

## НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

### Авторы номера

Богданов Р. Р.  
Котов С. В.  
Боголепова А. Н.  
Коваленко Е. А.  
Захаров В. В.  
Вахнина Н. В.  
Рябченко А. Ю.  
Долгов А. М.  
Ястребцева И. П.  
Кочетков А. В.  
Преображенская И. С.  
Науменко А. А.  
Сайко Ю. В.  
Андрушко Л. С.  
Краснов В. Н.  
Крюков В. В.  
Незнанов Н. Г.  
Халезова Н. Б.  
Мнацаканян Е. В.  
Шараев М. Г.  
Фомина Н. В.  
Егорова М. В.  
и другие

### Николай Григорьевич Незнанов

Интервью с профессором, директором  
Санкт-Петербургского научно-  
исследовательского психоневрологического  
института имени В. М. Бехтерева  
читайте на с. 42–43

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 4 (121), 2016



Сотрудничество  
с Российским  
обществом  
психиатров

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Неврология Психиатрия  
№ 4 (121), 2016 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  
журнала «Доктор.Ру»  
Неврология 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  
журнала «Доктор. Ру»  
Неврология 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 ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» НЕВРОЛОГИЯ 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!

26 апреля 2016 г. исполнилось тридцать лет со дня аварии на Чернобыльской атомной станции. По своему масштабу и особенно многолетним последствиям она оказалась крупнейшей послевоенной катастрофой, затронувшей почти все страны Европы. Более всего пострадали Украина, Беларусь и Россия. Необычное сочетание патогенных факторов — как радиационных, так и других экзогенно-органических вредностей и ряда негативных социально-психологических явлений — заставило медицинских специалистов пересмотреть взгляды на природу многих патологических состояний. Первоначальные попытки свести всю опасность аварии для здоровья человека либо к радиационному воздействию, либо к стрессогенным влияниям оказались несостоятельными.

Последствия Чернобыльской катастрофы привлекли внимание и к другим масштабным технологическим авариям и зонам экологического неблагополучия. Именно после Чернобыльской аварии, к началу 1990-х годов, начала формироваться концепция экологической медицины, в частности экологической психиатрии. Стали изменяться подходы к осмыслению роли среды, особенно антропогенно измененной, загрязненной промышленными отходами, не только провоцирующей патологические реакции организма или заболевания, но и модифицирующей многие формы патологии. Экологическая (средовая) опосредованность большинства психических расстройств становится все более утверждающейся основой решения многих диагностических, терапевтических и реабилитационных задач. Учет средовых условий развития и возможной компенсации нарушений у популяции, находящейся в зоне экологического риска, предполагает наднормативный масштаб рассмотрения проблем здоровья, в том числе и психического.

В западноевропейской и американской психиатрии прилагательным «экологический» чаще обозначается максимально широкий контекст рассмотрения тех или иных расстройств. Средовые факторы рассматриваются прежде всего в аспекте социального взаимодействия (семейного, производственного, макросоциального). Для отечественной психиатрии не менее значимы физические и химические факторы среды жизнедеятельности. Существенной является также информационная среда, усиливающая либо минимизирующая эффекты внешних влияний.

Экологическая медицина находится в поиске собственной методологии и использует в исследовательских поисках методический аппарат, заимствованный из биологии, химии, физики, географии, метеорологии, демографии, эпидемиологии, социальной психологии. Психиатрия еще не вполне готова воспользоваться всем этим арсеналом, вместе с тем данные смежных наук все чаще привлекаются к интерпретации результатов популяционных, патогенетических и клинических исследований в области психического здоровья. В этом отношении взаимодействие психиатрии с другими медицинскими дисциплинами, особенно с неврологией, обладающей значительными технологическими возможностями, представляется весьма перспективным.

**Директор  
журнала** Антониади Е. Г.,  
antoniadi@rusmg.ru

**Научные  
редакторы** Бобров А. Е., д. м. н.  
Богданов Р. Р., д. м. н.  
Камчатнов П. Р., д. м. н.  
Шутов Д. В., д. м. н.

**Руководитель  
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,  
proekt@rusmg.ru

**Ответственный  
редактор** Гагальчий О. П.

**Редакция** redaktor@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. 42  
из архива «Доктор.Ру»  
на с. 1 из личного архива

**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: 12 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

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ  
№ 4 (121), 2016 ГОД

## НЕВРОЛОГИЯ

- 5–9 **Распространенность болезни Паркинсона в Московской области.**  
Богданов Р. Р., Котов С. В.
- 10–13 **Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона.**  
Боголепова А. Н., Коваленко Е. А.
- 14–21 **Когнитивные нарушения и метаболический синдром.**  
Захаров В. В., Вахнина Н. В., Громова Д. О.
- 22–25 **Маркеры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов.**  
Рябенко А. Ю., Долгов А. М., Денисов Е. Н., Аптикеева Н. В., Гуманова Н. Г.
- 26–29 **Функциональное восстановление моторики после инсульта с позиций доказательной медицины.**  
Ястребцева И. П., Кочетков А. В., Николаева С. В.
- 30–38 **Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями.**  
Преображенская И. С., Науменко А. А., Трофимова Н. В.
- 39–41 **Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах.**  
Сайко Ю. В., Андрушко Л. С.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 42–43 Профессор Н. Г. Незнанов: «Назначение лекарственных препаратов — лишь начальное звено в длинной цепи психотерапевтического процесса...»

## ПСИХИАТРИЯ

- 44–48 **Долговременное изучение психического здоровья ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.**  
Краснов В. Н., Крюков В. В., Емельянова И. Н., Рыжова И. А., Самедова Э. Ф., Захаров А. М.
- 49–54 **О проблеме стигматизации больных с ВИЧ-инфекцией со стороны медицинских работников.**  
Незнанов Н. Г., Халезова Н. Б., Кольцова О. В., Селютина Е. В., Погодина С. А., Рида О. А.-Х.
- 55–59 **Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы в период ожидания угрожающей информации при рекуррентной депрессии.**  
Мнацаканян Е. В., Шараев М. Г., Крюков В. В., Антипова О. С., Краснов В. Н.
- 60–63 **Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста с хронической болезнью почек.**  
Фомина Н. В., Егорова М. В., Чеснокова Л. Д.

