal violence in epilepsy. Relationship to behavior and seizure variables // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1993. Vol. 181. N 9. P. 566–569.
45. Piazzini A., Bravi F., Edefonti V., Turner K. et al. Aggressive behavior and epilepsy: a multicenter study // *Epilepsia.* 2012. Vol. 53. N 10. P. e174–179.
46. Pinet J. P., Treit J. D., Rovner L. J. Temporal lobe aggression in rats // *Science.* 1977. Vol. 197. N 4308. P. 1088–1089.
47. Ritaccio A., Devinsky O. Personality disorders in epilepsy // *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment / Ed. by A. Ettinger, A. Kanner.* Philadelphia, 2001. P. 147–161.
48. Serafitinides E. A. Epilepsy, cerebral dominance and behavior // *Limbic epilepsy and discontrol syndrome: Proc. of the 1st Intern. Symp. (Sydney, Australia. Febr. 6–9, 1980).* Amsterdam: North-Holland Biomed. Press, 1980. P. 29–39.
49. Tassinari C., Tassi L., Calandra-Buonaura G., Stanzani-Maserati M. et al. Biting behavior, aggression, and seizures // *Epilepsia.* 2005. Vol. 46. N 5. P. 654–663.
50. Tellez-Zenteno J. F., Patten S. B., Jetté N., Williams J. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48. N 12. P. 2336–2344.
51. Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy // *Epilepsia.* 2013. Vol. 54. Suppl. 1. P. S41–45.
52. Verrotti A., Cicconetti A., Scorrano B., De Berardis D. et al. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008. Vol. 4. N 2. P. 365–370. 

Библиографическая ссылка:

Корнилова С. В. Агрессивные формы поведения при эпилептической болезни (обзор литературы) // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия.* 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 41–44.

Диагностические модели органических психических расстройств, коморбидных с зависимостью от алкоголя

М. В. Гиленко, В. В. Вандыш-Бубко

Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского, г. Москва

Цель исследования: обоснование диагностических моделей коморбидных органических психических расстройств (ОПР) и зависимости от алкоголя для разработки дифференцированных экспертных подходов.

Материалы и методы. С применением клинико-психопатологического, клинико-динамического и статистического методов обследованы 302 лица мужского пола с коморбидными ОПР и зависимостью от алкоголя.

Результаты. Анализ преморбида (неорганический, органическая недостаточность, условный преморбид) позволил выделить основные диагностические модели: первичные и вторичные ОПР, коморбидные с зависимостью от алкоголя. Представлены клинико-патогенетические характеристики и варианты взаимовлияния коморбидных расстройств в выделенных группах.

Заключение. Описанные модели определяют диагностическую, экспертную и реабилитационную тактику на разных этапах развития коморбидной патологии.

Ключевые слова: коморбидность, органическое психическое расстройство, зависимость от алкоголя, судебно-психиатрическая экспертиза.

Diagnostic Models for Comorbid Organic Mental Disorders and Alcohol Dependence

M. V. Gilenko, V. V. Vandysh-Bubko

V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Moscow

Study Objective: To provide support for main diagnostic models for comorbid organic mental disorders (OMD) and alcohol dependence in order to develop differential approaches to expert evaluation.

Materials and Methods: The study included 302 male subjects who were undergoing a forensic psychiatric assessment. The study methods included clinical examinations, psychopathological assessments, clinical follow-ups, and statistical methods.

Study Results: Based on the analysis of premorbid conditions (non-organic, organic abnormalities, conditional premorbid abnormalities), the following two main diagnostic models were supported: primary and secondary OMD accompanied by alcohol dependence. The authors identified the main clinical forms of comorbid disorders: dementia, psychotic disorders, personality disorders and other non-psychotic disorders. The study showed that at late stages these conditions have similar clinical manifestations, which do not depend on how the disease developed and progressed. The authors described the key clinical and pathogenic features of these disorders within the framework of the models identified and assessed the impact of comorbid disorders on each other.

Conclusion: The identification of primary and secondary comorbid OMD is justified because this approach results in different tactics for diagnosis, expert evaluation and rehabilitation at different stages of comorbid disorders.

Keywords: comorbidity, organic mental disorders, alcohol dependence, forensic psychiatric assessment.

Констатируя частоту коморбидных психических расстройств в повседневной клинической практике, многие исследователи обращают внимание на актуальность органических психических расстройств (ОПР), сочетанных с алкоголизмом [2–5, 7, 8]. Высокая коморбидность ОПР и синдрома зависимости от алкоголя имеет свою специфическую обусловленность: ОПР представляет собой фактор предрасположенности становления алкогольной зависимости, в частности вариантов ее неблагоприятного течения; алкогольная же зависимость в силу деструктивных тенденций алкоголизма рассматривается как один из важных этиопатогенетических факторов ОПР.

Отмеченное выше в полной мере относится и к судебно-психиатрической практике. Так, по данным отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» за 2013–2014 гг., у 101 из 216 (46,8%) подэкспертных с установленным диагнозом ОПР эти расстройства сочетались с зависимостью от психоактивных веществ, в частности,

75 (34,7%) случаев составляли ОПР, коморбидные с зависимостью от алкоголя.

Цель исследования: обоснование основных диагностических моделей коморбидных ОПР и зависимости от алкоголя с оценкой их взаимовлияния для последующей разработки дифференцированных экспертных подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе экспертных отделений Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского обследованы 302 лица мужского пола в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст — $40,5 \pm 13,3$ года), которые прошли стационарную судебно-психиатрическую экспертизу как обвиняемые в совершении правонарушений. Основным критерий отбора — установленные по результатам данной экспертизы диагнозы «органические, включая симптоматические, психические расстройства» (рубрики F00–09 по МКБ-10) и «психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением алкоголя» (рубрики

Вандыш-Бубко Василий Васильевич — д. м. н., профессор, руководитель отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: vandysh@mail.ru

Гиленко Мария Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: mgilenko@yandex.ru

F10.2–10.7) в качестве патологии, сочетанной с ОНР либо имеющей самостоятельное этиопатогенетическое значение.

Методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-динамический, статистический (для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна — Уитни, трех и более независимых групп — ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса). Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В традиционном понимании преморбид представляет собой совокупность факторов (врожденных и приобретенных, биологических и психологических), принимающих участие в возникновении, формировании и течении заболевания. К основным факторам преморбида относят конституционально-биологические особенности, явления резидуально-органической церебральной патологии, интеркуррентные заболевания (как соматические, так и психические) [1]. С учетом специфики материала (коморбидные расстройства) особенности преморбида могут быть рассмотрены как преморбид ОНР и преморбид алкогольной зависимости, что позволяет выделить различные этиопатогенетические модели коморбидных расстройств (рис.):

- 1) условный преморбид (только наследственность) — в случаях выраженного раннего органического поражения ЦНС ($n = 109$; 36,1%);
- 2) органическая недостаточность (субклинические варианты последствий перенесенной экзогенной вредности) как фактор риска формирования алкогольной зависимости либо ОНР при неблагоприятных условиях — дополнительных экзогенных вредностях, в том числе интоксикации алкоголем ($n = 40$; 13,2%);
- 3) неорганический преморбид (личностные, подростковые поведенческие нарушения, расстройства адаптации) как фактор риска формирования и ОНР, и зависимости от алкоголя ($n = 153$; 50,7%).

В соответствии с приведенными этиопатогенетическими моделями выделены две принципиально разные группы изучаемых коморбидных состояний. В первую группу наблюдений вошли первичные ОНР, осложненные зависимостью от алкоголя ($n = 194$; 64,2%); во вторую группу —

вторичные ОНР, коморбидные зависимости от алкоголя ($n = 108$; 35,8%).

Психические расстройства, представленные в первой группе клинических наблюдений, соответствуют той патологии, которую в клинической психиатрии принято называть сочетанной либо осложненными формами заболеваний [6]. Ведущим этиологическим фактором здесь является фактор органического поражения головного мозга, а на определенном этапе динамики, по мере становления состояний зависимости, — и интоксикационный.

ОНР второй группы наблюдений могут быть обозначены как своего рода вторичные по отношению к состояниям алкогольной зависимости, а точнее — как следствие злокачественного течения алкоголизма, обусловленного наличием органической почвы и/или перенесенных экзогенных вредностей.

Характерной особенностью изучаемой коморбидной патологии являлось сходство клинической сущности расстройств на отдаленных этапах заболевания: основным в клинической картине всегда был тот или иной вариант психоорганического синдрома. Интегративная оценка состояния обследованных на момент производства экспертизы в группах первичных и вторичных ОНР, коморбидных с синдромом зависимости от алкоголя, позволила выделить основные варианты их клинического оформления: деменции (F02.8; F10.73; $n = 47$; 15,6%), психотические расстройства (F06.8x8; F06.28; F10.5; F10.75; $n = 14$; 4,6%), расстройства личности без отчетливых когнитивных нарушений (F07.08; F10.71; $n = 34$; 11,2%), расстройства личности с когнитивными нарушениями (F07.08; F07.98; F10.71; $n = 195$; 64,6%) и прочие непсихотические расстройства (F06.68; F06.78; F07.2; $n = 12$; 4,0%).

Клинико-патогенетические характеристики коморбидных расстройств

В группе первичных ОНР, осложненных зависимостью от алкоголя, преобладали ОНР, начавшиеся в молодом возрасте ($n = 181$; 93,3%; $p < 0,0001$); был выше удельный вес органических расстройств длительностью свыше 30 лет ($n = 58$; 29,9%; $p < 0,001$), с высокой значимостью фактора перинатального поражения головного мозга ($n = 115$; 59,3%; $p < 0,0001$) и связанных с ним специфических клинических проблем (задержки психического развития — в 33% наблюдений, нарушения поведения — в 46,4%, раннего приобщения к употреблению алкоголя — в 24,2% случаев) с дальнейшим нарушением социализации: низким образовательным уровнем, нарушением трудовой и семейной адаптации, неоднократным привлечением к уголовной ответственности.

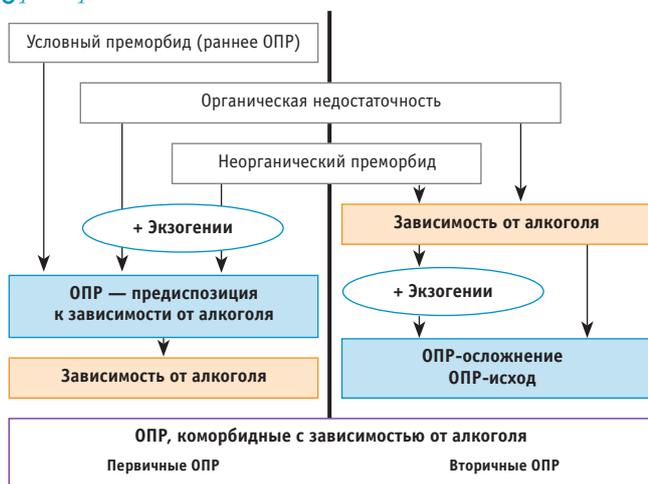
Клинические проявления ОНР до формирования алкоголизма в группе первичных ОНР были представлены либо органическими личностными расстройствами (ОЛР): ОЛР без отчетливых когнитивных нарушений — в 53,6% случаев, ОЛР с когнитивными нарушениями — в 24,7%, — либо прочими органическими непсихотическими расстройствами — в 21,6% случаев. Ни в одном случае зависимость от алкоголя не формировалась на фоне органических психотических расстройств или деменции.

Проведенное исследование показало, что первичное ОНР во всех случаях оказывало влияние на формирующуюся алкогольную зависимость, а основным фактором, определявшим специфику этого влияния, являлся клинический вариант ОНР, преморбидного алкоголизма.

Специфику алкоголизма у лиц с ОЛР составляли раннее начало, массивная алкоголизация, нередко в сочетании

Рис. Этиопатогенетические модели коморбидных расстройств.

Примечание. ОНР — органические психические расстройства



с эпизодическим употреблением токсических веществ, ускоренное формирование всех основных синдромов алкоголизма и преобладание с начальных стадий компульсивного характера влечения к алкоголю. Вследствие этого наблюдались длительные запои с короткими светлыми промежутками, практически постоянная форма употребления со значительным ростом толерантности, быстрая утрата количественного, а затем ситуационного и качественного контроля. В течение 3–4 лет формировался алкогольный абстинентный синдром с выраженными соматовегетативным и психическим компонентами, а через 5–6 лет от начала систематического употребления развивались психотические расстройства, характеризовавшиеся полиморфностью с тенденцией к трансформации в случае повторения, что свидетельствовало о высокопрогредиентном течении алкогольной зависимости.

Спецификой алкоголизма у лиц с прочими органическими непсихотическими расстройствами являлись более позднее, чем у лиц с ОЛР, начало систематического злоупотребления алкоголем и формирования зависимости, более длительный этап эпизодического употребления, преимущественно обсессивный характер патологического влечения к алкоголю на начальных этапах зависимости с периодическим его возникновением и длительно сохранявшийся ситуационный и качественный контроль. По сравнению с лицами с ОЛР наблюдались менее длительные запои, меньшая выраженность соматоневрологического и психического компонентов абстинентного синдрома, а также социальной дезадаптации. Кроме того, отмечались редуцированность и синдромальная незавершенность психотических расстройств без тенденции к их трансформации. В совокупности это можно оценить как умеренно-прогредиентное течение алкогольной зависимости.

При анализе изменений клинической картины ОЛР после присоединения зависимости от алкоголя (табл.) обращало на себя внимание безальтернативное углубление психических расстройств. Кроме того, диагностический спектр имевшихся ОЛР расширился за счет более тяжелых органических психотических расстройств и деменции.

С одной стороны, выявленное утяжеление симптоматики объяснялось усилением деструктивных тенденций текущего

органического процесса вследствие присоединения дополнительной экзогении (алкогольная интоксикация), что клинически проявлялось усугублением когнитивных нарушений, считающихся патогномичными для ОЛР. С другой стороны, нарастание специфических изменений личности, обусловленных наличием стержневого расстройства алкогольной зависимости — патологического влечения к алкоголю, — приводило к тому, что наиболее частым клиническим вариантом анализируемых коморбидных расстройств были ОЛР с когнитивными нарушениями (n = 136; 70,1%). Обращает на себя внимание и то, что в преморбидной алкоголизму группе ОЛР с когнитивными нарушениями наиболее часто по сравнению с остальными преморбидными группами после присоединения алкоголизма диагностировались деменции (n = 9; 18,7%; p = 0,01).

Таким образом, имеется прямая зависимость между выраженностью первичного ОЛР, прогредиентностью и тяжестью формирующихся психических расстройств вследствие употребления алкоголя и спецификой нарушений психики в исходе.

Коморбидные взаимоотношения в группе первичных ОЛР могут быть представлены следующими составляющими:

- 1) ОЛР создает предрасположенность для формирования психических расстройств вследствие употребления алкоголя. Основными факторами предрасположенности являются личностные (поведенческие) расстройства в рамках ОЛР и псевдокомпенсаторные (условно психопатологические, аффективные, астенические) в рамках прочих непсихотических органических расстройств;
- 2) имеющееся первичное ОЛР оказывает патокинетическое и патопластическое влияние на формирующуюся зависимость от алкоголя, обуславливая развитие злокачественных ее форм;
- 3) зависимость от алкоголя, в свою очередь, запускает повреждающий токсический механизм, становясь дополнительным звеном в патогенезе ОЛР.

Группа вторичных ОЛР, коморбидных зависимости от алкоголя, достоверно отличалась большим удельным весом лиц пожилого возраста (n = 35; 32,4%; p < 0,001). К моменту

Таблица

Изменения клинической картины органических психических расстройств после формирования зависимости от алкоголя

Клинические варианты коморбидных расстройств	Преморбидные алкоголизму группы ОЛР							
	ОЛР без отчетливых когнитивных нарушений		ОЛР с когнитивными нарушениями		прочие непсихотические ОЛР		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Деменции	5	4,8	9	18,7	3	7,1	17	8,8
Органические психотические расстройства	5	4,8	3	6,3	–	–	8	4,1
ОЛР с когнитивными нарушениями	75	72,1	36	75,0	25	59,5	136	70,1
ОЛР без отчетливых когнитивных нарушений	19	18,3	–	–	6	14,3	25	12,9
Прочие органические непсихотические расстройства	–	–	–	–	8	19,1	8	4,1
Итого*	104	53,6	48	24,7	42	21,7	194	100

* В строке "Итого" представлены проценты, рассчитанные от общего количества пациентов.