## 64 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## 64 НОВОСТИ

## NEUROLOGY

- 5–9 **Prevalence of Parkinson's Disease in Moscow Region.**  
R. R. Bogdanov, S. V. Kotov
- 10–13 **Treating Asthenia and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Cerebral Ischemia: Idebenone's Potential.**  
A. N. Bogolepova, E. A. Kovalenko
- 14–21 **Cognitive Impairment and Metabolic Syndrome.**  
V. V. Zakharov, N. V. Vakhnina, D. O. Gromova
- 22–25 **Markers of Endothelial Dysfunction in Ischemic Stroke, Depending on Its Pathogenic Subtypes.**  
A. Yu. Ryabchenko, A. M. Dolgov, E. N. Denisov, N. V. Aptikeeva, N. G. Gumanova
- 26–29 **Functional Motor Recovery After Stroke: Evidence-Based Approach.**  
I. P. Yastrebtseva, A. V. Kochetkov, S. V. Nikolaeva
- 30–38 **Current Approaches to Treating and Rehabilitating Patients with Vascular Cognitive Impairment.**  
I. S. Preobrazhenskaya, A. A. Naumenko, N. V. Trofimova
- 39–41 **Head Injuries: Using Neuropeptide-Containing Medication Cellex in Acute and Recovery Phases.**  
Yu. V. Saiko, L. S. Andrushko

## INTERVIEW

- 42–43 Prof. N. G. Neznanov: "Administering medications is just the initial step in a long process of psychotherapeutic intervention..."

## PSYCHIATRY

- 44–48 **Long-Term Evaluation of Mental Health in Chernobyl Liquidators.**  
V. N. Krasnov, V. V. Kryukov, I. N. Emelianova, I. A. Ryzhova, E. F. Samedova, A. M. Zakharov
- 49–54 **Stigmatization of Patients with HIV by Medical Professionals.**  
N. G. Neznanov, N. B. Khalezova, O. V. Koltsova, E. V. Selyutina, S. A. Pogodina, O. A.-Kh. Rida
- 55–59 **Wavelet Analysis of Electroencephalogram Recorded During Expectation of Threatening Information in Patients with Recurrent Depression.**  
E. V. Mnatsakanyan, M. G. Sharaev, V. V. Kryukov, O. S. Antipova, V. N. Krasnov
- 60–63 **Cognitive Impairment in Young and Middle-Aged Patients with Chronic Kidney Disease.**  
N. V. Fomina, M. V. Egorova, L. D. Tchesnokova

## 64 LIST OF ABBREVIATIONS

## 64 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru  
Neurology Psychiatry  
No. 4 (121), 2016

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  
V. N. KRASNOV

Editorial Board  
Doctor.Ru, Neurology 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  
P. R. Kamchatnov  
D. V. Shutov

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

Associate Editor  
O. P. Gagalchiy

Editorial Board:  
redaktor@rusmg.ru

Medical Director  
G. Yu. Knorrning, science@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 Basmannay 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  
ПН 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: 12 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)

# Распространенность болезни Паркинсона в Московской области

Р. Р. Богданов, С. В. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

**Цель исследования:** изучение распространенности болезни Паркинсона (БП) в крупном регионе Российской Федерации — Московской области (МО), оценка связи распространенности БП с экологической ситуацией.

**Дизайн:** исследование распространенности БП в МО по вторичной обращаемости.

**Материалы и методы.** При вторичном обращении по направлению неврологов МО обследованы 1702 пациента с экстрапирамидными расстройствами, из них 1489 человек с синдромом паркинсонизма, в том числе 1168 — с БП.

Проведен корреляционный анализ ожидаемой распространенности БП и показателей, характеризующих экологическую ситуацию в МО, по данным ФГБУ «Центральное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды».

**Результаты.** Средняя ожидаемая распространенность БП в МО составила  $93,3 \pm 44,6$  на 100 000 населения с неравномерным распределением по районам. Выявлены корреляции распространенности БП с суммарным выбросом загрязняющих веществ в атмосферу, выбросом оксида углерода, окислов азота, стандартным индексом, характеризующим максимальные концентрации выбросов, превышающих предельно допустимые значения. В сельской местности дополнительно обнаружена прямая корреляция между распространенностью БП и внесением пестицидов в почвы в 1995–1996 гг.

**Заключение.** Распространенность БП в МО носит неравномерный характер. Выявление прямых корреляционных связей между распространенностью БП и экологическими показателями в МО требует более детальных исследований в этой области.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, распространенность болезни Паркинсона, факторы риска.

## Prevalence of Parkinson's Disease in Moscow Region

R. R. Bogdanov, S. V. Kotov

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

**Study Objective:** To evaluate the prevalence of Parkinson's disease (PD) in Moscow Region (MR), a large Russian region; and to assess the relationship between PD prevalence and the environmental situation.

**Study Design:** This was an evaluation of PD prevalence in MR based on the number of patients' repeated visits to healthcare facilities.

**Materials and Methods:** The authors examined 1,702 patients with extrapyramidal disorders, who had been referred by neurologists working in MR. Of these, 1,489 people had parkinsonism, including 1,168 people who had PD.

A correlation analysis was carried out to study PD's expected prevalence and certain parameters that characterize the environmental situation in MR. These environmental data were provided by the Federal State Budget-Funded Institution Central Office of Hydrometeorology and Environmental Monitoring.

**Study Results:** The average expected PD prevalence in MR was  $93.3 \pm 44.6$  cases per 100,000 people; cases were unevenly distributed among different districts. The study showed a correlation between PD prevalence and the following: the total amount of air pollutants, amounts of carbon oxide and nitrogen oxides, and the standard index that reflects which pollutants and by how much they exceed the maximum permissible content. Additionally, a direct correlation was found between PD prevalence and release of pesticides into the soil in rural areas in 1995 and 1996.

**Conclusion:** PD prevalence is unevenly distributed in MR. Further, more detailed studies are required to find a direct correlation between PD prevalence and environmental parameters in MR.

**Keywords:** Parkinson's disease, prevalence of Parkinson's disease, risk factors.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно обусловленное дегенерацией дофаминергических нигростриарных нейронов, которое на гистохимическом уровне проявляется патологическим накоплением белка альфа-синуклеина (в виде телец Леви), а клинически характеризуется двигательными нарушениями и спектром немоторных расстройств [1, 4].

Клинический дебют БП в виде двигательных нарушений обычно наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста, средний возраст дебюта двигательных расстройств при БП, по опубликованным данным различных исследователей, составляет  $55 \pm 10$  лет [4, 8]. Увеличение числа жителей старших возрастных групп, наблюдаемое во многих странах мира, создает предпосылки для учащения выявления БП, которая относится к числу наиболее частых нейродегенеративных заболеваний [5, 12].

По данным различных исследований, распространенность БП в мире (без учета Российской Федерации) составляет от 120 до 180 случаев на 100 000 населения [5, 10]. Заболеваемость БП колеблется от 5 до 25 случаев на 100 000 населения в год [5]. Распространенность БП в Российской Федерации, принимая во внимание данные различных авторов, находится в достаточно широком диапазоне значений: от 54,8 до 139,9 на 100 000 населения [3, 5]. При этом более низкие уровни были получены в исследованиях, основанных на вторичной обращаемости пациентов в специализированные кабинеты по лечению экстрапирамидных расстройств. В связи с необходимостью серьезных затрат ресурсов сплошные исследования по изучению распространенности БП в Российской Федерации единичны. В частности, в Солнечногорском районе Московской области (2003 г.) и в Нижнем Новгороде (2010 г.) этот показатель составил 139,9 и 129,0 случая на 100 000 населения соответ-

**Богданов Ринат Равилевич** — профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского, д. м. н., доцент. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. E-mail: moniki-nevrol@mail.ru

**Котов Сергей Викторович** — д. м. н., профессор, руководитель отделения неврологии ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. E-mail: moniki-nevrol@mail.ru

ственно [5]. Таким образом, примерная численность пациентов с БП в нашей стране с учетом половозрастной структуры населения составляет около 210 тысяч, при этом ежегодно заболевание возникает у 20 тысяч человек, около 50 тысяч больных не попадают в поле зрения врачей [3, 5].

Для уточнения информации о распространенности БП требуются дальнейшие эпидемиологические исследования в различных регионах Российской Федерации. Согласно данным исследований, заболеваемость БП у мужчин выше, чем у женщин, при этом соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 1,5 [13]. Однако, вероятно, в разных возрастных группах это соотношение различается. В частности, в сплошном исследовании, проведенном в Солнечногорском районе Московской области, в группе пациентов до 65 лет не было выявлено различия в заболеваемости между мужчинами и женщинами, в то же время после 65 лет мужская заболеваемость более чем в 2 раза превышала женскую [5]. Уровень смертности пациентов с БП в 1,6–2,5 раза выше, чем в популяции того же возраста. В частности, показано, что продолжительность жизни мужчин и женщин с БП меньше в среднем на 3,4 и 5,3 года соответственно [11]. Благодаря введению в клиническую практику в 60-х годах прошлого века дофаминергических средств продолжительность жизни пациентов от начала заболевания увеличилась в среднем на 5 лет и при дебюте БП в 60–65 лет составила около 20 лет [5, 9]. В настоящее время в мире, исходя из усредненных показателей распространенности, около 4,6–5 млн человек страдают БП [14]. В связи с увеличением числа лиц старших возрастных групп при относительно стабильной заболеваемости отмечается тенденция к росту распространенности БП [5]. Предполагается, что к 2030 г. количество пациентов с БП в мире удвоится и составит около 9 млн человек [12].

Учитывая отсутствие единых представлений об этиологии БП, актуальной задачей является поиск возможных факторов риска развития и прогрессирования заболевания, в том числе среди экологических факторов окружающей среды. Экологическая ситуация в Московской области является одной из самых сложных в Российской Федерации. Это обусловлено развитой промышленностью (тяжелой, машиностроительной, горнодобывающей, химической), большим числом предприятий топливно-энергетического комплекса, а также большим количеством автотранспорта. Выраженность загрязнения окружающей среды неравномерна по территории области, и представляет интерес выявление возможной связи распространенности БП с экологической обстановкой в районах Московской области.

**Цель исследования** — изучение распространенности БП в Московской области и оценка ее связи с экологической ситуацией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Распространенность БП в Московской области изучалась на основе вторичной обращаемости в специализированный кабинет экстрапирамидных расстройств при кафедре неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» по направлению неврологов Московской области. Были обследованы 1702 пациента с экстрапирамидными расстройствами, из них 1489 человек с синдромом паркинсонизма, в том числе 1168 — с БП. С учетом результатов ранее проведенного сплошного исследования в Солнечногорском районе Московской области по вторичной обращаемости была рас-

считана ожидаемая распространенность БП по районам Московской области. Далее выполняли корреляционный анализ ожидаемой распространенности БП и показателей, характеризующих экологическую ситуацию в Московской области.

Оценку экологической ситуации в Московской области проводили на основании данных ФГБУ «Центральное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» [2]. Для статистического анализа применяли программный пакет Statistica 6.0, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре обследованной группы пациентов, направленных на консультацию в кабинет экстрапирамидных заболеваний с направительным диагнозом экстрапирамидного расстройства ( $n = 1702$ ), большинство составили больные с синдромом паркинсонизма ( $n = 1489$ ; 87,5%).

В структуре вторичной обращаемости доминировала БП (78,4%), вторым по частоте был паркинсонизм при цереброваскулярных заболеваниях (15,0%), далее следовала группа нейродегенеративных заболеваний с синдромом паркинсонизма: мультисистемная атрофия (2,0%), деменция с тельцами Леви (1,3%), прогрессирующий надъядерный паралич (1,0%) (табл. 1).

Другие нозологические формы составляли менее 1%, к ним относились ювенильный паркинсонизм, кортикобазальная дегенерация и ряд расстройств из группы вторичного паркинсонизма: лекарственный, посттравматический, токсический, постинфекционный паркинсонизм и паркинсонизм на фоне смешанной гидроцефалии (см. табл. 1).

Возрастная и половая характеристика обследованной группы пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хён — Яра представлена в таблице 2. Как видно из этой таблицы, в структуре популяции по вторичной обращаемости доминировали пациенты со 2-й и 3-й стадиями БП, которые составили 44,2% и 33,6% соответственно. Среди обследо-

Таблица 1

### Нозологическая структура синдрома паркинсонизма в обследованной популяции

Нозологические формы	N ( $\Sigma = 1489$ )	Доля, %
Идиопатический паркинсонизм		
Болезнь Паркинсона	1168	78,4
Ювенильный паркинсонизм	3	0,2
Паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях		
Мультисистемная атрофия	30	2,0
Деменция с тельцами Леви	20	1,3
Прогрессирующий надъядерный паралич	15	1,0
Кортикобазальная дегенерация	2	0,1
Вторичный паркинсонизм		
Лекарственный паркинсонизм	14	0,9
Сосудистый паркинсонизм	223	15,0
Смешанная гидроцефалия	8	0,5
Токсический паркинсонизм	4	0,3
Посттравматический паркинсонизм	1	0,1
Постинфекционный паркинсонизм	1	0,1

Половой состав и средний возраст пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от стадии по шкале Хён — Яра

Стадии по шкале Хён — Яра	Пациенты с болезнью Паркинсона						средний возраст, лет*
	общая численность		мужчины		женщины		
	п	%	п	%	п	%	
Стадия 1	202	17,3	85	42,1	117	57,9	60,0 ± 0,8
Стадия 2	516	44,2	230	44,6	286	55,4	65,2 ± 0,5
Стадия 3	393	33,6	154	39,2	239	60,8	68,3 ± 0,5
Стадия 4	55	4,7	32	58,2	23	41,8	68,7 ± 1,1
Стадия 5	2	0,2	0	0,0	2	100,0	75,5 ± 2,5
<b>Всего</b>	<b>1168</b>	<b>100,0</b>	<b>501</b>	<b>42,9</b>	<b>667</b>	<b>57,1</b>	<b>64,5 ± 0,3</b>

\* Данные представлены в виде  $M \pm SE$ , где  $M$  — среднее значение, а  $SE$  — стандартное отклонение.