Примечание. ОЛР — органические личностные расстройства; ОЛР — органические психические расстройства.

обследования длительность ОНР составляла от 1 года до 10 лет ($n = 49$; 45,4%; $p < 0,001$). ОНР также чаще начинались в зрелом и пожилом возрасте ($n = 77$; 71,3%; $p < 0,001$), характеризовались высокой значимостью сосудистого этиологического фактора ($n = 57$; 52,8%; $p < 0,0001$), длительным злоупотреблением алкоголем, часто с 3-й стадией зависимости ($n = 33$; 30,6%; $p < 0,01$).

У большинства обследованных с вторичным ОНР ($n = 82$; 75,9%) отсутствовала какая-либо объективная информация о преморбидных алкогольной зависимости перенесенных экзогенных вредностях (неорганический преморбид). У 26 (24,1%) обследованных этой группы в преморбиде алкогольной зависимости имелись указания на перенесенные экзогенные без возникновения в дальнейшем каких-либо психопатологических синдромов (органическая недостаточность).

Клинико-статистический анализ показал, что, несмотря на отсутствие при разных вариантах преморбиды статистически значимых различий по возрасту формирования ОНР и по удельному весу различных клинических вариантов коморбидных расстройств к моменту обследования, в группе с наличием органической почвы длительность употребления алкоголя была статистически значимо меньшей, чем у лиц, которые до формирования алкогольной зависимости никаких значимых экзогенных вредностей не перенесли (органическая недостаточность — $21,1 \pm 10,1$ года, неорганический преморбид — $25,6 \pm 11,1$ года; $p = 0,03$). Это подтверждает выводы ряда исследователей о том, что наличие даже минимального повреждения головного мозга становится фактором, способствующим прогрессированию деструктивного органического процесса, после присоединения дополнительных вредностей, в частности хронической алкогольной интоксикации, с формированием аналогичных по тяжести расстройств в более короткие сроки.

У большинства обследованных коморбидное вторичное ОНР сформировалось на 2-й стадии алкогольной зависимости ($n = 82$; 75,9%), реже на 3-й ($n = 22$; 20,4%) и в единичных случаях на 1-й стадии ($n = 4$; 3,7%). После начала систематического злоупотребления алкоголем и формирования

синдрома зависимости лица этой группы переносили травмы головы ($n = 81$; 75,0%), отравления суррогатами алкоголя ($n = 18$; 16,7%), церебрально-сосудистые заболевания ($n = 49$; 45,4%) и прочие экзогенные ($n = 10$; 9,3%). В большинстве случаев именно эта дополнительная экзогенная вредность приводила к тому, что обусловленное хронической алкогольной интоксикацией токсическое повреждение головного мозга принимало то или иное психопатологическое оформление.

При этом можно было выделить два основных варианта коморбидных взаимоотношений в этой группе:

- 1) ОНР-осложнение ($n = 76$; 70,4%), когда формировавшееся ОНР видоизменяло клинику алкоголизма (патопластический фактор), в свою очередь подвергаясь патокинетическому влиянию алкогольной зависимости (формирование прогрессивных ОНР);
- 2) ОНР-исход ($n = 32$; 29,6%), когда на фоне имевшейся зависимости от алкоголя последовательно перенесенные экзогенные вредности усугубляли деструктивные тенденции алкоголизма (патоккинетический фактор), а в дальнейшем, вследствие продолжавшегося токсического воздействия, алкоголизм становился основным этиопатогенетическим фактором для вторичного ОНР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что разграничение органических психических расстройств, коморбидных с зависимостью от алкоголя, на первичные и вторичные является не только обоснованным, но и перспективным, поскольку специфические для разных групп синдромоккинез и клиническая динамика определяют различную диагностическую, экспертную и реабилитационную тактику. В частности, такое разделение анализируемой коморбидной патологии дает возможность более четко формулировать диагноз с выделением различных диагностических кластеров (преобладание тех или иных ведущих психических расстройств) в рамках приоритетной диагностической модели (органическое психическое расстройство или алкоголизм), которая с течением заболевания может меняться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В. М., Крук И. В. Толковый словарь психиатрических терминов. Воронеж: НПО «МОДЭК», 1995. 640 с.
2. Веретилко Л. В., Трусова А. В., Егоров А. Ю., Крупицкий Е. М. Злокачественный алкоголизм: особенности формирования и клинические варианты // Наркология. 2014. № 2. С. 42–51.
3. Детков Д. В. Резидуальный психоорганический синдром с коморбидным алкоголизмом у подростков (клиника, принципы терапии и реабилитации): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 26 с.
4. Киселев Д. Н. Сочетание алкогольной зависимости с психическими расстройствами: клинические варианты, организационные аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 22 с.

5. Королева Е. В., Харитонова Н. К. Судебно-психиатрическая оценка алкогольной зависимости, сочетающейся с органическими психическими расстройствами, в гражданском процессе // Наркология. 2009. № 4. С. 66–69.
6. Пивень Б. Н. Экзогенно-органические психические расстройства. Барнаул: изд-во АГМУ, 2013. 236 с.
7. Чащина О. А. Распространенность, клиническая динамика и профилактика синдрома зависимости от психоактивных веществ у лиц с коморбидными психическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2011. 25 с.
8. Шереметьева И. И. Экзогенно-органические психические расстройства в общей структуре психических заболеваний (клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 45 с. [D](#)

Библиографическая ссылка:

Гиленко М. В., Вандыш-Бубко В. В. Диагностические модели органических психических расстройств, коморбидных с зависимостью от алкоголя // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 45–48.

Клинико-иммунологическая взаимосвязь когнитивной дисфункции и брадиаритмий

С. Н. Стадник

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Цель исследования: изучение взаимосвязи медиаторов воспаления — С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) — и когнитивной дисфункции у пациентов с брадиаритмиями.

Материалы и методы. Обследованы 47 пациентов (средний возраст — 59,7 ± 6,3 года) с разными клиническими формами брадиаритмий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Сформированы три группы: 22 пациента с атриовентрикулярной (АВ) блокадой II степени, 14 — с АВ-блокадой III степени, 11 — с синдромом слабости синусового узла. Группу контроля составили 20 пациентов с ИБС, но без нарушений сердечного ритма и проводимости. У всех участников исследования определяли содержание СРБ, ФНО-α и ИЛ-6. С помощью нейропсихологических методик были выявлены когнитивные расстройства у 36 пациентов, у этих больных определяли уровни маркеров воспаления и их корреляционные связи с результатами нейропсихологического тестирования.

Результаты. Брадиаритмии сопровождались повышением концентраций ФНО-α и ИЛ-6 по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без аритмий. По результатам тестирования по шкале краткой оценки психического статуса (ММСЕ) выявлено статистически значимо меньшее количество баллов у пациентов с АВ-блокадой III степени и синдромом слабости синусового узла по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы определены достоверные корреляционные связи уровней ФНО-α и ИЛ-6 с показателями ММСЕ, тестов на вербальные ассоциации и слуховую память. При наличии когнитивных расстройств эти корреляционные связи изменялись: они обнаруживались между показателем ФНО-α и результатами ММСЕ и пробы Шульте, а также между уровнем СРБ и результатами тестов Шульте и ММСЕ. Анализ корреляционных взаимодействий показал, что существует прямая зависимость между проявлениями тревоги и депрессии, определяемыми по госпитальной шкале тревоги и депрессии, и значениями воспалительных биомаркеров у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне брадиаритмий.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что показатели локального иммунного воспаления могут учитываться при ранней диагностике когнитивных расстройств у пациентов с брадиаритмиями.

Ключевые слова: брадиаритмии, когнитивные расстройства, цитокины, С-реактивный белок.

Cognitive Impairment and Bradyarrhythmia Clinical and Immunological Associations

S. N. Stadnik

Medical Military Clinical Center of the Western Region, Cardiology Clinic

Study Objective: To evaluate the association between markers of inflammation — C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) — and cognitive impairment in patients with bradyarrhythmia.

Materials and Methods: We examined 47 patients (mean age, 59.7 ± 6.3) with coronary heart disease and different clinical forms of bradyarrhythmia. They were divided into three groups: 22 patients had second-degree atrioventricular (AV) block, 14 patients had third-degree AV block, 11 patients had sick sinus syndrome and 20 patients did not have any cardiac arrhythmia or conduction abnormalities. C-reactive protein, TNF-α and IL-6 levels were measured in all patients. Cognitive impairment was diagnosed in 36 patients, using neuropsychological methods. In these patients, we measured the levels of markers of inflammation and their correlation with the results of neuropsychological testing.

Study Results: Compared to patients who did not have arrhythmia, patients with bradyarrhythmia had increased levels of TNF-α and IL-6. Patients with third-degree AV block and sick sinus syndrome had significantly lower MMSE scores than patients in the control group. In the control group, a significant correlation was found between TNF-α and IL-6 levels, on the one hand, and MMSE scores and the parameters of word-association and auditory-memory tests, on the other. In patients with cognitive impairment, these correlations were different. A correlation was found between TNF-α levels, on the one hand, and MMSE and Schulte tables scores, on the other. An analysis of these correlations showed that in patients with cognitive impairment and bradyarrhythmia, there is a direct association between anxiety and depression, as assessed by the HADS scale, and the levels of biomarkers of inflammation.

Conclusion: The study showed that in patients with bradyarrhythmia, measuring local immune inflammation could be part of early diagnosis of cognitive impairment.

Keywords: bradyarrhythmia, cognitive impairment, cytokines, C-reactive protein.

Брадисистолические нарушения ритма сердца (брадиаритмии) представляют собой широкий спектр аритмий, различающихся по этиологии, патогенезу, механизму возникновения и вариантам клинического течения. Характерным следствием большинства брадиаритмий являются усугубление сердечной недостаточности и чрезмерное увеличение степени когнитивной дисфункции. Длительность сохранения брадиаритмического синдрома и прогрессирования когнитивных расстройств — определяющий момент в отношении качества жизни, а также ближайшего и отдаленного прогноза жизни пациентов [2].

Неудовлетворенность клиницистов состоянием проблемы терапии и профилактики когнитивной дисфункции дает основания активизировать изучение патогенеза когнитивных расстройств. Необходимо отметить, что соответствующие экспериментальные и клинические исследования в настоящее время уже привели к формированию представлений о единстве патогенеза тяжелых форм когнитивных расстройств на их ранних стадиях. Речь идет о болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [3, 8]. Более того, эти исследования дали возможность рассматривать патогенез когнитивных расстройств в одном ряду с патогенезом других

Стадник Сергей Николаевич — к. м. н., начальник отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологической клиники ВМКЦ ЗР. 79010, Украина, г. Львов, ул. Лычаковская, д. 26. E-mail: depor-ss@yandex.ua

заболеваний — атеросклероза, гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа, возникновение которых тесно связано с развитием процессов хронического системного воспаления [4].

Под термином «хроническое системное воспаление» в настоящее время понимают хроническую гиперактивность иммунной системы, прежде всего ее мононуклеарного фагоцитарного звена, продуцирующего избыточное количество цитокинов воспаления — интерлейкинов 1, 6, 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и других протеинов воспаления. При этом различие между хроническим системным и традиционным острым воспалением, развивающимся в ответ на инфекцию или травму, локально или системно, заключается в том, что острое воспаление является, как правило, кратковременным эпизодом, во время которого уровень цитокинов повышается в десятки и сотни раз, тогда как фактор хронического системного воспаления действует длительно, а содержание цитокинов повышается в 3–4 раза [4].

О хроническом системном воспалении в ЦНС при дементивных процессах известно с 80-х годов XX века. Оно традиционно рассматривалось в качестве маркера протеинопатии, как следствие накопления бета-амилоида [19]. В последние годы роль хронического системного воспаления как важного фактора развития когнитивных расстройств, находящегося на более высокой ступени патогенетической лестницы, чем амилоидный каскад, особенно активно обсуждается в литературе [10, 13]. В настоящее время накоплено достаточно много данных, указывающих на двойную роль хронического системного воспаления — как причины протеинопатии и как ее следствия [24].

Представление о ведущей роли хронического системного воспаления в развитии когнитивных расстройств базируется на трех группах фактов, которые обобщены в целом ряде обзоров [8, 12, 17]. Первая группа касается протективного, в отношении когнитивного снижения, действия НПВС, на что указывают многочисленные, но не лишённые противоречий эпидемиологические проспективные исследования. Было показано, что все НПВС (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен и др.) обладают протективными свойствами, поскольку способны избирательно снижать продукцию бета-амилоида 42 и влиять на не связанный с протеинопатией механизм воспаления [12, 21]. Однако в ряде контролируемых исследований эти данные не нашли подтверждения, а в некоторых работах установлено, что протективный эффект проявляют не все НПВС, а только ингибиторы ЦОГ-1 [7, 10]. При этом для получения данного эффекта препараты должны приниматься длительно в терапевтических дозах. Оказалось, что принимать такие средства нужно как можно раньше, желателен пациентам моложе 75 лет. При приеме в позднем (старческом) возрасте протективный эффект отсутствует. Установлены также различия эффективности в зависимости от аллели гена *ApoE*: лица с генотипом *ApoE* ϵ 4 хуже реагируют на НПВС [9].

Вторая группа фактов, свидетельствующих о роли хронического системного воспаления в патогенезе когнитивных расстройств, касается значительного повышения уровней маркеров воспаления в периферической крови [21–23]. В первую очередь это касается С-реактивного белка (СРБ). При использовании высокочувствительной методики было обнаружено наличие этого маркера воспаления практически у всех больных с когнитивными расстройствами [11]. Установлено также повышение содержания ИЛ-1 β , ФНО- α ,

ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов при деменциях [23]. В проспективных исследованиях показано, что лица с повышенной продукцией ФНО- α имеют повышенный риск развития когнитивных расстройств [22]. Подробный анализ результатов этих исследований имеется в обзоре Р. McGeer [16]. Достаточно убедительным в этой области является также 6-месячное наблюдение G. S. Watson, в котором установлено, что введение синтетического антагониста ФНО- α в спинномозговой канал пациентам с болезнью Альцгеймера приводит к существенному улучшению показателей шкалы краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) [24].

Третья группа фактов указывает на роль активации макрофагов ЦНС (микроглии и астроцитов) и гиперпродукции провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора хемотаксиса макрофагов 1 (MCP-1) и ФНО- α — в развитии деменции [1, 18, 20]. Известно также, что для деменции характерно активирование микроглии [1, 8]. С повышенным провоспалительным ответом микроглии на стресс связан повышенный риск когнитивных расстройств у лиц с генотипом *ApoE* ϵ 4.

В свою очередь, бета-амилоид и продукты деградации нервной ткани являются стимуляторами микроглии и астроцитов, что создает замкнутый круг. Разорвать его можно либо путем подавления активности макрофагов, либо посредством элиминации бета-амилоида из нервной ткани. В первом случае важная роль принадлежит рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом гамма (PPAR γ), которые препятствуют провоспалительной активности универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа (NF-kB) [5, 6]. Во втором случае, как это недавно показано [14], важная роль принадлежит транспортной системе *ApoE*, и причиной патогенной роли *ApoE* ϵ 4 может быть замедление элиминации бета-амилоида.

Подводя итог данным о роли хронического системного воспаления в развитии когнитивных расстройств, необходимо выделить общность когнитивных и сосудистых изменений. Патологические механизмы когнитивных расстройств на ранних (доклинических) стадиях оказываются общими. При этом конвергирующим фактором является хроническое системное воспаление, а НПВС и статины, используемые для профилактики сосудистых нарушений, служат факторами, протективными не только для когнитивных расстройств, но и для атеросклероза, обуславливающего развитие многих болезней старения. Так, повышенный уровень провоспалительных цитокинов является фактором риска кардиоваскулярной патологии, а мононуклеарные макрофаги во многом определяют развитие атеросклероза и воспаления в ЦНС [13, 15].

В заключение можно констатировать: в соответствии с данными исследований последних лет, воспаление, вызванное активацией иммунной системы мозга и всего организма, обрело признание в качестве одного из ведущих факторов ранних стадий патогенеза когнитивной дисфункции.