ванных преобладали женщины (относительная доля женщин — 57,1%, мужчин — 42,9%). Средний возраст пациентов составил  $64,5 \pm 0,3$  года, с ростом степени тяжести БП отмечалось его увеличение.

В обследованной популяции по вторичной обращаемости доминировали пациенты 50–80 лет, при этом только до 50 лет (возрастная группа 40–49 лет) мужчин было больше, чем женщин (59,4% и 40,6% соответственно). В более старших возрастных группах женщины начинали доминировать, что в целом соответствует гендерному распределению населения после 50 лет с преобладанием женщин в структуре популяции (табл. 3).

По вторичной обращаемости изучалась распространенность БП в крупном регионе Российской Федерации — Московской области. Согласно современному административно-территориальному делению, Московская область подразделяется на 36 районов, 31 город областного подчинения и 5 закрытых административно-территориальных образований [6]. По данным Росстата, численность населения Московской области составляет 7 048 084 человека, площадь — 44 379 км<sup>2</sup>, плотность населения — 158,82 чел./км<sup>2</sup>. В структуре населения доминируют городские жители (80,5%) [7].

Полученная распространенность БП по районам Московской области представлена в таблице 4. Из нее видно, что ожидаемая распространенность БП в Московской области носит неравномерный характер. Средняя ожидаемая распространенность БП по районам составила  $93,3 \pm 44,6$  на 100 000 населения.

Дополнительно был проведен корреляционный анализ ожидаемой распространенности БП и экологических показателей в районах Московской области [2]. Ожидаемая распространенность БП статистически значимо коррелировала со стандартным индексом, характеризующим максимальные концентрации выбросов, превышающих предельно допустимые концентрации (ПДК) ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ). Более информативным оказался анализ корреляций между распространенностью БП, учитывающей плотность населения, и экологическими параметрами. При этом максимальные корреляции распространенности БП наблюдались с суммарным выбросом загрязняющих веществ в атмосферу ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,0001$ ) и выбросом оксида углерода ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,0001$ ), статистически значимыми оказались также корреляции с интегральным загрязнением окружающей среды ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,0001$ ) и выбросом окислов азота ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, можно предположить, что чем больше плотность населения и больше загрязнение атмосферы продуктами сгорания, которые выделяются в первую очередь

Таблица 3

Распределение пациентов по возрастным группам с учетом пола

Возрастные группы, лет	Пациенты с болезнью Паркинсона					
	общая численность		мужчины		женщины	
	п	%	п	%	п	%
30–39	11	0,9	6	54,5	5	45,5
40–49	70	6,0	42	60,0	28	40,0
50–59	263	22,5	118	44,9	145	55,1
60–69	402	34,4	169	42,0	233	58,0
70–79	379	32,5	151	39,8	228	60,2
80–89	43	3,7	22	51,2	21	48,8
<b>Всего</b>	<b>1168</b>	<b>100,0</b>	<b>508</b>	<b>43,5</b>	<b>660</b>	<b>56,5</b>

промышленными предприятиями, предприятиями топливно-энергетического комплекса и автотранспортом, тем выше распространенность БП.

Отдельно проанализирована распространенность БП по вторичной обращаемости в сельской местности Московской области с учетом возможной ассоциации между внесением в почвы пестицидов и риском развития БП. При этом более информативным оказался корреляционный анализ, рассчитанный для распространенности БП с учетом плотности населения, который выявил статистически значимые корреляции с загрязнением окружающей среды оксидом углерода ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), суммарным выбросом загрязняющих веществ в атмосферу ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), а также с внесением пестицидов в почвы в 1995–1996 гг. ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, в сельской местности наблюдалась зависимость распространенности БП не только от загрязнения атмосферы продуктами сгорания (в первую очередь оксидом углерода), но и от внесения в почвы пестицидов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании вторичной обращаемости 1168 пациентов с БП при учете результатов сплошного исследования, проведенного ранее [5], впервые была рассчитана ожидаемая распространенность БП по районам Московской области, которая носила неравномерный характер. Средняя ожидаемая распространенность БП в Московской области составила  $93,3 \pm 44,6$  случая на 100 000 населения, что соответствует спектру распространенности БП с разбросом значений от 54,8 до 139,9 на 100 000 населения, полученных в других регионах РФ [3, 5].

Показатели распространенности болезни Паркинсона в муниципальных образованиях Московской области

Муниципальные образования	Распространенность болезни Паркинсона		
	по вторичной обращаемости, на 100 000 чел.	ожидаемая, на 100 000 чел.	с учетом плотности населения, на 100 000 чел./1000 км <sup>2</sup>
Волоколамский р-н	10,2	61,0	6,1
Воскресенский р-н	19,9	119,0	24,5
Дмитровский р-н	15,2	90,9	7,0
Егорьевский р-н	17,3	103,4	10,1
Зарайский р-н	9,6	57,4	9,9
Истринский р-н	25,9	154,8	20,4
Каширский р-н	13,0	77,7	20,1
Клинский р-н	6,2	37,1	3,1
Коломенский р-н	13,2	78,9	11,8
Красногорский р-н	16,5	98,6	73,1
Ленинский р-н	36,1	215,8	178,2
Лотошинский р-н	5,7	34,1	5,8
Луховицкий р-н	11,9	71,1	9,3
Люберецкий р-н	13,1	78,3	106,9
Можайский р-н	9,7	58,0	3,7
Мытищинский р-н	17,4	104,0	40,3
Наро-Фоминский р-н	26,9	160,8	17,4
Ногинский р-н	14,2	84,9	15,8
Одинцовский р-н	18,8	112,4	15,1
Озёрский р-н	25,2	150,7	45,8
Орехово-Зуевский р-н	9,5	56,8	5,2
Павлово-Посадский р-н	7,4	44,2	13,1
Подольский р-н	29,3	175,2	104,3
Пушкинский р-н	12,1	72,3	21,2
Раменский р-н	16,0	95,7	11,4
Рузский р-н	11,2	67,0	7,1
Сергиево-Посадский р-н	17,4	104,0	8,6
Серебряно-Прудский р-н	15,5	92,7	17,7
Серпуховский р-н	14,1	84,3	13,9
Солнечногорский р-н	23,4	139,9	21,5
Ступинский р-н	11,8	70,5	6,9
Талдомский р-н	12,3	73,5	8,6
Чеховский р-н	9,9	59,2	11,4
Шатурский р-н	3,2	19,1	1,2
Шаховской р-н	3,9	23,3	3,2
Щёлковский р-н	18,5	110,6	26,2
Балашиха, гор. округ	16,9	101,0	81,9
Домодедово, гор. округ	31,5	188,3	38,6
Химки, гор. округ	18,7	111,8	162,7