Цель исследования: изучить взаимосвязь медиаторов воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) и когнитивной дисфункции у пациентов с брадиаритмиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 47 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст — 59,7 \pm 6,3 года) с разными клиническими формами брадиаритмий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Ни у кого из обследованных в качестве основной или сопутствующей патологии не было выявлено острых

заболеваний воспалительного характера, и у всех пациентов традиционные лабораторные показатели воспаления были в пределах нормальных значений. Критериями исключения являлись: наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение двух недель до включения в исследование; тяжелая сердечная недостаточность (ФК III, IV по классификации NYHA); острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; заболевания щитовидной железы; сахарный диабет 2 типа; ревматическая болезнь сердца.

Исследования проводили в два этапа. На *первом этапе* определили концентрации показателей воспаления (СРБ, ФНО-α, ИЛ-6) методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием стандартных тест-систем у пациентов с разными клиническими формами брадиаритмий. Первую группу составили 22 пациента с атриовентрикулярной (АВ) блокадой II степени, вторую — 14 пациентов с АВ-блокадой III степени, третью — 11 пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ), четвертую (контрольную) — 20 пациентов с ИБС, но без сопутствующего нарушения сердечного ритма и проводимости.

На *втором этапе* провели оценку когнитивных функций с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), пробы Шульце (среднее время выполнения теста); определение слуховой памяти по методу R. Meili (1969) и ассоциативной памяти по В. М. Блейхеру (1976). Анализ эмоционального фона осуществлялся с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Результаты тестирования оценивали в баллах. Все пациенты были осмотрены психиатром. В дальнейшем участников исследования распределили на две группы: первую группу составили 36 человек с когнитивными расстройствами на фоне брадиаритмии, вторую (контрольную) — 11 человек без когнитивных расстройств. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. В этих группах провели определение концентраций показателей воспаления (СРБ, ФНО-α, ИЛ-6) и изучение корреляционных связей между результатами нейропсихологического тестирования и уровнями маркеров воспаления.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Использовали метод Шапиро — Вилкса, критерии Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни с поправкой Бонферрони, точный критерий Фишера; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75-й процентиля). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка концентраций ФНО-α, СРБ и ИЛ-6 у пациентов с разными клиническими формами брадиаритмий и в контрольной группе (табл. 1).

Содержание провоспалительных цитокинов различалось в разных клинических группах и было наибольшим при СССУ и АВ-блокаде III степени. При вышеуказанных брадиаритмиях повышение уровня ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой было статистически значимым ($p = 0,005$ для СССУ и АВ-блокады III степени). Концентрация ФНО-α при СССУ и АВ-блокаде III степени также была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,005$ для СССУ и АВ-блокады III степени). При АВ-блокаде III степени медиана превышала медиану в контрольной группе в 4,4 раза, при СССУ — в 4,8 раза. При АВ-блокаде II степени наблюдалось увеличение концентрации ФНО-α по сравнению с контрольной группой ($p = 0,035$), статистически значимого повышения концентрации ИЛ-6 не отмечалось ($p = 0,165$).

Концентрация СРБ во всех группах не превышала уровня 10,0 мг/л, что указывало на отсутствие острого воспаления, обострения хронического заболевания и травмы. При сравнении концентрации СРБ выявили, что у пациентов основных групп (с брадиаритмиями) этот показатель статистически значимо не отличался от контрольного.

Итак, АВ-блокады и СССУ сопровождалась увеличением концентраций провоспалительных цитокинов. Мы предполагаем, что при данных видах брадиаритмий инициирующим аритмогенным фактором является субклиническое воспаление, которое сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов и приводит к образованию аритмогенного субстрата. Возможен также срыв аутоотолерантности при появлении клонов В-лимфоцитов. Антитела при связывании со специфическими миокардиальными антигенами могут приводить к нарушениям нормального функционирования клеток миокарда.

Изменения исследуемых показателей при АВ-блокадах отвечали таковым при СССУ, однако были менее выраженными. Предположительно это связано с тем, что локальное аутоиммунное воспаление при АВ-блокаде охватывает меньший участок миокарда, по всей видимости, локализованный в зоне АВ-узла.

Нами показано участие субклинического воспалительного процесса с аутоиммунным компонентом при брадиаритмиях, развитие которых до настоящего времени объясняли исключительно особенностями проводящей системы сердца. Вероятно, срыв аутоотолерантности в данном случае является

Таблица 1

Концентрация маркеров воспаления у пациентов с брадиаритмиями и в контрольной группе, Me (Q₁–Q₃)

Группы	Показатели		
	ФНО-α, пкг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пкг/мл
I (АВ-блокада II), n = 22	23,10 (18,94–45,09)*	8,12 (3,45–16,22)	8,02 (4,20–28,06)
II (АВ-блокада III), n = 14	26,71 (21,48–37,01)*	8,26 (3,52–16,71)	11,61 (6,87–29,6)*
III (СССУ), n = 11	29,25 (27,04–68,59)*	9,36 (4,24–18,52)	12,88 (5,09–38,55)*
IV (контрольная), n = 20	6,02 (3,02–17,62)	6,11 (3,0–9,48)	4,31 (2,01–13,08)

Примечания.

1. (*) — различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

2. В таблицах 1–4: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; СССУ — синдром слабости синусового узла; Me — медиана; Q₁ и Q₃ — 25-й и 75-й процентиля.

наследственно обусловленным и сопровождается нарушением клеточного метаболизма кардиомиоцитов, вследствие чего становится возможным проведение импульса по добавочным путям.

Результаты предложенных в нейропсихологическом исследовании тестов представлены в *таблице 2*.

По результатам теста MMSE выявили статистически значительно меньшее количество баллов у пациентов с АВ-блокадой III степени и CCCУ по сравнению с контрольной группой. Результаты выполнения задания «Вербальные ассоциации» контрольной группой и пациентами с АВ-блокадой II степени и CCCУ были статистически значимо лучше, чем у пациентов с АВ-блокадой III степени. Данные теста на слуховую память позволяют выявить снижение этой мнестической модальности у пациентов, которые страдают брадиаритмиями ($p < 0,05$). Среднее время выполнения пробы Шульте в контрольной группе статистически значимо меньше, чем у пациентов с АВ-блокадой III степени. Это отображает ухудшение способности к концентрации внимания и нарушение всех этапов переработки информации у последних. В группе пациентов с АВ-блокадой II степени и CCCУ статистически значимые различия с контрольной группой наблюдали также в тесте на слуховую память.

Особенного внимания заслуживает своевременное выявление депрессии с преобладанием апатичного или тревожного состояния. Анализ данных HADS позволил констатировать достоверное нарастание тревоги и депрессии в группах

пациентов с брадиаритмиями по сравнению с контрольной группой (*табл. 3*).

На основании наличия или отсутствия когнитивной дисфункции были сформированы две группы, которым проводились лабораторные обследования. В группу пациентов с когнитивными расстройствами вошли 36 человек с брадиаритмиями, контрольную группу составили 11 пациентов без когнитивных расстройств. Результаты измерений уровней воспалительных маркеров представлены в *таблице 4*.

Концентрации ФНО- α и ИЛ-6 у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне брадиаритмий были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, различия по уровню СРБ не имели статистической значимости.

В *таблицах 5 и 6* представлены результаты корреляционного анализа с использованием коэффициента r , который вычислен между результатами, полученными при проведении нейропсихологических тестов и тестирования по HADS, а также при исследовании воспалительных изменений.

У лиц контрольной группы статистически значимые корреляционные связи ФНО- α и ИЛ-6 выявлены с показателями MMSE, тестов на вербальные ассоциации и слуховую память. При наличии когнитивных расстройств эти корреляционные связи изменяются. Они обнаруживаются между ФНО- α и результатами MMSE и пробы Шульте. Обращает на себя внимание, что статистически значимые корреляционные связи существуют также между показателем СРБ и результатами тестов Шульте и MMSE. Корреляционные связи между такими показателями, как вербальные ассоциации, слуховая память

Таблица 2

Показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с брадиаритмиями и в контрольной группе, Me (Q₁-Q₃)

Группы	Тесты			
	MMSE, баллы	вербальные ассоциации, баллы	слуховая память, баллы	тест Шульте, с
I (АВ-блокада II), n = 22	27,4 (24,8–29,2)	32,6 (28,0–37,2)	11,2 (7,6–13,8)*	46,4 (38,2–52,6)
II (АВ-блокада III), n = 14	24,7 (21,1–27,2)*	24,3 (20,1–28,5)*, **	9,3 (6,2–12,9)*	55,8 (46,2–64,2)*, **
III (СССУ), n = 11	26,9 (23,2–28,6)*	30,2 (25,4–34,9)	9,8 (7,0–12,5)*	48,6 (40,4–53,4)
IV (контрольная), n = 20	28,3 (25,0–29,4)	35,4 (29,2–39,2)	14,2 (9,6–16,6)	45,2 (36,6–53,2)

Примечания.

1. (*) — различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$); (**) — различия между I, II и III группами статистически значимы ($p < 0,05$).

2. В *таблицах 2, 5, 6* MMSE — краткая шкала оценки психического статуса.

Таблица 3

Показатели тестирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии у пациентов с брадиаритмиями и в контрольной группе, Me (Q₁-Q₃)

Группы	HADS, баллы	
	тревога	депрессия
I (АВ-блокада II), n = 22	9,0 (6,8–11,6)*	9,8 (6,6–14,2)*
II (АВ-блокада III), n = 14	10,0 (7,8–14,2)*, **	10,2 (7,4–16,4)*
III (СССУ), n = 11	9,2 (7,2–11,8)*	10,0 (7,0–14,8)*
IV (контрольная), n = 20	5,2 (3,6–8,4)	5,8 (4,0–8,6)

Примечания.

1. (*) — различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$); (**) — различия между I, II и III группами статистически значимы ($p < 0,05$).

2. В *таблицах 3, 5, 6* HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Таблица 4

Показатели маркеров воспаления у больных с когнитивными расстройствами и в контрольной группе, Me (Q₁–Q₃)

Группы	Показатели		
	ФНО-α, пкг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пкг/мл
Пациенты с когнитивными расстройствами, n = 36	28,4 (22,6–47,8)*	9,1 (5,2–16,4)	12,2 (5,2–32,4)*
Контрольная группа, n = 11	14,8 (10,2–26,6)	7,6 (4,4–9,6)	6,7 (3,1–14,3)

Примечание. (*) — различия с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5

Корреляционные связи между результатами нейропсихологического тестирования и маркерами воспаления у пациентов без когнитивных расстройств

Методики	Коэффициент корреляции (r _s)		
	ФНО-α	СРБ	ИЛ-6
MMSE	0,56*	0,38	-0,22
Вербальные ассоциации	0,30	0,24	0,51*
Слуховая память	-0,40	0,32	0,74*
Тест Шульте	0,50	0,26	0,18
HADS	Тревога	0,32	0,28
	Депрессия	0,36	0,34

Примечание. (*) — корреляция статистически значима (p < 0,05).

Таблица 6

Корреляционные связи между результатами нейропсихологического тестирования и маркерами воспаления у пациентов с когнитивными расстройствами

Методики	Коэффициент корреляции (r _s)		
	ФНО-α	СРБ	ИЛ-6
MMSE	0,78*	0,64*	-0,50
Вербальные ассоциации	0,56	0,36	0,26
Слуховая память	-0,48	0,38	0,20
Тест Шульте	0,64*	0,40*	-0,48
HADS	Тревога	0,54*	0,50
	Депрессия	0,64*	0,56

Примечание. (*) — корреляция статистически значима (p < 0,05).

и ИЛ-6, у пациентов с когнитивными расстройствами теряются, однако повышается корреляция между СРБ и результатами тестов на вербальные ассоциации, слуховую память и MMSE.

Анализ корреляционных взаимодействий свидетельствует, что существует прямая зависимость между проявлениями тревоги и депрессии, определяемыми по HADS, и значениями воспалительных биомаркеров у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне брадиаритмий. Следует отметить, что аффективные расстройства часто сами по себе обуславливают повышение провоспалительных интерлейкинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой для данного исследования послужило предположение о наличии взаимосвязи между появлением признаков ранних когнитивных расстройств у пациентов с брадиаритмиями и изменением показателей маркеров воспаления. Полученные данные подтвердили, что у пациентов с ранней верификацией когнитивных расстройств, а именно с бра-

диаритмиями без острых цереброваскулярных эпизодов в анамнезе, есть взаимосвязи между изменениями нейропсихологических тестов и показателями исследуемых воспалительных маркеров. Установленное в исследовании нарастание корреляционных взаимосвязей между показателями когнитивных расстройств и уровнями маркеров воспаления свидетельствует о роли нейродегенеративных расстройств у пациентов с брадиаритмиями.

Результаты исследования позволяют высказать предположение о вовлечении нарушений иммунного статуса в патогенетический механизм формирования клинической структуры когнитивных и психопатологических нарушений при брадиаритмиях.

Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу, что длительное существование брадиаритмии включает основные механизмы развития хронического нейродегенеративного процесса в ткани головного мозга и это приводит к иммунному воспалению и изменению проницаемости гема-

тоэнцефалического барьера. Постепенный характер развития когнитивных расстройств у пациентов с брадиаритмиями требует разработки новых подходов к их ранней диагно-

стике. Применение подобных взаимосвязей в дальнейшем может быть основой индивидуализации терапевтической тактики у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов А. Ю., Касымов В. А., Зинченко В. П. Аβ активует синтез оксида азота в астроцитах гиппокампа и гибель нейронов // *Биол. мембраны*. 2008. Т. 25. № 1. С. 11–17.
2. Ардашев В. Н., Ардашев А. В., Стеклов В. И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика, 2005. С. 35–42.
3. Гаврилова С. И. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение // *Врач*. 2004. № 6. С. 22–26.
4. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы: их роль в патологии кровообращения // *Кровообіг і гемостаз*. 2006. № 1. С. 11–18.
5. Расин М. С., Кайдашев И. П., Расин М. С. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом: их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии // *Український кардіологічний журнал*. 2006. № 4. С. 106–112.
6. Расин С. М. С-реактивный белок и С-пептид как маркеры развития сенильной деменции // *Психиатрия*. 2010. № 4 (43). С. 41–45.
7. Яхно Н. Н., Преображенская И. С. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // *Рус. мед. журн.* 2002. Т. 10. № 25. С. 1143–1146.
8. Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B. et al. Inflammation and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. 2000. Vol. 21. N 3. P. 383–421.
9. Bernardo A., Minghetti L. PPAR-γ agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation // *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. N 1. P. 93–109.
10. McNaull A., Todd S., McGuinness B., Passmore A. P. Inflammation and anti-inflammatory strategies for Alzheimer's disease — a mini-review // *Gerontology*. 2010. Vol. 56. N 1. P. 3–14.
11. Chalimoniuk M., King-Pospisil K., Pedersen W. A., Malecki A. et al. Arachidonic acid increases choline acetyltransferase activity in spinal cord neurons through a protein kinase C-mediated mechanism // *J. Neurochem.* 2004. Vol. 3. N 90. P. 629–636.
12. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.* 1999. Vol. 20. N 5. P. 649–688.
13. Finch C. E. Developmental origins of aging in brain and blood vessels: an overview // *Neurobiol. Aging*. 2005. Vol. 3. N 26. P. 281–291.
14. Finch C. E., Morgan T. E. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper // *Curr. Alzheimer Res.* 2007. Vol. 4. N 2. P. 185–190.
15. Heneka M. T., Landreth G. E., Feinstein D. L. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* 2001. Vol. 2. N 49. P. 276.
16. McGeer P. L., McGeer E. G. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease // *Neurobiol. Aging*. 2001. Vol. 22. N 6. P. 799–809.
17. Rozemuller J. M., Eikelenboom P., Stam F. C. Role of microglia in plaque formation in senile dementia of the Alzheimer type. An immunohistochemical study // *Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1986. Vol. 51. N 3. P. 247–254.
18. Straub R. H., Cutolo M., Zietz B., Scholmerich J. The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. N 4. P. 1591–611.
19. Szekely C. A., Breitner J. C., Fitzpatrick A. L., Rea T. D. et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type // *Neurology*. 2008. Vol. 1. N 70. P. 17–24.
20. Szekely C. A., Green R. C., Breitner J. C. S., Østbye T. et al. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies // *Neurology*. 2008. Vol. 70. N 24. P. 2291–2298.
21. Tarkowski E., Andreasen N., Tarkowski A., Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003. Vol. 74. N 9. P. 1200–1205.
22. Teunissen C. E., van Boxtel M. P., Bosma H., Bosmans E. et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population // *J. Neuroimmunol.* 2003. Vol. 134. N 1–2. P. 142–150.
23. Tobinick E. L., Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration // *J. Neuroinflammation*. 2008. 5: 2.
24. Zhao X., Ou Z., Grotta J. C., Waxham N. et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma (PPARγ) activation protects neurons from NMDA excitotoxicity // *Brain Research*. 2006. Vol. 1073–1074. P. 460–469. 

Библиографическая ссылка:

Стадник С. Н. Клинико-иммунологическая взаимосвязь когнитивной дисфункции и брадиаритмий // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 49–54.

Применение Церебролизина при коррекции нарушений речи у детей в амбулаторных условиях

И. И. Огородова^{1, 2}, Т. А. Дубровская²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

² Городская детская поликлиника № 1, г. Краснодар

Цель работы: исследование эффективности полипептидного препарата Церебролизин в амбулаторных условиях у детей 3–7 лет, страдающих речевыми нарушениями, и оценка изменений церебральной гемодинамики на фоне лечения.

Материалы и методы. Для участия в исследовании были отобраны 84 ребенка с речевыми нарушениями второго и третьего уровней: пациентам первой группы (41 ребенок) проводили только занятия с логопедом, больные второй группы (43 ребенка) дополнительно получали инъекции Церебролизина (15 инъекций через день в течение месяца).

Результаты. По окончании курса лечения у всех детей отмечались коррекция звукопроизношения, автоматизация звуков, улучшились лексика и грамматика, повысилось речевое внимание.

На фоне лечения Церебролизином показатели речевого развития статистически значимо улучшились у большего числа детей, по сравнению с количеством детей из группы только логопедического лечения ($\chi^2 = 17,302$; $p < 0,01$), обнаружены более высокие результаты в восстановлении речевой функции (звукопроизношение, лексика, грамматика) и компенсации неврологической симптоматики. Редукция клинических признаков синдрома дефицита внимания и гиперактивности при применении инъекций Церебролизина также происходила более быстрыми темпами. Транскраниальное дуплексное сканирование показало положительное влияние Церебролизина на церебральную гемодинамику, выразившееся в улучшении показателей артериального и венозного кровотока, восстановлении цереброваскулярной реактивности.

Заключение. Исследование продемонстрировало возможность эффективного амбулаторного лечения пациентов с нарушением речевой функции за счет добавления к комплексу логопедических упражнений курса инъекций препарата Церебролизин.

Ключевые слова: нарушения речи, церебральная гемодинамика, Церебролизин.

Treating Speech Disorders in Children: Use of Cerebrolysin in Ambulatory Settings

I. I. Ogorodova^{1, 2}, T. A. Dubrovskaya²

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia

² City Pediatric Outpatient Clinic No. 1, Krasnodar

Objective of the Paper: To evaluate the efficacy of Cerebrolysin, a polypeptide preparation, in treating speech disorders in children, aged 3 to 7, in ambulatory settings and to assess the changes in the cerebral hemodynamics during this treatment.

Materials and Methods: A total of 84 children with second- and third-level speech disorders were selected for this study. In Group I (n = 41), patients had only speech-therapy classes. In Group II (n = 43), patients received injections of Cerebrolysin (every other day for 1 month; a total of 15 injections) in addition to speech-therapy classes.

Study Results: At the end of the treatment course, all children demonstrated an improved pronunciation of sounds and automatic phonation. By this time, their vocabulary had expanded, their grammar had improved, and they had learnt to focus better on speech sounds.

Compared to patients who received only speech therapy, patients who were also given Cerebrolysin showed a statistically significant improvement in speech development ($\chi^2 = 17.302$; $p < 0.01$) and a better recovery of speech skills (pronunciation of sounds, vocabulary, and grammar) and neurological symptoms. Cerebrolysin treatment was also associated with a faster reduction of the clinical signs of attention-deficit/hyperactivity disorder. Transcranial duplex ultrasound confirmed positive effects of Cerebrolysin on the cerebral hemodynamics. This was reflected by improved parameters of arterial and venous blood flow and restored reactivity of cerebral vessels.

Conclusion: The study showed that a course of Cerebrolysin injections, added to speech therapy, can be effective in treating speech disorders in ambulatory settings.

Keywords: speech disorders, cerebral hemodynamics, Cerebrolysin.

Исторически сложилось, что нарушением развития речи у детей занимаются логопеды, психологи, дефектологи, неврологи. Поэтому для достижения максимально-го результата необходимы преемственность и согласованность в работе всех специалистов. Эпидемиологические исследования в регионах, которые позволили бы представить реальную распространенность речевой патологии, не проводились, вследствие чего в литературе имеется разброс показателей по этой проблеме. Так, по данным Л. Н. Зуевой и Е. Е. Шевцовой, среди дошкольников доля страдающих нарушениями речи достигает 20–25% [7]. Л. С. Чутко указывает, что частота речевых расстройств

среди детей дошкольного возраста составляет 5–10% [6].

Дети с нарушением развития речи в дошкольном периоде при переходе в общеобразовательную школу имеют проблемы с письменной речью, чтением (дислексия, дисграфия). Для многих из них школьная программа становится непосильной. Дети тяжело переживают социальную дезадаптацию, становятся раздражительными, агрессивными, замыкаются в себе, теряют уверенность. Очень важно вовремя распознать эту патологию и оказать необходимую помощь, пока существуют компенсаторные возможности головного мозга и не успели сформироваться патологические поведенческие реакции.

Дубровская Тамара Алексеевна — невролог МБУЗ «ГДП № 1» г. Краснодар. 350004, г. Краснодар, ул. Тургенева, д. 23. E-mail: detpol1@kmtivc.ru
Огородова Ирина Ивановна — ассистент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России; невролог, врач ультразвуковой диагностики МБУЗ «ГДП № 1» г. Краснодар. 350004, г. Краснодар, ул. Тургенева, д. 23. E-mail: detpol1@kmtivc.ru

ВВЕДЕНИЕ

Жалобы родителей на нарушение речи у ребенка чаще всего предъявляются по достижении им трехлетнего возраста и в 5–7 лет. Это происходит потому, что до 3 лет родители ждут, когда ребенок заговорит самостоятельно, а в 5–7 лет дети с нарушением речи с трудом проходят дошкольную подготовку. Для овладения письменной речью и чтением требуется много времени, приобретенные навыки не закрепляются, что и является главным мотивом обращения к специалистам.

Этиология специфического расстройства речевого развития в настоящее время связывают с наследственными факторами и гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС в перинатальном периоде в виде формирования церебральной атрофии, сочетающимся с темповой задержкой развития на первом году жизни [5].

Специфические расстройства речевого развития в детском возрасте характеризуются первичными нарушениями развития речи, при которых ребенок имеет соответствующий возрасту интеллект, нормальный слух и нормальные условия для овладения речью, расстройства речи не предшествует периоду нормального ее развития [5, 10, 14]. Данные расстройства характеризуются постоянным течением без ремиссий или рецидивов. В эту категорию не входят ринолалия, речевые нарушения, обусловленные нарушением слуха, умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией. Речевые звуки, используемые этими детьми, ниже уровня их интеллектуального развития, хотя понимание речи находится в пределах нормы. При этом могут отмечаться (или не отмечаться) расстройства артикуляции. Двигательные расстройства речевого акта у этих пациентов носят разноплановый характер, наблюдаются псевдобульбарная дизартрия, мозжечковая дизартрия, корковая дизартрия, экстрапирамидная мезенцефально-диэнцефальная дизартрия по типу гипо-, гипер- и дистонии [2]. Данные синдромы могут сочетаться у детей в различных вариациях.

Речевые нарушения в детском возрасте сопровождаются неврологической симптоматикой: двигательными нарушениями (нарушение равновесия, координации движений, мелкой моторики), синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), церебрастенией, эмоциональной лабильностью, неврозоподобными нарушениями (ночные страхи, энурез, тики, заикание), вегетосудистыми нарушениями, головными болями.

У детей применение Церебролизина описано с 1970-х годов как отечественными (Е. В. Шмидт, 1975), так и зарубежными авторами (W. Englert, D. Schlich, 1977). Этот препарат наиболее изучен при лечении СДВГ у детей и подростков (Н. Н. Заваденко, 1990; О. Л. Бадалян, 1993; Н. Ю. Сотникова, 2003) и на различных этапах лечения ЧМТ (Е. В. Изнак и соавт., 2010; Z. Fei, Y. I. Shenyui, 1992; D. Zhou, S. Yang, 1993; M. Wang et al., 1998). При СДВГ эффективность применения Церебролизина имеет уровень доказательности В [12].

Церебролизин представляет собой комплекс нейропептидов с молекулярной массой не более 10 000 Да (15%), свободных аминокислот (85%) и микроэлементов. Углубленные исследования безопасности препарата с использованием иммуноблоттинга и электронной микроскопии не выявили в Церебролизине функционально активных проонкогенов, нуклеиновых кислот и белковых соединений класса амилоидов, в том числе прионов [13].

Механизм действия Церебролизина связан со способностью активировать эндогенные защитные механизмы, основными составляющими которых являются нейротрофичность,

нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез [23, 24]. Нейротрофическое действие обеспечивает координацию процессов нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза на оптимальном уровне [23, 24]. В различных исследованиях показана структурная и функциональная эквивалентность нейропептидов Церебролизина и нейротрофических факторов. По имеющимся данным, препарат способен увеличивать связывание собственного нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) к TrkB-рецепторам [18], активировать секрецию собственного BDNF [15], а также модулировать соотношение про- и зрелых собственных нейротрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической модуляции [33]. Нейропротективное действие Церебролизина проявляется в снижении глутаматной эксайтотоксичности [19, 20], инактивации образования свободных радикалов [17, 31], подавлении воспалительного ответа [16, 22], уменьшении отека [30] и торможении процессов апоптоза и некроза [19–21, 29, 35, 36]. Церебролизин способен модулировать нейропластичность, оптимизировать нейрональные соединения в мозге, способствуя отращиванию поврежденных отростков нейронов и увеличению плотности синапсов и поддерживая тем самым способность мозга адаптироваться к изменениям среды [23, 25, 26, 28, 34].

Свой вклад в активацию процессов нейропротекции и нейрорегенерации также вносят входящие в состав Церебролизина аминокислоты. Они обладают детоксицирующим действием, способны активировать белковый синтез, восстанавливать медиаторный баланс с нормализацией синтеза аденозина, таурина, глицина [4]. Присутствие аденозина обеспечивает пул пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза антиапоптотических белков. Микроэлементы, содержащиеся в препарате, являются каталитическими центрами синтеза всех нейропептидов головного мозга [3]. Под воздействием Церебролизина происходит активация нейрогенеза — процесса формирования нейронов и клеток глии из клеток-предшественников. Показано, что препарат способен стимулировать нейро- и ангиогенез в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и в зубчатой извилине гиппокампа как у здоровых животных, так и на моделях патологии [23, 27, 32, 36, 37].

Цель работы: исследование эффективности применения полипептидного препарата Церебролизин в амбулаторных условиях у детей 3–7 лет, страдающих речевыми нарушениями, и анализ изменений церебральной гемодинамики на фоне лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования за период 2013–2014 годов из осмотренных 578 детей от 3 до 7 лет были отобраны 84 ребенка с речевыми нарушениями, что составило 14,5% от общего числа детей, прошедших осмотр.

Согласно логопедической классификации общее недоразвитие речи второго уровня выявлено у 10 из 84 человек (11,9%). У этих пациентов имеют место выраженные нарушения звукопроизношения, грубые нарушения грамматической и лексической сторон речи. Речевые расстройства сочетаются с неврологическими и психопатологическими симптомами и синдромами. Часто выявляются синдромы ликворно-венозной дистензии, синдромы двигательных расстройств. В психических процессах отмечается снижение познавательной деятельности — ослабление внимания, памяти, праксиса, гнозиса. Дети этой группы испытывают затруднения при обучении [7].

Общее недоразвитие речи третьего уровня было выявлено у 74 детей (88,1%). Для пациентов данной категории характерны менее выраженные нарушения звукопроизношения, незначительные аграмматизмы, бедность словарного запаса. В психическом облике этих детей имеет место эмоционально-волевая незрелость [7].

Среди обследованных детей преобладали мальчики: мальчиков было 53 (63%), девочек — 31 (37%); соотношение мальчиков и девочек — 1 : 1,7. У 65 детей (77%) имелись СДВГ, астенический синдром, эмоционально-волевые нарушения, недифференцированность движений пальцев рук и артикуляционных движений. Пациентов рандомизировали и относили к контрольной (первой) или основной (второй) группе методом случайных чисел, численность детей в первой и второй группах составила 41 и 43 ребенка соответственно. В первой группе проводили занятия с логопедом. Пациенты второй группы, помимо занятий с логопедом, получали внутримышечно инъекции Церебролизина. Стандартный курс препарата составлял 15 инъекций в утренние часы через день с постепенным наращиванием дозы от 0,1 мл/сут до 0,1–0,2 мл/кг/сут за 5 инъекций.

Контроль эффективности лечения осуществлялся путем изучения динамики неврологического и логопедического статусов, оценки тонкой моторики с помощью теста Лесны на диспраксию-дисгнозию [8]. Всем детям было проведено транскраниальное дуплексное сканирование (ТДС) на аппаратах Philips HD3 (датчики С 4–2, С 5–2) и «Унисон-2-03» (датчики СА 621, РА 230) до назначения лечения и спустя один месяц (по окончании курса). При интерпретации данных использованы оценочные таблицы Национального руководства по лучевой диагностике и терапии [9].

Проверка статистических гипотез о равенстве частот улучшения показателей речевого развития, а также патологических ультразвуковых паттернов, оцененных с помощью ТДС, в выделенных группах проводилась с использованием двустороннего точного критерия Фишера (F-критерий) и критерия Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Достоверность различия по критерию Фишера и χ^2 применяли для анализа различий частот выявления бинарного признака в группе контроля и опытной группе после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате лечения показатели речевого развития улучшились у детей обеих групп: по окончании курса были отмечены коррекция звукопроизношения и автоматизация звуков, расширился словарный запас, улучшились лексика и грамматика, повысилось речевое внимание. На фоне лечения Церебролизином показатели речевого развития улучшились у 39 детей из 43, или у 90,7%, тогда как в группе сравнения аналогичный показатель составил 46,3% — 19 пациентов из 41 ($\chi^2 = 17,302$; $p < 0,01$).

Помимо этого, на фоне применения Церебролизина компенсировались неврологические нарушения. В группе детей, которые получали Церебролизин, количество выполненных заданий по мелкой моторике увеличилось на 23%, а в группе сравнения — на 11%. Редукция клинических признаков СДВГ у детей, получавших Церебролизин, также происходила более быстрыми темпами. Пациенты без медикаментозного лечения сохраняли неврологическую симптоматику.

Таким образом, характеризуя динамику неврологического и логопедического статусов у детей двух групп во время исследования, необходимо отметить, что пациенты, в план лечения которых входил Церебролизин, показывали более

высокие результаты в отношении восстановления речевой функции (звукопроизношение, лексика, грамматика) и компенсации неврологической симптоматики.

С помощью метода ТДС пациенты исследовались на наличие патологических ультразвуковых признаков: мозаичной асимметрии индекса резистентности (resistance index — RI); внутрибассейновой асимметрии; диффузного повышения RI; снижения линейных скоростей кровотока в каротидном бассейне; снижения линейных скоростей кровотока в вертебробазилярном бассейне; асимметрии кровотока; измененной цереброваскулярной реактивности (вазодилаторный и вазоконстрикторный тесты); повышения скорости венозного оттока по базальным венам, вене Галена; увеличения ширины третьего желудочка, глубины залегания затылочных рогов боковых желудочков. При повторном обследовании в основной группе было выявлено значительное снижение количества больных, у которых встречались данные признаки (табл.). Все выявленные ультразвуковые характеристики нозологически неспецифичны, т. е. не позволяют поставить диагноз, но они дают возможность выявить детей, у которых отклонения в развитии речевой функции возникли на фоне морфологических нарушений головного мозга, нарушений кровотока.