Сопоставление распространенности БП, учитывающей плотность населения, с экологическими параметрами, определенными в Московской области [2], показало значимые корреляции с суммарным выбросом загрязняющих веществ в атмосферу и выбросом оксида углерода, а также с интегральным показателем загрязнения окружающей среды и выбросом окислов азота. Ожидаемая распространенность БП статистически значимо коррелировала со стандартным индексом, характеризующим максимальные концентрации

выбросов, превышающих ПДК. Эти данные позволили предположить связь высокой плотности населения, высокой степени загрязнения атмосферы, особенно с ее периодическим разовым интенсивным загрязнением продуктами сгорания, которые выделяются промышленными предприятиями, предприятиями топливно-энергетического комплекса и автотранспортом, с большей распространенностью БП.

Кроме того, получена прямая статистически значимая связь между распространенностью БП и зонами внесения пестицидов




в почвы Московской области в 1995–1996 гг. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа 19 проведенных в Северной Америке, Европе и Азии эпидемиологических исследований, в которых была отмечена ассоциация между применением пестицидов и повышенным риском развития БП [5, 15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность болезни Паркинсона (БП) в Московской области носит неравномерный характер. Обнаружено, что

высокая степень загрязнения атмосферы, в том числе с разовыми интенсивными выбросами вредных веществ, в районах с высокой плотностью населения, а также проживание в местности, где активно вносились в почву пестициды, можно отнести к возможным экологическим факторам риска развития БП. Эти данные требуют дальнейших исследований, в том числе в других регионах Российской Федерации, с целью дальнейшего изучения факторов риска, а также их участия в патогенезе заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Р. Р., Мананникова Е. И., Котов С. В., Богданов А. Р. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2013. № 5 (83). С. 24–28.
2. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона. М.: Центральное УГМС, 2012. 48 с.
3. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиология болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. № 113 (12). С. 81–88.
4. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 352 с.
5. Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Докадина Л. В. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона // Неврол. журн. 2005. № 5. С. 41–49.
6. О внесении изменений в Учетные данные административно-территориальных и территориальных единиц Московской области: постановление Губернатора Московской области от 13.05.2011 № 41-ПГ. Проект расширения Москвы, 2012. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=MOB;n=134327> (дата обращения — 10.12.2015).
7. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2013 года. М.: Росстат, 2013. 528 с.
8. Alves G., Forsaa E. B., Pedersen K. F., Dreetz Gjerstad M. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // J. Neurol. 2008. Vol. 255. Suppl. 5. P. S18–32.
9. D'Amelio M., Ragonese P., Morgante L., Reggιο A. et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study // J. Neurol. 2006. Vol. 253. N 1. P. 33–37.
10. De Lau L. M., Breteler M. M. Epidemiology of Parkinson's disease // Lancet Neurol. 2006. Vol. 5. N 6. P. 525–535.
11. Diem-Zangerl A., Seppi K., Wenning G. K., Trinka E. et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study // Mov. Disord. 2009. Vol. 24. N 6. P. 819–825.
12. Dorsey E. R., Constantinescu R., Thompson J. P., Biglan K. M. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // Neurology. 2007. Vol. 68. N 5. P. 384–386.
13. Haaxma C. A., Bloem B. R., Borm G. F., Oyen W. J. et al. Gender differences in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. Vol. 78. N 8. P. 819–824.
14. Nussbaum R. L., Ellis C. E. Alzheimer's disease and Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N 14. P. 1356–1364.
15. Van der Mark M., Brouwer M., Kromhout H., Nijssen P. et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results // Environ. Health Perspect. 2012. Vol. 120. N 3. P. 340–347. 

Библиографическая ссылка:

Богданов Р. Р., Котов С. В. Распространенность болезни Паркинсона в Московской области // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 5–9.

# Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона

А. Н. Боголепова, Е. А. Коваленко

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Цель обзора:** показать возможности применения идебенона в терапии астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

**Основные положения.** В числе первых симптомов ХИГМ развивается астения, которая часто сочетается с тревожно-депрессивными расстройствами. Другим распространенным клиническим проявлением являются когнитивные расстройства. Развитие ишемически-гипоксического повреждения клетки связано с нарушением митохондриальной функции и снижением активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи. Одной из причин таких нарушений может быть дефицит коэнзима Q10. Синтетическое производное коэнзима Q10 идебенон обладает мощным антиоксидантным действием, нормализует обмен серотонина, дофамина и ацетилхолина в головном мозге. Идебенон эффективен в отношении астенических, когнитивных и эмоциональных нарушений при ХИГМ, хорошо переносится и не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

**Заключение.** Применение идебенона в патогенетической терапии астенических и когнитивных расстройств у больных с цереброваскулярной патологией обоснованно и целесообразно.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, астения, когнитивные нарушения, идебенон.

## Treating Asthenia and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Cerebral Ischemia: Idebenone's Potential

A. N. Bogolepova, E. A. Kovalenko

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To describe the uses of Idebenone to treat asthenia and cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

**Key Points:** Early symptoms of CCI include asthenia that is frequently associated with anxiety and depressive disorders. Cognitive disorders are another frequent clinical manifestation. Ischemic/hypoxic cell injury is related to perturbations in mitochondrial function and decreased mitochondrial respiratory chain enzymatic activities. One possible cause of such abnormalities might be a deficiency of coenzyme Q10. Idebenone, a synthetic derivative of coenzyme Q10, is a potent antioxidant. It also normalizes the brain metabolism of serotonin, dopamine and acetylcholine. Idebenone is effective in treating asthenia and cognitive and emotional disorders associated with CCI. It is well tolerated and does not interact with other medications.