Кроме того, одним из универсальных факторов, лимитирующих диапазон возможных реакций организма на любой предъявляемый раздражитель, является способность потреблять и утилизировать кислород. В целом возможность организма изменять уровень потребления кислорода в зависимости от меняющихся условий — это основной фактор, определяющий реабилитационный потенциал пациента. Клиническая оценка эффективности обмена кислорода проводится с помощью пробы на цереброваскулярную реактивность. Значимое улучшение неврологического и логопедического статусов в группе пациентов, получавших Церебролизин, сочеталось с восстановлением цереброваскулярной реактивности, а также с нормализацией индексов сосудистого сопротивления, симметрии кровотока и оттока крови по системе глубоких вен мозга. Нейротрофический эффект Церебролизина проявлялся в ослаблении признаков церебральной атрофии в виде уменьшения ширины увеличенного третьего желудочка и уменьшения глубины залегания затылочных рогов боковых желудочков.

Проведение инструментального обследования до и после лечения наглядно демонстрирует, что улучшение неврологического и логопедического статуса проходит на фоне положительной динамики церебральной гемодинамики. Применение Церебролизина приводит к нормализации сосудистого сопротивления, цереброваскулярной реактивности и восстановлению внутрибассейновой симметрии кровотока. Значимого влияния на линейные скорости кровотока Церебролизин не оказывал. Вклад в улучшение церебральной гемодинамики может вносить ранее показанная способность Церебролизина влиять на гемореологические и морфоденсиметрические показатели крови: снижение агрегации тромбоцитов (на 20–25%) и эритроцитов (более чем на 25–30%); нормализация размеров агрегатов тромбоцитов, эритроцитов; повышение деформируемости эритроцитов; сдвиг субпопуляционного состава эритроцитов в сторону нормальных форм; нормализация интегрального показателя кривизны мембраны и индекса спиккулярности эритроцитов [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании показана возможность эффективного амбулаторного лечения пациентов с нару-

Динамика частоты выявления патологических ультразвуковых паттернов у детей 3–7 лет с речевыми расстройствами в исследуемых группах

Ультразвуковые синдромы	До лечения, n (%)		После лечения, n (%)		Значимость различий*			
	контроль (n = 41)	Церебролизин (n = 43)	контроль (n = 41)	Церебролизин (n = 43)	F-критерий	уровень значимости	χ^2	уровень значимости
Мозаичная асимметрия RI	29 (70,7)	31 (72,1)	27 (65,8)	12 (27,9)	0,00001	p < 0,05	17,169	p < 0,01
Внутрибассейновая асимметрия	15 (36,6)	21 (48,8)	12 (29,3)	7 (16,3)	0,00801	p < 0,05	5,888	p < 0,05
Диффузное повышение RI	5 (12,2)	7 (16,3)	3 (7,3)	0 (0)	0,04545	p < 0,05	2,857	p > 0,05
Снижение ЛСК в каротидном бассейне (СМА)	11 (26,8)	14 (32,6)	6 (14,6)	4 (9,3)	0,24063	p > 0,05	0,818	p > 0,05
Снижение ЛСК в вертебробазилярном бассейне (ОА)	13 (31,7)	12 (27,9)	13 (31,7)	5 (11,6)	0,00165	p < 0,05	7,838	p < 0,01
ЦВР, вазодилататорный тест	7 (17,1)	6 (14,0)	6 (14,6)	0 (0)	0,00466	p < 0,05	6,413	p < 0,05
ЦВР, вазоконстрикторный тест	23 (56,1)	27 (62,8)	20 (48,8)	3 (7,0)	0,00000	p < 0,05	25,790	p < 0,01
ЛСК базальных вен	25 (61,0)	20 (46,5)	25 (61,0)	7 (16,3)	0,00000	p < 0,05	19,797	p < 0,01
Ширина третьего желудочка > 5 мм	8 (19,5)	9 (20,9)	8 (19,5)	4 (9,3)	0,02941	p < 0,05	3,905	p < 0,05
Глубина залегания затылочных рогов боковых желудочков > 16 мм	28 (68,3)	30 (69,8)	28 (68,3)	19 (44,2)	0,00033	p < 0,05	10,396	p < 0,01

Примечание. ЛСК — линейная скорость кровотока; ОА — основная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ЦВР — цереброваскулярная реактивность; RI — индекс резистентности.

* Показана значимость различий между частотами выявления признаков в группе контроля и опытной группе после лечения.

шением речевой функции за счет добавления к комплексу логопедических упражнений курса препарата Церебролизин. Применение Церебролизина способствует регрессу неврологической симптоматики, ускоряет темпы речевого развития и повышает качество речи. Положительная динамика неврологических и логопедических нарушений повышает мотивацию и способствует росту приверженности к лечению пациентов и их родителей. Компенсация невро-

логических нарушений и улучшение показателей речевого развития коррелируют с улучшением гемодинамических показателей мозгового кровообращения. Исследование динамики патологических ультразвуковых паттернов с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования может быть использовано в целях инструментального контроля ведения пациентов с нарушением речевой функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова А. В., Колесникова Т. И., Юцкова Е. В., Галкин С. С. и др. Нейропротективная терапия при лечении хронической цереброваскулярной патологии, влияние на гемореологические и морфоденситометрические показатели крови // Журн. неврологии и психиатрии. 2014. № 10. С. 72–80.
2. Винарская Е. Н. Дизартрия. М.: АСТ, Астрель, 2009. С. 136–137.
3. Громова О. А., Кудрин А. В. Новые грани молекулярной фармакологии нейротрофинов природного происхождения. Микроэлементы как компонент нейропротекторных лигандов (обзор) // Междунар. мед. журн. 2001. № 4. С. 441–445.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Никонов А. А. и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот // Трудный пациент. 2010. Т. 8. № 4. С. 25–31.
5. Детская неврология. Клинические рекомендации / Под ред. В. И. Гузевой. Избр. главы. М.: СИМК, 2014. С. 28–29.
6. Детская поведенческая неврология. Руководство для врачей / Под ред. Л. С. Чутко. СПб.: Наука, 2009. С. 83–109.
7. Зуева Л. Н., Шевцова Е. Е. Настольная книга логопеда. М.: АСТ, Астрель, 2009. С. 41, 42, 68, 262.

8. Лесны И. Клинические методы исследования в детской неврологии. М.: Медицина, 1987. 175 с.
9. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / Гл. ред. А. Ю. Васильев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 65–70.
10. Неврология детского возраста / Под ред. Г. Г. Шанько, Е. С. Бондаренко. Минск: Высшая школа, 1985. 342 с.
11. Обзор выступления профессора О. А. Громовой, посвященного описанию свойств Церебролизина® и характеристике его составляющих // Неврологических чтения. Зальцбург, 18 июня 2009. URL: http://apteka.uz/dlya_vas_vrachi/osnova_terapii_cerebrolyzina (дата обращения — 02.05.2015).
12. Особенности нейротрофической терапии в детском и подростковом возрасте: метод. рекомендации № 27 Департамента здравоохранения г. Москвы / Сост. А. Н. Платонова, О. В. Быкова, С. В. Глазкова, Т. Т. Батышева. М., 2013. С. 15, 26–27.
13. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2012.
14. Росин Ю. А. Ультразвуковая и функциональная диагностика в «малой детской неврологии». СПб.: Гиппократ, 2008. С. 3–6.
15. Селянина Н. В., Каракулова Ю. В. Влияние нейротрофической терапии на динамику когнитивных функций при черепно-мозговой травме // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2014. № 6 (94). С. 29–32.
16. Alvarez X. A., Lombardi V. R., Fernández-Novoa L., García M. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. N 59. P. S281–292.
17. González M. E., Francis L., Castellano O. Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. N 53. P. 333–341.
18. Hampson D. R., Windisch M., Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the antidementia drug Cerebrolysin. Society for Neuroscience. 1997. 23: 1896.
19. Hutter-Paier B., Eggenreich U., Windisch M. Effects of two protein-free peptide derivatives on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats // Arzneimittelforschung. 1996. Vol. 46. N 3. P. 237–241.
20. Hutter-Paier B., Grygar E., Frühwirth M., Temmel I. et al. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. N 53. P. S363–372.
21. Hutter-Paier B., Steiner E., Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. N 53. P. 351–361.
22. Lombardi V. R., Windisch M., García M., Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 21. N 5. P. 331–338.
23. Masliah E., Díez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // Drugs Today (Barc.). 2012. N 48. Suppl. A. P. S3–24.
24. Muresanu D. F., Buzoianu A., Florian S. I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery // J. Cell. Mol. Med. 2012. Vol. 16. N 12. P. 2861–2871.
25. Reinprecht I., Gschanes A., Windisch M., Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 24-month-old rats // Histochem. J. 1999. Vol. 31. N 6. P. 395–401.
26. Rockenstein E., Mallory M., Mante M., Alford M. et al. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. Suppl. 2002. N 62. P. S327–336.
27. Rockenstein E., Mante M., Adame A., Crews L. et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease // Acta Neuropathol. 2007. Vol. 113. N 3. P. 265–275.
28. Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H. et al. Neurotrophic effects of PPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks // J. Neural. Transm. 2000. Vol. 107. N 11. P. 1253–1262.
29. Schwab M., Antonow-Schlorke I., Dürer U., Bauer R. Effects of Cerebrolysin on cytoskeletal proteins after focal ischemia in rats // J. Neural. Transm. Suppl. 1996. N 47. P. S279.
30. Schwab M., Bauer R., Zwiener U. Physiological effects and brain protection by hypothermia and cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats // Exp. Toxicol. Pathol. 1997. Vol. 49. N 1–2. P. 105–116.
31. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T. et al. [Protective effect of PPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil—detection of hydroxyl radicals with salicylic acid] // No To Shinkei. 1993. Vol. 45. N 4. P. 325–331.
32. Tatebayashi Y., Lee M. H., Li L., Iqbal K. et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease // Acta Neuropathol. 2003. Vol. 105. N 3. P. 225–232.
33. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M. et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neurosci. Res. 2013. Vol. 91. N 2. P. 167–177.
34. Windholz E., Gschanes A., Windisch M., Fachbach G. Two peptidergic drugs increase the synaptophysin immunoreactivity in brains of 6-week-old rats // Histochem. J. 2000. Vol. 32. N 2. P. 79–84.
35. Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B., Crailsheim K. et al. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain // J. Neural. Transm. 2000. Vol. 107. N 2. P. 145–157.
36. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // J. Neurosci. Res. 2010. Vol. 88. N 15. P. 3275–3281.
37. Zhang Y., Chopp M., Meng Y., Zhang Z. G. et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury // J Neurosurg. 2013. Vol. 118. N 6. P. 1343–1355. ■

Библиографическая ссылка:

Огородова И. И., Дубровская Т. А. Применение Церебролизина при коррекции нарушений речи у детей в амбулаторных условиях // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 55–59.

Особенности организации психиатрической помощи подросткам с нервной анорексией

А. А. Портнова¹, Е. Л. Усачева², О. В. Серебровская², А. В. Милехина¹, Е. С. Попова²

¹ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского, г. Москва

² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г. Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: создание оптимальной модели комплексной полипрофессиональной помощи подросткам с нервной анорексией. **Материалы и методы.** Приведены данные обследования 54 подростков женского пола, проходивших лечение и наблюдавшихся в ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы» в 2012–2015 гг. В основу полипрофессионального подхода у этих пациенток положены принципы междисциплинарного взаимодействия, этапности и преемственности оказания помощи. В группу сравнения вошли 24 пациентки, проходившие лечение в стационаре в 2009–2011 гг., до внедрения модели комплексной полипрофессиональной помощи.

Заключение. Использование комплексного междисциплинарного лечения нарушений пищевого поведения позволяет повысить эффективность оказания стационарной помощи подросткам с нервной анорексией.

Ключевые слова: нервная анорексия, подростки, стационарное лечение, психотерапия.

Specific Approaches to Mental-Care Delivery for Adolescents with Anorexia Nervosa

A. A. Portnova¹, E. L. Usacheva², O. V. Serebrovskaya², A. V. Milekhina¹, E. S. Popova²

¹ V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Moscow

² G. E. Sukhareva Scientific and Practical Center of Child and Adolescent Mental Health, Moscow

Study Objective: To create an optimal model for delivering comprehensive multidisciplinary care to adolescents with anorexia nervosa.

Materials and Methods: The paper includes examination results of 54 teenage girls who were treated and followed up at the State Budget-Funded Healthcare Institution G. E. Sukhareva Scientific and Practical Center of Child and Adolescent Mental Health, Moscow Department of Healthcare, between 2012 and 2015. The control group included 24 female patients who had received in-hospital treatment before this model of comprehensive multidisciplinary care was implemented (between 2009 and 2011). A multidisciplinary approach is based on multidisciplinary interaction, step-by-step management strategies, and continuity of medical care.

Conclusion: The use of a comprehensive, multidisciplinary approach in treating eating disorders improves the outcomes of in-hospital medical care.

Keywords: anorexia nervosa, adolescents, in-hospital treatment, psychotherapy.

Актуальность изучения нервной анорексии трудно переоценить, поскольку, несмотря на преимущественно пограничный (непсихотический) характер течения болезни, эффективность лечения остается достаточно низкой, а смертность от этого заболевания достигает, по данным разных авторов, 5,8% [2, 3]. Течение заболевания сопровождается развитием тяжелой соматической патологии, характеризуется высокой частотой коморбидных психических состояний (депрессии, тревожных расстройств) в сочетании со специфическими личностными особенностями больных и дисгармоничными внутрисемейными детско-родительскими взаимоотношениями. Все перечисленное требует участия различных специалистов в диагностике и лечении заболевания.

Цель исследования: создание оптимальной модели комплексной полипрофессиональной помощи подросткам с нервной анорексией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование были включены 54 девочки в возрасте 12–17 лет, проходившие курс стационарного лечения в Научно-практическом центре психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой (директор — Е. Л. Усачева) в 2012–2015 гг. Всем пациенткам был выставлен клинический диагноз нервной анорексии (F50.0, F50.1 по МКБ-10). Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 3 лет. Продолжительность катамнестического наблюдения варьировала от 1 года до 3 лет, в среднем составила $1,5 \pm 0,13$ года. При нормативных возрастных ростовых показателях (в среднем $163,3 \pm 3,1$ см) минимальные показатели массы тела пациенток при поступлении в стационар составляли 26 кг, максимальные — 42 кг. Дефицит массы тела от преморбидного был более 10%. Из исследования исключали пациенток с признаками шизофрении.

Милехина Алла Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической психиатрии детского и подросткового возраста ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru
Попова Елена Сергеевна — медицинский психолог ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ». 119334, г. Москва, 5-й Донской пр-д, д. 21а. E-mail: erorova@mail.ru

Портнова Анна Анатольевна — д. м. н., руководитель отдела клинической психиатрии детского и подросткового возраста ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского». 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: aapserbsky@yandex.ru

Серебровская Ольга Вячеславовна — старший медицинский психолог ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ». 119334, г. Москва, 5-й Донской пр-д, д. 21а. E-mail: olga_srb@mail.ru

Усачева Елена Леонидовна — д. м. н., директор ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ». 119334, г. Москва, 5-й Донской пр-д, д. 21а. E-mail: elen_usacheva@mail.ru

При поступлении в стационар проводилось комплексное обследование пациенток: оценивались тяжесть соматического состояния, выраженность психопатологической симптоматики и глубина психологической дезадаптации. Таким образом, каждую пациентку обследовала, лечила и наблюдала полипрофессиональная бригада специалистов, в которую включались педиатр, кардиолог, диетолог, детский психиатр, невролог, психотерапевт и медицинский психолог. После выписки пациентка наблюдалась специалистами в амбулаторном режиме.

Контроль динамики состояния проводился на основании:

- 1) объективных данных [1, 5]:
 - методика определения психической активации, интенса, эмоционального тонуса, напряженности и комфорта (Н. А. Курганский, Т. А. Немчин);
 - шкала личностной тревожности (А. М. Прихожан);
 - невербальный тест «Цветомузыка недовольности собственным телом» (The Color-A-Person body dissatisfaction Test);
- 2) субъективной оценки психологических и социальных аспектов жизни пациентки [1, 4]:
 - анкета оценки качества жизни (Medical Outcomes Study — Short Form 36);
 - индекс отношения к здоровью (С. Дерябо, В. Левин).

Тестирование проводилось в течение первой недели госпитализации, ретестирование — в середине восстановительно-коррекционного курса (после 5–6 сеансов в сенсорной комнате) и перед выпиской.