**Conclusion:** Using Idebenone as part of a pathogenesis-oriented therapy to treat asthenia and cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases can be considered well-proven and beneficial.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, asthenia, cognitive impairment, Idebenone.

Наиболее распространенной сосудистой церебральной патологией в настоящее время является хроническая ишемия головного мозга. Увеличение частоты встречаемости этого заболевания связано с неуклонным ростом числа сосудистых факторов риска и постарением населения.

По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. мировое население в возрасте старше 60 лет составит 2 млрд человек [6]. При большей продолжительности жизни люди смогут посвятить дополнительные годы образованию, карьерному росту, удовлетворению своей давней страсти и т. д., но продление жизненной активности возможно только при сохранении здоровья [6]. В этой связи очень важны профилактика и терапия ранних стадий цереброваскулярной недостаточности.

Цереброваскулярная патология может развиваться хронически — как медленно нарастающая недостаточность мозгового кровообращения с постепенным прогрессированием симптоматики. Хроническая цереброваскулярная недостаточность определяется как многоочаговое нарушение функций головного мозга, имеющее прогрессирующее течение и формирующееся на фоне сосудистых факторов риска, которые изменяют мозговое кровообращение и при-

водят к биохимическим и нейромедиаторным нарушениям [7]. Другим вариантом заболевания является развитие острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе повторных.

**Патогенез.** Базовые патогенетические процессы, лежащие в основе острой и хронической цереброваскулярной недостаточности, идентичны, принципиальным различием является лишь темп развития ишемически-гипоксического повреждения. Оно возникает у больных с длительно существующими сосудистыми факторами риска, приводящими к повреждению сосудов головного мозга. Изменения в сосудистой стенке, дисфункция эндотелия, стенозы, недостаточность коллатерального кровотока, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и ряд других изменений являются причинами недостаточного кровоснабжения. У больных происходит снижение нейрональной пластичности и функционального резерва мозга, что делает нейроны более чувствительными к повреждающим факторам. На начальных этапах недостаточность кровотока компенсируется, однако в дальнейшем компенсаторные механизмы истощаются и развиваются функциональные, а затем и необратимые

**Боголепова Анна Николаевна** — профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, д. м. н., профессор. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: annabogolepova@yandex.ru

**Коваленко Екатерина Андреевна** — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: annabogolepova@yandex.ru

диффузные морфологические изменения мозга, которые являются предпосылкой к формированию инсульта.

**Клиническая картина.** На начальных этапах хронической цереброваскулярной недостаточности преобладают субъективные жалобы на эмоциональные расстройства, легкое снижение памяти, умственной работоспособности, диффузные головные боли, расстройства сна. Отмечаются рассеянные очаговые неврологические симптомы, выделить четкий клинический неврологический синдром не представляется возможным.

Развитие астенического синдрома может быть одним из первых проявлений сосудистого поражения, вследствие чего этот синдром иногда называют его визитной карточкой. Исследование начальных стадий хронической ишемии головного мозга выявило астенический синдром у 75% таких больных с преобладанием физической утомляемости (85%) над умственной (65%) [14].

Выраженность астенических расстройств может варьировать от легкой утомляемости, раздражительности, нарушений сна до тяжелых нарушений, приводящих к ограничению функционирования пациента [16]. При этом четкой связи между степенью выраженности астенического синдрома и возрастом больного не прослеживается, что свидетельствует в пользу того, что ведущую роль в формировании его клинической картины играет сосудистое поражение головного мозга.

Одними из первых жалоб у пациентов с астенией являются общая слабость и утомляемость. В отличие от физиологической утомляемости, астеническое состояние развивается постепенно, вне четкой связи с необходимостью мобилизации организма и не купируется отдыхом и сном. Среди других проявлений астении надо отметить эмоциональную лабильность, нарушения сна и вегетативные расстройства. Для пациентов с цереброваскулярной патологией характерны быстрая истощаемость во время умственной работы, снижение энергии и мотивации. Больных с астеническим синдромом, возникшим на фоне сосудистой патологии головного мозга, часто беспокоят головные боли (преимущественно головные боли напряжения) и головокружение [11]. При этом астенические проявления имеют характерное волнообразное течение.

Наряду с тем, что астения представляет часто встречающуюся патологию у неврологических больных, распространенность органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства очень высока у пожилых лиц, в частности, в популяции жителей Москвы в возрасте старше 60 лет она составляет 24,4% [12]. Сочетание пожилого возраста и цереброваскулярной патологии неизбежно приводит к увеличению частоты астенических нарушений.

По мере утяжеления хронической цереброваскулярной недостаточности выявляемая неврологическая симптоматика позволяет установить ведущий клинический синдром. Отмечается значительное нарастание выраженности как субъективных, так и объективных нарушений. По данным нейровизуализации возможно выявление лейкоареоза, лакунарных инфарктов, атрофических изменений, в случае перенесенных инсультов у больного могут визуализироваться территориальные инфаркты — одиночные или множественные.

Дальнейшее утяжеление сосудистого процесса приводит к появлению новых неврологических симптомов, которые формируют уже несколько синдромов, а ранее существовавшие симптомы становятся еще более значимыми. На этой стадии астенические проявления диагностируются у подавляющего большинства пациентов [1].

Астенические симптомы часто возникают в рамках распространенного поражения эмоциональной сферы — сосудистой депрессии. По нашим данным, частота депрессивных проявлений может превышать 70% [2]. Понятие сосудистой депрессии включает в себя развитие аффективных расстройств у больных пожилого возраста с отсутствием семейного анамнеза психических заболеваний и хронической недостаточностью мозгового кровообращения [27].

Возникновение депрессивного расстройства приводит к развитию более значимых когнитивных нарушений. Сосудистая депрессия, по наблюдениям разных авторов, в 2–5 раз увеличивает риск развития сосудистой деменции [20, 21].

По нашим данным, наличие эмоциональных нарушений коррелирует с тяжестью неврологических расстройств при хронической ишемии [2]. Наличие более значимой цереброваскулярной патологии приводило к достоверному повышению риска развития депрессивного расстройства, который увеличивался по мере прогрессирования заболевания. У больных с депрессивными расстройствами отмечены более выраженные нарушения функциональной двигательной активности и снижение уровня мотивации к выздоровлению и реабилитации.

Среди жалоб больных с хронической ишемией мозга наиболее часто отмечались нервозность, тоска, трудности концентрации внимания, подавленность, чувства беспокойства, страха и одиночества, нарушения ночного сна, ощущение слабости, апатия [8]. Отличительной особенностью является преобладание в структуре тревожно-депрессивных расстройств соматовегетативных проявлений, что часто приводит к трудностям диагностики.

Другим клиническим проявлением цереброваскулярной патологии являются когнитивные расстройства различной степени выраженности. Они отмечаются практически у всех пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью и во многом определяют тяжесть функциональных нарушений. Существует даже мнение об облигатности наличия когнитивного дефицита у больных хронической ишемией. Однако, по нашим наблюдениям, на начальных этапах цереброваскулярной недостаточности клинические проявления могут дебютировать с других расстройств [9]. Сочетание астенических нарушений с когнитивными приводит к усилению последних. Когнитивные нарушения, проявляющиеся снижением памяти, нарушением концентрации внимания и усвоения новой информации, являются характерными признаками неспецифического астенического синдрома [4].

Когнитивный дефицит при хронической ишемии развивается по лобно-подкорковому типу. Клиническая картина когнитивных нарушений характеризуется нейродинамическими расстройствами, включающими снижение скорости протекания психических процессов, трудности концентрации внимания, замедленность, аспонтанность. Типичны нарушения исполнительных функций, персеверации, нарушаются адаптация и социальное поведение. На поздних стадиях может возникать кортикализация когнитивного дефицита с присоединением афатических, апрактических, агностических расстройств.

На начальных стадиях цереброваскулярной недостаточности клинические проявления носят функциональный характер и являются обратимыми. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, нарушения приобретают стойкий необратимый характер, возникают диффузные морфологические изменения мозга.

Это подчеркивает необходимость проведения этиопатогенетической терапии на как можно более ранних этапах заболевания для предотвращения дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

**Лечение.** Поскольку в основе ишемически-гипоксического повреждения клетки лежит прежде всего митохондриальная дисфункция, это нарушение должно быть одной из целей терапии.

Понятие митохондриальной дисфункции включает в себя прежде всего снижение активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к последующим функционально-метаболическим нарушениям, в первую очередь со стороны наиболее энергоемких тканей и систем, таких как нервная. Недостаточность энергетических субстратов влечет за собой нарушение синтеза и высвобождения нейромедиаторов, которое становится основой для развития различных неврологических проявлений, прежде всего астенических, эмоциональных и когнитивных.

Одной из причин подобных нарушений может быть дефицит коэнзима Q10, который возникает в результате старения и целого ряда заболеваний (сосудистых, нейродегенеративных и т. д.). У больных с цереброваскулярной патологией при наличии гиперхолестеринемии часто применяются статины, которые подавляют эндогенный синтез Q10.

Коэнзим Q10 является одним из незаменимых факторов, принимающих участие в синтезе АТФ. Он находится в основном во внутренней мембране митохондрий и участвует в переносе электронов по дыхательной цепи. В случае недостатка коэнзима Q10 для транспорта электронов возникают условия для образования активных форм кислорода.

Поскольку нейроны — это самые энергоемкие клетки организма, в мозге метаболический дефицит проявляется в первую очередь. Даже небольшое уменьшение содержания АТФ приводит к замедлению процессов мышления и запоминания, снижению работоспособности и концентрации внимания, появлению общей слабости и т. д. Могут активироваться процессы окислительного стресса, которым нервная ткань очень подвержена вследствие высокой интенсивности окислительного метаболизма мозга (утилизирующего до 50% всего потребляемого кислорода); высокого содержания липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых служат субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ); высокого уровня аскорбата, являющегося прооксидантом в неферментативных процессах ПОЛ, и низкой активности ферментативных антиоксидантных систем.

Коэнзим Q10 — один из мощнейших антиоксидантов. Помимо внутриклеточного действия, он может обеспечивать антиоксидантную защиту любого компонента, присутствующего в биологических жидкостях организма, который подвергается окислительному повреждению. В частности, хиноны могут функционировать в крови, предотвращая окисление ЛПНП, свободнорадикальное повреждение при участии нейтрофилов при воспалительных заболеваниях и окислительное повреждение при участии эндотелиальных клеток, обусловленное ишемией-реперфузией [19].

Недостаточность коэнзима Q10 делает целесообразным его применение при профилактике и лечении целого ряда заболеваний. Однако использование природного коэнзима Q10 имеет ряд ограничений, так как его молекула отличается большим размером, а наличие высокой гидрофобности затрудняет ее прохождение через мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, при некоторых условиях вместо антиоксидантного эффекта могут

проявляться прооксидантные свойства соединения [17]. Это послужило основанием для создания его синтетических производных, одним из которых является идебенон (Нобен). Это лекарственное средство имеет ряд преимуществ перед природным аналогом: существенно меньше размеры молекулы и менее разветвленную боковую цепь, меньшую гидрофобность и большую антиоксидантную активность.

Применение идебенона приводит к активации дыхательной цепи митохондрий, оказывает антиоксидантное действие. Идебенон относится к стимуляторам фактора роста нервов, который во многом определяет процессы нейропластичности. Экспериментально показано, что он нормализует уровни серотонина, дофамина и ацетилхолина в головном мозге, обладает антиапоптотической активностью [10].

Мощная антиоксидантная активность послужила основанием для применения идебенона у пациентов с гипоксическими поражениями. При экспериментальных ишемических поражениях мозга он улучшал память и способность к обучению у животных [30].

Благодаря универсальному механизму действия идебенон оказывает позитивное влияние на церебральный кровоток за счет расширения артериол и венул и дезагрегантного действия, что также имеет огромное значение у больных с цереброваскулярной патологией [26].

Эффективность идебенона продемонстрирована во многих клинических исследованиях [3, 15, 18, 22]. Одним из важнейших клинических эффектов его является антиастеническое действие, основанное на активации образования АТФ, повышении утилизации глюкозы в нервной ткани и снижении вероятности возникновения лактатацидоза. Идебенон проявляет высокую терапевтическую эффективность при лечении астенических нарушений, обусловленных органическим поражением головного мозга. При этом показано, что у больных с поражением ЦНС на фоне гипертонической болезни и атеросклероза применение идебенона имеет большую эффективность, чем у пациентов с другой соматической патологией [15].

При лечении пациентов с постинсультной астенией на фоне терапии идебенонот отмечено статистически значимое уменьшение выраженности симптоматики. Регресс астении после 6 месяцев лечения был более существенным, чем после 3 месяцев, что может свидетельствовать в пользу кумуляции антиастенического действия идебенона. У этой группы пациентов статистически значимо уменьшалась также выраженность эмоциональных расстройств [3]. Названные эффекты приводили к достоверному повышению качества жизни больных, перенесших инсульт.

У больных с цереброваскулярной недостаточностью идебенон статистически значимо улучшал память, внимание, снижал выраженность поведенческих расстройств уже через 1,5–2 месяца терапии [22].