В качестве сравнения мы использовали данные 24 пациенток, проходивших лечение в стационаре в 2009–2011 гг., до внедрения модели комплексной полипрофессиональной помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Условно выделены три этапа оказания комплексной помощи девочкам с нервной анорексией: 1) этап интенсивного наблюдения и коррекции соматических осложнений, 2) основной этап лечения нервной анорексии (в условиях стационара) и 3) реабилитационный этап (в режиме амбулаторного наблюдения). Длительность их может быть различна и определяется тяжестью психического и соматического состояния.

Этап интенсивной помощи составлял 7–14 дней. С учетом того, что пациентки поступают в стационар в состоянии крайнего истощения, оценка тяжести соматического состояния и коррекция выявленных нарушений являются первоочередными задачами. К наиболее опасным соматическим осложнениям мы относим резкое снижение веса (более 15% от первоначальной массы), метаболический алкалоз с гипокалиемией, нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, отеки и асцит. С первых же дней пребывания в стационаре больным назначается диета, которая разрабатывается индивидуально врачом-диетологом. Диета содержит необходимые питательные вещества в требуемых количествах с учетом степени белково-энергетической недостаточности у пациентки. Проводится ежедневный контроль массы тела, выпитой и выделенной жидкости. Обязательными условиями этого периода являются полупостельный режим и строгое медицинское наблюдение, необходимость которых обусловлена низкой комплаентностью пациенток, активной диссимуляцией и попытками сохранять патологические формы пищевого поведения (отказ от еды, вызывание аверсии после приема пищи, усиленные физические упражнения и прием мочегонных и слабительных).

Не менее важными задачами этого этапа являются проведение психиатрической и психологической диагностики и составление плана лечения. Поскольку на начальном этапе тяжесть соматического состояния пациентки в подавляющем большинстве случаев не позволяет начать психофармакотерапию, с первого дня пребывания ее в стационаре проводится психотерапевтическая и психологическая коррекция. Наряду с выявлением психологических и микросоциальных факторов формирования болезни для определения психотерапевтических «мишеней» дальнейшей помощи, основной целью психотерапевтической коррекции в этот период являются снижение тревоги и эмоциональной напряженности у пациентки и преодоление ее сопротивления лечению. Это достигается путем привлечения терапевтического ресурса мультисенсорной среды в сочетании с аутогенной тренировкой (использовался сокращенный вариант классической методики) и формированием мотивации пациентки к лечению. Интенсивное вовлечение родителей в психотерапевтический процесс, объяснение им природы имеющихся у ребенка нарушений и особенностей внутрисемейного взаимодействия, выявление скрытых конфликтов являются неотъемлемым компонентом работы.

Основной этап лечения нервной анорексии. При отсутствии прямых противопоказаний в схему лечения включаются психотропные препараты (антидепрессанты, анксиолитики и нейролептики), назначение которых определяется имеющейся коморбидной симптоматикой и происходит на фоне постоянного мониторинга соматического состояния пациентки педиатром и диетологом.

Психотерапевтические задачи этого этапа решаются в системе триады «ребенок — мать — отец» и направлены на принятие и разрешение кризисного состояния у ребенка.

На этом этапе подключаются психокоррекционные задачи (условно — задачи первого типа), имеющие непосредственное отношение к патологическому стилю пищевого поведения. К ним относятся: коррекция искажений образа тела, осознание психологического конфликта в системе «личность — тело», освобождение от мышечных зажимов, восстановление утраченного переживания «мышечного удовольствия». Другая часть работы (задачи второго типа) связана с глубинными психологическими проблемами, опосредованно определяющими причину заболевания. Ко второму типу задач относятся восстановление самооценки, развитие рефлексии, обучение моделированию эмоций, расширение границ осознания имеющейся психологической проблематики, обновление поведенческого репертуара.

Решение задач первого типа достигается привлечением терапевтического ресурса мультисенсорной среды в сочетании с аутогенной тренировкой. Используется оборудование сенсорной комнаты: мягкие покрытия, сухой бассейн, рассеянный свет, фиброоптическое волокно «звездный дождь», воздушно-пузырьковая колонна и музыка. Стимулы вводятся в определенной последовательности, соответствующей актуальным терапевтическим задачам. На фоне мультисенсорной стимуляции применяется суггестивная «расширенная формула покоя», описывающая ощущения, которые сопутствуют нормализации вегетативно-сосудистых реакций.

Решение психокоррекционных задач второго типа осуществляется в рамках организации социально ориентированной деятельности, под которой мы понимаем активность пациенток, направленную на удовлетворение потребностей и интересов других людей. Такая альтруистическая деятельность (в частности, участие в акциях «Дети — детям») меняет соци-

альную роль пациентки, превращая ее из получающей помощь и внимание в помогающую и дающую внимание другому человеку, что способствует восстановлению активной жизни, прерванной болезнью и госпитализацией. Терапевтическое значение имеют мотивация больной к таким занятиям и получение нового социального опыта, а также ощущение себя компетентной и психологически благополучной.

В конце второго этапа происходит изменение строгого стационарного режима — включаются домашние отпуска в выходные дни и прогулки с родителями в будние.

Третий этап — реабилитационный. Пациентка выписана из стационара, но ее наблюдение продолжается в амбулаторном режиме. Необходимость такой работы объясняется тем, что после выписки, как показывает практика, за амбулаторной поддерживающей помощью к районному психиатру обращаются единицы. Предоставление возможности пациентке и ее родителям наблюдать в том же учреждении, где она проходила лечение, у психолога, общение с которым не вызывает негативизма, ни разу не приводило к отказам от наблюдения. В первые 3 месяца мы рекомендуем обращение раз в 2 недели, затем на протяжении 6 месяцев — 1 раз в месяц. Эта форма работы показала свою востребованность и эффективность, поскольку, во-первых, посещение психолога (не психиатра) не является стигматизирующим фактором, во-вторых, при ухудшении состояния пациентки мы можем предложить ей консультацию и помощь психиатра. Кроме того, мы имеем возможность длительного катamnестического наблюдения наших пациенток.

При изучении эффективности разработанной модели комплексной полипрофессиональной помощи подросткам с нервной анорексией было выявлено, что средняя про-

должительность лечения в стационаре в основной группе составила $50,4 \pm 14,6$ дня, в группе сравнения $61,2 \pm 3,4$ дня. Средняя длительность ремиссии после госпитализации в группе сравнения достигала $2,1 \pm 2,1$ месяца, в основной группе $6,1 \pm 1,9$ месяца ($p < 0,05$). Количество повторных госпитализаций в основной группе — 14 (25,9%) случаев, в группе сравнения — 10 (41,7%) случаев ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при построении стратегии лечения больных с нервной анорексией должны учитываться показатели как физического, так и психологического здоровья, в совокупности составляющие качество жизни, связанное со здоровьем. В программе психореабилитационных мероприятий должны быть предусмотрены все факторы, влияющие на восстановление соматического статуса и на нормализацию социального функционирования и эмоционального состояния девочки-подростка. Восстановление физического и психологического благополучия необходимо осуществлять с первого дня пребывания подростка в стационаре с активным использованием методов психотерапевтической коррекции — первоначально в рамках кризисной интервенции, в последующем с переходом к плановой дифференцированной психотерапии. Использование интегрированного психокоррекционного подхода позволяет осуществить переход с симптомо-ориентированного на личностно-ориентированный уровень коррекции. Использование мультисенсорной среды и организация социально ориентированной деятельности пациенток позволяют раскрыть доступ к личностному потенциалу и повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Истратова О. Н., Эксакусто Т. В. Психодиагностика. Коллекция лучших тестов. Ростов н/Д.: Феникс, 2006. 375 с.
2. Crow S. J., Peterson C. B., Swanson S. A., Raymond N. C. et al. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. N. 12. P. 1342–1346.

3. Sullivan P. F. Mortality in anorexia nervosa // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. N. 7. P. 1073–1074.
4. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // *Med. Care*. 1992. Vol. 30. N. 6. P. 473–483.
5. Wooley O. W., Roll S. The Color-A-Person Body Dissatisfaction Test: stability, internal consistency, validity, and factor structure // *J. Pers. Assess.* 1991. Vol. 56. N. 3. P. 395–413. 

Библиографическая ссылка:

Портнова А. А., Усачева Е. Л., Серебровская О. В., Милехина А. В. и др. Особенности организации психиатрической помощи подросткам с нервной анорексией // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 60–62.

Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией

А. А. Джумагазиев¹, Л. Р. Рахимова²

¹ Астраханский государственный медицинский университет

² Детская городская поликлиника Управления здравоохранения администрации города Новороссийска

Цель исследования: оценить эффективность метаболической коррекции у доношенных новорожденных с церебральной ишемией под контролем некоторых показателей ферментного статуса лимфоцитов.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. Проведена комплексная реабилитация доношенных новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС под контролем неврологического статуса, нейросонограммы (НСГ), показателей активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов периферической крови. В первой группе ($n = 32$) на фоне базисной терапии применяли Биотредин и Лимонтар, во второй ($n = 35$) — глицин и Лимонтар, в группе контроля ($n = 30$) дети получали только базисную терапию.

Результаты. На фоне приема метаболитов уже к 10-м суткам отмечалась быстрая нормализация неврологического статуса с более быстрой редукцией основных клинических симптомов. В возрасте 1 месяца частота патологических изменений на НСГ в первой группе составила 31,25%, во второй — 37,14%, в контроле — 46,67%. По достижении возраста 1 месяца клинического улучшения достигли 37,50%, 25,71% и 13,32% детей соответственно; 6 месяцев — 68,57%, 60,0% и 43,34%; 12 месяцев — 93,74%, 80,0% и 66,66%.

Только в первой группе отмечен переход психомоторного развития детей от угрозы задержки к возрастной норме: в I полугодии жизни интенсивной редукции подвергались повышенная двигательная активность и тремор, во II полугодии — мышечный гипертонус. В возрасте 1 года средний балл психомоторного развития детей в первой группе составил $27,28 \pm 0,38$, во второй — $26,66 \pm 0,64$, в контроле — $26,37 \pm 0,18$.

Заключение. Применение комбинации современных метаболических препаратов у новорожденных с церебральной ишемией с первых дней жизни позволяет восстановить энзиматическую структуру популяции клеток, активировать энергетический обмен, предотвратить прогрессирование церебральной гипоксии. Ноотропная направленность композиции препаратов уменьшает проявления ишемического стресса, способствует быстрой нормализации неврологического статуса, снижает риск отдаленных последствий заболевания.

Ключевые слова: новорожденные, церебральная ишемия, реабилитация, метаболиты, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа.

Use of Metabolic Agents in Rehabilitation of Newborns with Cerebral Ischemia

A. A. Dzhumagaziev¹, L. R. Rakhimova²

¹ Astrakhan State Medical University

² Pediatric City Hospital, Directorate of Health Services, Administration of Novorossiysk

Study Objective: To evaluate the efficacy of using metabolic agents in full-term infants with cerebral ischemia as assessed by the levels of some lymphocytic enzymes.

Study Design: This was a one-stage, cross-sectional study.

Materials and Methods: A group of full-term newborns with perinatal CNS disorder due to hypoxia and ischemia underwent a comprehensive rehabilitation with an assessment of their neurological status, neurosonography (NSG) images and the activity of succinate dehydrogenase SDH and α -glycerophosphate dehydrogenase α -GPDH in peripheral-blood lymphocytes. Group I ($n = 32$) received background treatment in combination with Biotredin and Limontar, a Russian combination preparation containing succinic and citric acids. Group II ($n = 35$) received background treatment in combination with Glycine and Limontar. The control group ($n = 30$) was given only background treatment.

Study Results: As early as by Day 10, the groups receiving metabolic agents showed a faster normalization of neurological parameters and a faster reduction of the main clinical symptoms. In babies aged 1 month, abnormal NSG findings were observed in 31.25%, 37.14% and 46.67% of subjects in Group I, Group II, and the control group, respectively. By the age of 1 month, clinical improvement had been achieved in 37.50%, 25.71%, and 13.32% of babies, respectively. By the age of 6 months, the same result had been achieved in 68.57%, 60.0%, and 43.34% and by the age of 12 months in 93.74%, 80.0%, and 66.66% of babies, respectively.

Only in Group I, the threat for delayed motor and mental development disappeared and the babies developed as age-matched healthy subjects: excessive locomotor activity and tremor significantly reduced over the first 6 months of life, and the second half of the first year of life was marked by a considerable reduction in muscle hypertonicity. In babies aged 1 month, the mean score of motor and mental development was 27.28 ± 0.38 in Group I; 26.66 ± 0.64 in Group II, and 26.37 ± 0.18 in the control group.

Conclusion: In newborns with cerebral ischemia, combinations of modern metabolic agents, used from the first days of life, help restore the enzymatic profile of cell populations, activate the energy metabolism, and prevent worsening of cerebral hypoxia. The nootropic effects of these combinations reduce ischemic stress, facilitate rapid normalization of neurological parameters, and lower the risk of long-term sequelae.

Keywords: newborns, cerebral ischemia, rehabilitation, metabolites, succinate dehydrogenase, α -glycerophosphate dehydrogenase.

Одним из важных направлений реабилитации после перенесенных заболеваний с вовлечением ЦНС у детей является коррекция метаболических нарушений [3, 7].

Изучение ферментного статуса лимфоцитов позволяет выявить тесную корреляцию активности ферментов при различной степени функционального и метаболического напряже-

Джумагазиев Анвар Абдрашитович — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
E-mail: anver_d@mail.ru
(Окончание на с. 64.)

ния организма [6]. В условиях дефицита кислорода фетальный мозг испытывает срыв гомеостатических механизмов с развитием значительных метаболических нарушений [8, 9]. В этой связи адекватным отражением выраженности дисметаболических процессов при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС и состоянии энергетического обмена митохондрий нейронов головного мозга является активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов — окислительно-восстановительных ферментов, вовлеченных в челочный механизм между циклом Кребса и анаэробным гликолизом.

Одним из важных направлений реабилитации новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС является коррекция метаболических нарушений. Применение субстратов и кофакторов обмена способствует восстановлению метаболического статуса организма, повышению выработки энергии, реактивации ферментов. Есть данные о положительных результатах использования глицина у детей с перинатальным поражением ЦНС [4]. В то же время малоизученным остается вопрос о клинической эффективности Биотредина и композиций современных метаболических препаратов в реабилитации новорожденных.

Цель исследования: оценить эффективность метаболической коррекции у доношенных новорожденных с церебральной ишемией под контролем некоторых показателей ферментного статуса лимфоцитов. Работа проводилась в рамках НИР на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-прогностическое значение оценки иммуногенетического статуса у доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию», выполненной аспирантом Л. Р. Рахимовой под научным руководством д. м. н., профессора А. А. Джумагазиева в ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования и варианты патогенетически обоснованной метаболической коррекции у доношенных новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

На первом этапе были изучены поражения головного мозга у 163 детей, перенесших перинатальную гипоксию. Характер поражений устанавливали на основании данных акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности и родов у матери, а также результатов клинических методов обследования, изучения неврологического статуса и инструментального исследования (НСГ). При постановке диагноза использовалась классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, разработанная Н. Н. Володиным и соавт. [5].

Далее детально исследовали особенности ранней постнатальной адаптации у 84 новорожденных с церебральной ишемией I–II степени (*основная группа*) и 80 условно здоровых детей (*контроль*).

67 новорожденным с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС под контролем показателей активности СДГ и α -ГФДГ лимфоцитов периферической крови проведена

метаболическая коррекция препаратами метаболического ряда: Биотредин, Лимонтар, глицин.

Биотредин представляет собой комбинацию L-треонина и пиридоксина гидрохлорида. Препарат обладает дезинтоксикационным, противострессорным, ноотропным действием, регулирует тканевой обмен. L-треонин относится к классу незаменимых аминокислот. Пиридоксина гидрохлорид, трансформируясь в пиридоксаль-5-фосфат, в виде кофактора входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот, активно участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты, гистамина. Являясь средством метаболической коррекции, Биотредин восстанавливает активность ферментов, уравнивает распределение органелл по клетке, восстанавливает оптимальную энзиматическую структуру популяции клеток.