Идебенон показал свою эффективность в лечении больных с тяжелыми когнитивными нарушениями, достигавшими степени деменции. При этом целесообразность его применения была отмечена и при сосудистом поражении, и при болезни Альцгеймера [18, 29]. В то же время следует добавить, что положительный эффект при болезни Альцгеймера был менее выраженным и отмечался в более поздние сроки, чем при сосудистой деменции [25].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, у 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией на фоне применения идебенона происходило статистически значи-

мое улучшение в когнитивной сфере, а также уменьшалась выраженность поведенческих расстройств [23].

Данные о позитивном влиянии лекарственного средства на когнитивную сферу обобщены и подтверждены в систематическом обзоре Агентства по исследованиям медицинской помощи и качества жизни США (Agency for Healthcare Research and Quality, US) и Центра доказательной медицинской практики университета Макмастера в Канаде [28].

В некоторых работах отмечены нормализация настроения у больных с когнитивными нарушениями и цереброваскулярной патологией [5], противотревожный эффект идебенона [24]. При его применении у лиц пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией помимо улучшения состояния когнитивных функций наблю-

дось уменьшение выраженности тревожных и депрессивных расстройств [13].

Надо особо отметить безопасность и хорошую переносимость идебенона у всех категорий больных. Очень важным аспектом его использования является отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами, благодаря чему возможна комплексная терапия, применяемая при цереброваскулярной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Применение идебенона (Нобена) в патогенетической терапии астенических и когнитивных расстройств у больных с цереброваскулярной патологией является обоснованным и целесообразным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов О. В., Белякова А. В., Аранович И. Ю. Психоземotionalное состояние больных с хронической ишемией головного мозга // *Bull. Med. Internet Conf.* 2015. Vol. 5. Iss. 2. 64 p.
2. Боголепова А. Н., Смирнова М. Ю. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2014. Т. 114. № 8. С. 108–109.
3. Бойко А. Н., Лебедева А. В., Щукин И. А., Солдатов М. А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013. Т. 113. № 11. С. 27–33.
4. Вельтищев Д. Ю., Ковалевская К. Б. Когнитивные нарушения при соматогенной астении: эффективность Ладастена // *Consilium Medicum.* 2009. Т. 11. № 2. С. 84–88.
5. Воронкова К. В., Мелешков М. Н. Применение Нобена (идебенона) в терапии деменции и нарушений памяти, не достигших степени деменции // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2008. Т. 108. № 4. С. 27–32.
6. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2015. 34 с. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186468/3/WHO\\_FWC\\_AIC\\_15.01\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186468/3/WHO_FWC_AIC_15.01_rus.pdf?ua=1) (дата обращения — 01.04.2016).
7. Гусев Е. И. Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь. М.: изд-во РГМУ, 1992. 35 с.
8. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 25 с.
9. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 26 с.
10. Дамулин И. В. Применение идебенона (Нобена) в неврологической практике // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2006. Т. 106. № 11. С. 66–71.
11. Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В., Кашина Е. М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2012. № 1. С. 24–28.
12. Калын Я. Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 44 с.
13. Капустенская Ж. И., Шпрах В. В., Зайцева О. А. Аффективные и когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2010. № 2. С. 72–74.
14. Мокина Т. В., Антупенко Е. А., Густов А. В. Астенический синдром при хронической ишемии мозга // *Вестн. РУДН. Серия: Медицина.* 2009. № 1. С. 89–94.
15. Музыченко А. П., Краснолободцева Л. А., Лубсанова С. В. Клиническое действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2008. № 1. С. 15–17.

Библиографическая ссылка:

Боголепова А. Н., Коваленко Е. А. Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия.* 2016. № 4 (121). С. 10–13.

16. Подрезова Л. А., Маркина Т. Р., Сейку Ю. В. Психические нарушения у пожилых терапевтических больных // *Альманах клин. медицины.* 2014. № 35. С. 89–93.
17. Рачин А. П., Аверченкова А. А. Идебенон (Нобен) — от теории к практике // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011. Т. 111. № 5. С. 81–84.
18. Bergamasco B., Villardita C., Coppi R. Idebenone in the treatment of multi-infarct dementia: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992. Vol. 15. N 3. P. 271–278.
19. Geromet V., Darin N., Chrétien D., Bénit P. et al. Coenzyme Q(10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits // *Mol. Genet. Metab.* 2002. Vol. 77. N 1–2. P. 21–30.
20. Jorm A. F. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 35. N 6. P. 776–781.
21. Lenoir H., Dufouil C., Auriacombe S., Lacombe J. M. et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study // *J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol. 26. N 1. P. 27–38.
22. Lingetti M., Porfido F. A., Ciarimboli M., Oliviero U. et al. Evaluation of the clinical efficacy of idebenone in patients affected by chronic cerebrovascular disorders // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992. Vol. 15. N 3. P. 225–237.
23. Marigliano V., Abate G., Barbagallo-Sangiorgi G., Bartorelli L. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992. Vol. 15. N 3. P. 239–248.
24. Nakano T., Miyasaka M., Mori K., Ohtaka T. et al. Effects of idebenone on electroencephalograms of patients with cerebrovascular disorders // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1989. Vol. 8. N 3. P. 355–366.
25. Nappi G., Bono G., Merlo P., Denaro A. et al. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992. Vol. 15. N 3. P. 261–269.
26. Suno M., Terashita Z., Nagaoka A. Inhibition of platelet aggregation by idebenone and the mechanism of the inhibition // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1989. Vol. 8. N 3. P. 313–321.
27. Thuile J., Even C., Guelfi J. D. Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review // *Encephale.* 2007. Vol. 33. N 1. P. 39–48.
28. Trujillo-Martín M. M., Serrano-Aguilar P., Montón-Alvarez F., Carrillo-Fuero R. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review // *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24. N 8. P. 1111–1124.
29. Weyer G., Babej-Dölle R. M., Hadler D., Hofmann S. et al. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease // *Neuropsychobiology.* 1997. Vol. 36. N 2. P. 73–82.
30. Yamada K., Tanaka T., Han D., Senzaki K. et al. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo // *Eur. J. Neurosci.* 1999. Vol. 11. N 1. P. 83–90. 

# Когнитивные нарушения и метаболический синдром

В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, Д. О. Громова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Цель обзора:** проанализировать роль метаболического синдрома (МС) в формировании когнитивных нарушений (КН).

**Основные положения.** КН — распространенный неврологический симптом, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. К факторам риска их развития относятся часто встречаемые сосудистые и обменные заболевания: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена. Риск особенно велик при