Лимонтар является комбинацией лимонной и янтарной кислот, принимающих непосредственное участие в окислительно-восстановительных реакциях цикла Кребса — конечного метаболического пути окисления углеводов в митохондриях. Субстраты обмена сукцинат и фумарат по принципу сдвига масс в каталитической реакции приводят к реактивации ферментов, повышению синтеза АТФ. Препарат повышает резистентность организма по отношению к гипоксии, воздействию тератогенных факторов, ионизирующего излучения, барбитуратов, симулирует иммунологические и репаративные процессы.

Глицин — это естественный метаболит широкого спектра действия, обладает противострессорным, ноотропным, антидепрессивным действием, является нейромедиатором тормозного типа. Глицин принимает участие в синтезе тканевых белков, желчных кислот, креатина, глутатиона, глюкозы. Его эссенциальная роль заключается в образовании δ -аминолевулиновой кислоты — предшественницы пуриновых нуклеотидов и гема. Кроме того, препарат проявляет свойства α -адренолитика, способен к конъюгации фенолов, альдегидов, азот- и серосодержащих соединений.

Перечисленные средства реабилитации применялись с 3 суток жизни в двух группах доношенных новорожденных с церебральной ишемией. *Первая группа* состояла из 32 детей, которым проводилась метаболическая коррекция Биотредином и Лимонтаром по два 10-дневных цикла с интервалом в 5 дней. Препараты назначались в возрастной дозировке из расчета 2 мг/кг на рассвете и закате с учетом циркадного ритма активности ферментов лимфоцитов.

Во *второй группе* (35 детей) базисную терапию дополняли глицином и Лимонтаром по той же схеме. Глицин назначался в дозировке 3 мг/кг, Лимонтар — из расчета 7,5 мг/кг.

Группа контроля состояла из 30 детей, получавших только базисную терапию: ноотропные препараты, седативные средства или дегидратационную терапию в зависимости от ведущего клинического синдрома.

Эффективность метаболической коррекции оценивали с учетом динамики основного заболевания, неврологического статуса пациентов (двигательной активности, безусловных рефлексов, мышечного тонуса), изменений на НСГ, активности ферментов лимфоцитов (СДГ, α -ГФДГ) по количеству гранул в одном лимфоците (Q — гр/лимф.). Были проанализированы особенности нервно-психического развития, степень отягощенности соматического статуса сопутствующими заболеваниями.

По завершении курса лечения проведено наблюдение за состоянием здоровья детей в течение первого года жизни.

Статистическую обработку данных выполняли методами вариационной статистики, основанными на определении средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), средней арифметической ошибки (m), критерия Стьюдента. Для расчета статистических показателей использовали пакет специализированных прикладных программ статистической обработки STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию ($n = 163$), в раннем неонатальном периоде имели место гипоксические поражения ЦНС, структура которых была представлена церебральной ишемией ($n = 137$; 84,05%), внутричерепными кровоизлияниями ($n = 21$; 12,88%) и сочетанными ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС ($n = 5$; 3,07%).

Легкая (I) степень церебральной ишемии установлена у 41 из 84 новорожденных основной группы (48,81%). Неврологический статус 34 детей в первые дни жизни характеризовался синдромом возбуждения ЦНС, что проявлялось усилением спонтанной двигательной активности, мелкоамплитудным тремором подбородка, рук, раздраженным криком, оживлением врожденных и сухожильных рефлексов, беспокойным поверхностным сном. В отдельных случаях (7 детей) регистрировался синдром легкого угнетения ЦНС длительностью до 5–7 суток в виде мышечной гипотонии и гипорефлексии. При нейросонографическом исследовании изменения выявлялись лишь в единичных случаях и были представлены локальной гиперэхогенностью субкортикальных областей и умеренным увеличением размеров желудочков мозга.

У 43 (51,19%) были отмечены клинические проявления церебральной ишемии II степени. Тяжесть состояния у 16 детей определялась выраженным угнетением безусловнорефлекторной деятельности, снижением спонтанной двигательной активности, общей мышечной гипотонией. Кроме того, неврологический статус 27 новорожденных с церебральной ишемией II степени часто осложнялся признаками гипертензионного синдрома: резким двигательным беспокойством, пароксизмами вздрагиваний, «мозговым» криком, мышечной дистонией или гипертонусом, глазной симптоматикой. На НСГ выявлялись локальные субкортикальные и перивентрикулярные гиперэхогенные очаги в мозговой ткани, признаки перивентрикулярного отека, расширение боковых желудочков.

Таким образом, среди клинических вариантов церебральной ишемии I–II степени синдром возбуждения ЦНС регистрировался с частотой 40,48%, угнетения ЦНС — 27,38%, синдром внутричерепной гипертензии — в 32,14% случаев.

Все дети с церебральной ишемией испытали воздействие хронической внутриутробной гипоксии, причем 23,81% из них перенесли острую интранатальную асфиксию.

Гестационный возраст детей основной группы соответствовал 38–43 неделям и в среднем составлял 39,3 недели, в контрольной группе сроки гестации охватывали диапазон от 38 до 42 недель при среднем значении 39,1 недели ($p > 0,05$).

Масса тела при рождении у детей с церебральной ишемией находилась в пределах 2250–4600 г и в среднем составляла 3388 ± 136 г. У условно здоровых новорожденных этот параметр варьировал от 2950 до 4600 г при среднем значении 3801 ± 79 г ($p < 0,01$). Если в контроле на долю детей с массой тела в диапазоне 3000–4000 г приходилось 92,50%

случаев, то в основной группе — лишь 75,0% ($p < 0,01$). У детей с церебральной ишемией по сравнению с условно здоровыми в 4 раза чаще отмечалась масса тела менее 3000 г: 15,48% против 3,75% ($p < 0,02$). Статистически значимые различия выявлены также в отношении частоты встречаемости детей, крупных при рождении (с массой тела более 4000 г): в основной группе таких случаев было 9,52%, в контрольной — 3,75% ($p < 0,05$). Очевидно, что макросомия плода является потенциальным фактором неблагоприятного течения родов, развития интранатальной асфиксии и, как следствие, церебральных нарушений у новорожденного.

При проведении метаболической коррекции уже к 10-м суткам отмечалась выраженная активация дегидрогеназ, достигавшая наибольшей интенсивности в первой группе детей, где применялись Биотредин и Лимонтар (для СДГ: $Q = 18,39 \pm 0,33$, контроль — $15,32 \pm 0,86$, $p < 0,05$; для α -ГФДГ: $Q = 12,32 \pm 0,73$, контроль — $9,58 \pm 0,24$, $p < 0,05$). Кроме того, в первой группе исследования в наиболее полном объеме удалось достигнуть нормализации производных цитохимических параметров (для СДГ $Q = 18,39$; для α -ГФДГ $Q = 12,32$), что свидетельствовало об уравновешенности клеточных пулов, достаточном количестве лимфоцитов с типичной активностью СДГ и α -ГФДГ и их оптимальной разнородности.

На фоне приема метаболитов достигалась более выраженная положительная динамика неврологического статуса: темпы его нормализации были интенсивнее и быстрее происходило обратное развитие основных клинических симптомов заболевания. В частности, частота повышенной спонтанной двигательной активности после проведения метаболической коррекции в первой группе снизилась до 15,65% — в 3,1 раза ($p < 0,001$), во второй группе этот показатель уменьшился до 22,86% ($p < 0,02$). Угнетение двигательной активности у детей, получавших Биотредин и Лимонтар, подвергалось интенсивному обратному развитию и к окончанию курса лечения имело место у 12,50% детей (различия с исходными данными статистически значимы: $p < 0,05$). У новорожденных, которым назначались изолированная базис-терапия и ее сочетание с композицией глицина и Лимонтара, редукция этого симптома несколько запаздывала (23,33% и 22,86% соответственно). Частота тремора в результате лечения снизилась в первой группе до 21,88% ($p < 0,001$) и во второй до 28,57% ($p < 0,05$). В контроле тремор сохранялся у 46,67% детей, что было значимо чаще, чем в первой группе ($p < 0,05$). Повышение мышечного тонуса выше физиологического также продолжало наблюдаться у 46,67% детей контрольной группы, тогда как в первой группе оно отмечалось у 37,50% (различия с исходными показателями статистически значимы: $p < 0,05$), а во второй — у 40,0%. Мышечная гипотония в первой и второй группах сохранялась у 18,75% и 17,14% детей соответственно, в контроле снижение мышечного тонуса было выявлено в 30,0% случаев. Оживление безусловных рефлексов после лечения во всех трех группах регистрировалось реже, чем при исходном неврологическом статусе, но при применении метаболитов — в 2 раза (в первой группе — 18,75%, во второй — 17,14%), а в контроле — в 1,2 раза (26,67%). Угнетение рефлексов также подвергалось обратному развитию во всех изученных группах и наблюдалось при коррекции Биотредином и Лимонтаром в 12,5% случаев (различия с исходными данными статистически значимы: $p < 0,05$), при использовании глицина и Лимонтара у 14,29% детей и в контроле у 16,67%.

Таким образом, среди вариантов метаболической коррекции у детей с церебральной ишемией наибольшую эффективность продемонстрировал первый вариант (Биотредин

и Лимонтар). При этом риск формирования двигательных нарушений и задержки психомоторного развития у детей, получавших Биотредин и Лимонтар, был минимален.

В этой группе патологические изменения на НСГ регистрировались в 31,25% случаев, тогда как во второй группе (глицин и Лимонтар) — в 37,14%, а в контроле — в 46,67% (различия с первой и со второй группой статистически значимы: в обоих случаях $p < 0,05$). В первой группе по достижении возраста 1 месяца численность детей, достигших клинического улучшения, составила 37,50%, во второй — 25,71%, в контроле — 13,32%; в 6 месяцев — 68,57%, 60,0% и 43,34%; в 12 месяцев — 93,74%, 80,0% и 66,66% соответственно (на всех трех этапах различия основных групп с контролем статистически значимы: $p < 0,05$).

Психомоторное развитие детей в первой группе, в отличие от двух других групп, характеризовалось переходом от угрозы его задержки к возрастной норме. В возрасте одного года средний балл психомоторного развития детей по Л. Т. Журбе и Е. М. Мастюковой в первой группе составил $27,28 \pm 0,38$ (во второй — $26,66 \pm 0,64$, в контроле — $26,37 \pm 0,18$; различия между первой группой и контролем статистически значимы: $p < 0,05$). На фоне первого варианта метаболической коррекции в I полугодии жизни интенсивной редукции подвергались повышенная двигательная активность и тремор, во II полугодии — мышечный гипертонус. К окончанию первого месяца жизни в группе Биотредина и Лимонтара частота встречаемости симптома повышенной двигательной активности снизилась с 50,0% до 15,65% ($p < 0,001$), тремора — с 53,43% до 21,88% ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе у детей в возрасте 1 месяца эти показатели составили соответственно 40,0% и 46,67% (в обоих случаях различия с первой группой статистически значимы: $p < 0,05$). К окончанию I полугодия жизни симптом повышенной двигательной активности регистрировался у 9,37% пациентов первой группы и у 30,0% детей группы контроля (разница в 3,2 раза, $p < 0,05$). Мышечный гипертонус в первой группе к возрасту 6 месяцев наблюдался у 12,50% детей (во второй — у 17,14%, в контроле — у 33,33%; при сравнении основных групп с контролем $p < 0,05$).

При анализе острой заболеваемости установлено, что дети, получавшие в неонатальном периоде композицию Биотредина и Лимонтара, на первом году жизни менее подвержены развитию ОРЗ. Это выражалось в сокращении частоты (в первой группе — 34,37%, во второй — 42,85%, в контроле — 60,0%), длительности (в первой группе — $8,37 \pm 0,26$ дня, во второй — $8,56 \pm 0,32$, в контроле — $9,16 \pm 0,26$) и кратности заболеваний — количества ОРЗ

в год на одного ребенка (в первой группе — $1,9 \pm 0,14$, во второй — $2,2 \pm 0,28$, в контроле — $2,6 \pm 0,26$). По всем указанным параметрам заболеваемости различия между основными группами и группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

Применение комбинации современных метаболических препаратов (Биотредина и Лимонтара) у новорожденных с церебральной ишемией с первых дней жизни позволяет восстановить энзиматическую структуру популяции клеток, активировать энергетический обмен, предотвратить прогрессирование церебральной гипоксии. Ноотропная направленность композиции препаратов уменьшает проявления ишемического стресса, способствует быстрой нормализации неврологического статуса, снижает риск развития отдаленных последствий заболевания. Реактивация ферментов лимфоцитов как непосредственных участников иммунологических реакций повышает резистентность организма к инфекционным агентам. Проведенные исследования показали целесообразность применения на фоне традиционного лечения гипоксически-ишемических поражений ЦНС препаратов метаболического ряда. В этой связи оптимальным представляется использование так называемого терапевтического окна — периода, охватывающего первые часы и дни жизни, когда изменения нейронов головного мозга носят обратимый характер, а пластичность ЦНС чрезвычайно высока [1]. Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенные композиции метаболических препаратов как у детей с церебральными нарушениями, так и в группе риска развития патологии ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подключение метаболической коррекции в раннем неонатальном периоде на фоне базисной терапии следует признать более эффективным путем лечения перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС по сравнению с изолированным использованием традиционных средств.

Реабилитацию детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС рационально проводить с применением современных метаболитов [2]. Показано, что из предложенных вариантов метаболической коррекции в реабилитации детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС наиболее эффективным является использование Биотредина и Лимонтара. Представленные варианты реабилитации, проводимые под контролем активности СДГ и α -ФДГ лимфоцитов, позволят предотвратить формирование неврологических осложнений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 1999. № 1. С. 7–13.
2. Джумагазиев А. А. Прогноз здоровья и развития детей: реалии и перспективы. Астрахань: изд-во АГМА, 2011. 280 с.
3. Джумагазиев А. А., Рахимова Л. Р., Гольденберг О. П. Способ прогнозирования перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных: патент на изобретение RUS 2157534 23.02.1999.
4. Качергене Н. Б., Пульмонен Р., Узелене В. Значение индивидуального применения глицина у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС // *IV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов*. М., 1997. С. 59.

5. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: метод. рекомендации / Под ред. Н. Н. Володина, А. С. Петрухина. М., 1999. 34 с.
6. Нарциссов Р. П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии. Актовая речь. М.: изд-во НЦЗД, 1997. 45 с.
7. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер, 2000. 219 с.
8. Студеникин М. Я., Яцык Г. В., Жукова Т. П. Гипоксически-ишемические повреждения мозга новорожденных // *Вест. РАН*. 1993. № 7. С. 59–61.
9. Bohr L., Greisen G. Prognosis after perinatal asphyxia in full-term infants. A literature review // *Ugeskr. Laeger*. 1998. Vol. 160. N 19. P. 2854–2850. ■

Библиографическая ссылка:

Джумагазиев А. А., Рахимова Л. Р. Применение метаболических препаратов для реабилитации новорожденных с церебральной ишемией // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 63–66.

Исследование эффективности и переносимости алимемазина у детей со смешанным расстройством эмоций и поведения

Е. В. Малинина¹, Т. Н. Чижова², И. В. Забозлаева¹, А. В. Пирогова³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

² Челябинская областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1

³ Челябинская областная клиническая больница

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости алимемазина при смешанных расстройствах эмоций и поведения в детском возрасте.

Дизайн: простое открытое исследование.

Материалы и методы. Представлены результаты применения препарата алимемазин у 38 детей со смешанным расстройством эмоций и поведения. Терапия препаратом в дозе 15 мг/сут проводилась в условиях стационара в течение 30 дней.

Результаты. Показаны клиническая эффективность и хорошая переносимость алимемазина при лечении детей со смешанным расстройством эмоций и поведения.

Заключение. Использование препарата алимемазин в терапии смешанного расстройства эмоций и поведения эффективно и безопасно в детской практике и может рассматриваться как перспективный метод лечения этого расстройства.

Ключевые слова: алимемазин, смешанное расстройство поведения и эмоций, поведенческие «маски», тревога, депрессия.

Efficacy and Tolerability Study of Alimemazine in Pediatric Patients with Mixed Disturbance of Emotions and Conduct

E. V. Malinina¹, T. N. Tchizhova², I. V. Zabozlaeva¹, A. V. Pirogova³

¹ South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Specialized Psychoneurological Hospital No. 1

³ Chelyaninsk Regional Clinical Hospital

Study Objective: To assess the efficacy and tolerability of Alimemazine in pediatric patients with mixed disturbance of emotions and conduct.

Study Design: This was a single-blind, open-label study.

Materials and Methods: The paper describes the results of using Alimemazine in 38 pediatric patients suffering from mixed disturbance of emotions and conduct. Oral Alimemazine 15 mg/day was given for 30 days in a hospital setting.

Study Results: The study demonstrated the clinical efficacy and tolerability of Alimemazine in pediatric patients with mixed disturbance of emotions and conduct.

Conclusion: For pediatric patients with mixed disturbance of emotions and conduct, Alimemazine is an effective and safe option, which can be considered a promising approach to treating this disorder.

Keywords: Alimemazine, mixed disturbance of emotions and conduct, masking behaviors, anxiety, depression.

Проблема диагностики и лечения поведенческих расстройств в детском возрасте остается одной из самых актуальных в медицине [7, 8, 10]. Долгое время в отечественной детской психиатрии было принято разделять поведенческие нарушения на патологические и непатологические формы, что помогало верифицировать различные неспецифические симптомы. Так, для патологических форм нарушенного поведения характерны измененная эмоциональность [2, 6, 9], а также наличие невротических симптомов астенического, аффективного и соматовегетативного характера [9]. В основе формирования поведенческих нарушений часто лежат депрессивные расстройства [1, 3]. Гипотимические проявления у детей сложно распознавать из-за обилия соматических и поведенческих «масок», которые выступают на первый план в клинической картине

и в части случаев не только становятся обязательными, ведущими признаками, но и оказываются их единственным выражением. Такие нарушения могут занимать промежуточное положение между болезнью и психическим здоровьем, но могут и скрывать, вуалировать более тяжелые аффективные расстройства, такие как тревога, боязливость, навязчивости или компульсии, деперсонализация или дереализация, фобии или ипохондрия, гнев и негодование, проявления которых скорее являются признаками нарушений поведения [4, 5]. Многообразие и неспецифичность клинических симптомов затрудняют прежде всего выбор медикаментозной терапии.

В детский психиатрический стационар наиболее часто поступают дети со смешанным расстройством эмоций и поведения, диагностические критерии которого по МКБ-10 включают сочетание нарушенного социального поведения

Забозлаева Ирина Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: zabazl@mail.ru

Малинина Елена Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: malinina.e@rambler.ru

Пирогова Анна Владимировна — врач-психиатр ГБУЗ «Челябинская ОКБ». 454076, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70. E-mail: apprapcu@yandex.ru

Чижова Татьяна Николаевна — к. м. н., заведующая детским отделением ГБУЗ «Челябинская ОКСПНБ № 1». 454087, г. Челябинск, ул. Кузнецова, д. 2а. E-mail: psy_kafedra@mail.ru

и эмоциональных расстройств в детском возрасте [2, 11]. Полиморфность проявлений данного расстройства обуславливает трудности медикаментозного лечения с назначением нейролептиков, антидепрессантов и др. Поэтому возникла необходимость выбора препаратов, оказывающих действие на тревожные и депрессивные расстройства, которые могут отягощать поведенческие нарушения или являться причиной их возникновения.

Особенностью современной психофармакотерапии в детской практике является ограничение по возрасту в отношении многих препаратов. В этой связи появление новых лекарственных средств или проведение клинических исследований применения ранее известных препаратов у детей является важным событием в медицинской практике. Одним из таких хорошо известных препаратов является алимемазин. Алимемазин был синтезирован в 1958 г. во Франции в лаборатории фирмы Theraplix и очень быстро нашел применение как вегетотропный препарат и средство для нормализации сна. Эффективность и безопасность алимемазина изучались во многих клинических исследованиях, проведенных как в России, так и за рубежом. Были доказаны его «мягкое» противотревожное, вегетостабилизирующее, снотворное действие, отсутствие выраженной токсичности, а также противоаллергические свойства, благодаря чему алимемазин в короткие сроки начали применять в самых разных областях клинической медицины. Алимемазин стал широко использоваться в детской практике и показал положительные результаты относительно поведенческих нарушений. Отмечалось выраженное действие этого препарата на симптомы повышенной раздражительности, возбудимости, напряженности, негативизма и расстройства сна.

Алимемазин — антипсихотическое средство (нейролептик), он оказывает антигистаминное, спазмолитическое, серотонинблокирующее и умеренное альфа-адреноблокирующее действие, а также имеет противорвотный, снотворный, седативный и противокашлевый эффект. Антипсихотическое действие имеет в своей основе блокаду дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие — блокадой дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. С учетом особенностей фармакологического действия препарата он активно применяется в амбулаторной практике у детей для лечения невротозов и неврозоподобных состояний с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств, тревожно-депрессивных, соматизированных психических состояний, нарушений сна различного генеза и аллергических состояний.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и переносимости алимемазина у пациентов детского возраста со смешанным расстройством эмоций и поведения.

Задачи исследования: подбор эффективных терапевтических доз у детей со смешанным расстройством эмоций и поведения; оценка побочных действий препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено простое открытое несравнительное краткосрочное натуралистическое исследование. В нем приняли участие 38 пациентов мужского пола в возрасте от 9 до 14 лет,

которые проходили обследование и лечение в детском отделении Областной клинической специализированной психоневрологической больницы № 1 г. Челябинска. В исследование включались пациенты с нарушением поведения и эмоциональными расстройствами. Верификация диагноза опиралась на критерии рубрики F92 «Смешанные расстройства поведения и эмоций» согласно МКБ-10.

Использовали следующие методы исследования:

- 1) клинико-anamnestическое, клинико-психопатологическое исследование с оценкой симптомов согласно диагностическим критериям МКБ-10;
- 2) госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), по которой 0–7 баллов — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 баллов и выше — «клинически выраженная тревога/депрессия»;
- 3) шкалу общего клинического впечатления на момент осмотра и в динамике (Clinical Global Impressions scale);
- 4) с целью сравнения выделенных групп по значению показателей применяли статистический критерий Манна — Уитни. За уровень статистической значимости различий была взята величина $p < 0,05$. Для качественных показателей рассчитывали 95%-й доверительный интервал по методу Клоппера — Пирсона.

Всех пациентов обследовали дважды — при обращении в психиатрическую клинику по поводу поведенческих и эмоциональных расстройств и по завершении курса терапии длительностью 1 месяц. В ходе исследования анализировались изменения в состоянии и нежелательные эффекты, если они были. Безопасность препарата оценивали по результатам соматического обследования.

Пациентам, включенным в исследование, алимемазин назначался с согласия законных представителей (родителей, опекунов и представителей государственных учреждений, в которых воспитывались дети) и в соответствии с инструкцией по применению. Препарат официально разрешен к использованию у детей с 7 лет. Стартовая доза составляла 2,5 мг/сут. Титрование дозы проводилось в течение 2 недель от 7,5 до 15 мг/сут, индивидуальная доза определялась врачом. Исследователь мог в любое время отменить препарат, если продолжение терапии, по его мнению, приводило к ухудшению здоровья пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе оценки клинической картины (степень выраженности эмоциональных и поведенческих нарушений) были выделены две группы пациентов. У детей первой группы ($n = 20$) в клинической картине отмечались нарушения сна в виде трудностей при засыпании и беспокойства с пробуждениями в течение ночного времени, выраженная тревога и поведенческие проявления с неусидчивостью. Имели место частые и стереотипные обращения к персоналу. Преобладал сниженный фон настроения, преимущественно в вечернее время. Отмечались плаксивость, капризность. В утренние часы фон настроения был незначительно снижен. С учетом клинических особенностей ведущий психопатологический синдром расценивался как тревожно-депрессивный.

У пациентов второй группы ($n = 18$) преобладало сочетание эмоциональных нарушений с проявлениями, имитирующими патологию характера (аффективная возбудимость, грубость, злобность, агрессивность). Отмечались стойкие

проявления агрессивного, диссоциального или оппозиционно-вызывающего поведения с приступообразным течением. Наблюдались тревожность, стремление к группированию и пребыванию с более сильным лидером. С лидерами старались быть услужливыми, боясь потерять их покровительство. Агрессивные реакции чаще проявлялись в конфликтных ситуациях. Дети данной группы проявляли агрессию как в ответ на провокацию других детей, так и по своей инициативе. За свои действия вину перекладывали на других. Они были безвольными, легко поддавались под влияние группы подростков. Аутоагрессивные реакции в виде откусывания ногтей, расцарапывания ран наблюдались у 7 пациентов. На фоне сниженного настроения отмечены антивитальные переживания у 3 пациентов, суицидальные угрозы у 5 человек; суицидальных мыслей и демонстративных суицидальных попыток не было.

У всех пациентов второй группы были зарегистрированы периодические нарушения сна. При этом чаще отмечались трудности при засыпании и беспокойный сон с пробуждениями. Ведущий психопатологический синдром определен как психопатоподобный, с эмоционально-волевыми нарушениями.

Клинические особенности поведенческих и эмоциональных проявлений представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что статистически значимыми были показатели по тревоге: она наблюдалась в первой группе чаще, чем во второй. С другой стороны, во второй группе преобладали гиперактивность и агрессивные реакции. Снижение настроения, эмоциональная лабильность, аутоагрессивные реакции, нарушения сна статистически значимых значений не продемонстрировали.

Оценка результатов терапии проводилась через 1 месяц приема препарата. У детей первой группы были достигнуты

положительные результаты на монотерапии алимемазином 15 мг/сут. Такие симптомы, как агрессия, гиперактивность (суетливость, неусидчивость, невнимательность), плаксивость, капризность, нарушения сна, тревожность и снижение настроения, купировались в течение месяца. Наиболее быстро нормализовался сон и исчезла плаксивость. У детей второй группы положительные результаты были достигнуты на комбинированном лечении (алимемазин 15 мг/сут в сочетании с хлорпротиксеном или перициaziном). На этапе титрования дозы алимемазина на второй неделе была отмечена положительная динамика выраженности неврозоподобных симптомов: снизился уровень тревоги, улучшился сон и настроение. Но при этом наблюдались повышения уровня агрессии (пациенты проявляли физическую агрессию к сверстникам и детям более младшего возраста или физически более слабым, грубили сотрудникам отделения, давали отказные реакции), а также рост гиперактивности и аутоагрессии. В этой связи к лечению подключались другие препараты — хлорпротиксен или перициазин — и в дальнейшем лечение было комбинированным.

Анализ шкалы HADS продемонстрировал следующие результаты (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, и в первой, и во второй группе получена статистически значимая положительная динамика как по шкале тревоги, так и по шкале депрессии, что объясняет эффективность алимемазина в отношении данных клинических симптомов. Оценка общего клинического впечатления показала, что у детей первой группы значительное улучшение было достигнуто в 70% случаев (n = 14), а в 30% наблюдений (n = 6) отмечалось невыраженное улучшение. Во второй группе, при комбинированной терапии, в 100% случаев была эффективность в снижении клинических проявлений.

Таблица 1

Частота клинических проявлений у детей со смешанными расстройствами поведения и эмоций

Клинические проявления	1-я группа (n = 20), абс. (%)	2-я группа (n = 18), абс. (%)	95%-й доверительный интервал	
			1-я группа	2-я группа
Нарушения сна	18 (90,0)	18 (100,0)	68,3–98,8	81,5–100,0
Тревожность	20 (100,0)*	7 (38,9)	83,2–100,0*	17,3–64,3
Сниженный фон настроения	13 (65,0)	5 (27,8)	40,8–84,6	9,7–53,5
Эмоциональная лабильность	5 (25,0)	17 (94,4)	8,7–49,1	72,7–99,9
Гиперактивность	2 (10,0)*	13 (72,2)	1,2–31,7*	46,5–90,3
Агрессивные реакции	5 (25,0)*	18 (100,0)	8,7–49,1*	81,5–100,0
Аутоагрессивные реакции	5 (25,0)	12 (66,7)	8,7–49,1	41–86,7

* Показатели статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2

Показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии, баллы

Показатели	До лечения	После лечения	Критерий Манна — Уитни
Тревога (группа 1)	15,4*	5,8*	U = 127; p ≤ 0,05
Тревога (группа 2)	8,4*	6,5*	U = 31,5; p ≤ 0,05
Депрессия (группа 1)	8,4*	3,6*	U = 0; p ≤ 0,05
Депрессия (группа 2)	6,2*	4,6*	U = 32; p ≤ 0,05

* Показатели статистически значимы (p < 0,05).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности алимемазина в отношении симптомов тревожных расстройств, что продемонстрировано в первой группе обследованных. В то же время сочетание тревожности с гиперактивностью и агрессивными реакциями потребовало назначения дополнительной терапии другими нейрореплетиками.

Всем пациентам проводилось соматическое обследование. В ходе исследования была установлена хорошая переносимость алимемазина: нежелательные явления (седация, головокружение) отмечались у 4 детей, имели дозозависимый характер и купировались при снижении дозы; аллергических реакций зарегистрировано не было. Подтверждены высокая эффективность и безопасность применения препарата и отсутствие серьезных побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бецкова Н. В., Буторина Н. Е. Депрессивные расстройства поведения у детей и подростков с экстеротимным и интроверсивным типом эмоционального реагирования // *Современные проблемы поведенческих и эмоциональных расстройств в психиатрии и наркологии: Материалы научно-практической конференции* / Под ред. Н. Е. Буториной. Челябинск: Пирс, 2006. С. 10–13.
2. Восторжников Н. В., Харитонова Н. К., Пережогин Л. О., Морозова Н. Б. Профилактика и реабилитация несовершеннолетних с психическими расстройствами и криминальной активностью. Пособие для врачей. М.: РИО ГНЦ ССП им. В. П. Сербского, 2004. С. 3–12.
3. Голодный С. В. Клиническая типология и профилактика депрессивных реакций при пенитенциарной дезадаптации у подростков с резидуально-органическим психосиндромом и коморбидной опийной зависимостью: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2010. С. 34.
4. Гурьева В. А., Дмитриева Т. Б., Макушкин Е. В. и др. Клиническая и судебная подростковая психиатрия / Под ред. В. А. Гурьевой. М.: МИА, 2007. 488 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования продемонстрирована клиническая эффективность алимемазина у детей со смешанным расстройством эмоций и поведения. Данная работа показала, что препарат может быть использован в качестве монотерапии и в составе комбинированного лечения у детей для коррекции тревоги, нарушений сна, нормализации настроения и коррекции агрессивных и аутоагрессивных реакций, т. е. при сочетании поведенческих и невротических или неврозоподобных нарушений.

Таким образом, использование препарата алимемазин в терапии смешанного расстройства эмоций и поведения эффективно и безопасно в детской практике.

5. Забозлаева И. В., Малинина Е. В. и др. Депрессия у детей и подростков: диагностика, клиника, терапия: Учебное пособие для ординаторов. Челябинск: Пирс, 2015. 96 с.
6. Ковалев В. В. Психиатрия детского возраста. М.: Медицина, 1979. С. 43–48.
7. Корень Е. В., Марченко А. М. Подходы к психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации детей и подростков с пограничными нервно-психическими расстройствами // *Соц. и клин. психиатрия*. 2011. № 2. С. 22–27.
8. Макушкин Е. В. Агрессивное криминальное поведение у детей и подростков с нарушенным развитием. М.: МИА, 2009. 240 с.
9. Пережогин Л. О. Систематика и коррекция психических расстройств у несовершеннолетних с безнадзорностью и криминальной активностью. М.: изд-во ЦПВиСППДМ, 2009. 288 с.
10. Руженков В. А., Тужилова М. Б. Клинико-психопатологические и индивидуально-психологические факторы риска социальной дезадаптации подростков, лишенных родительского попечительства // *Рос. психиатр. журн.* 2006. № 4. С. 17–25.
11. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Практическое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: изд-во ГНЦССП, 2010. С. 110–112. 

Библиографическая ссылка:

Малинина Е. В., Чинова Т. Н., Забозлаева И. В., Пирогова А. В. Исследование эффективности и переносимости алимемазина у детей со смешанным расстройством эмоций и поведения // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. Детская неврология и психиатрия*. 2015. № 5 (106) — № 6 (107). С. 67–70.

LIST OF ABBREVIATIONS

АД	— артериальное давление	ОРЗ	— острые респираторные заболевания
АТФ	— аденозинтрифосфат	ФК	— функциональный класс
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЦНС	— центральная нервная система
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	ЦОГ	— циклооксигеназа
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЧМТ	— черепно-мозговая травма
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	NYHA	— New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства		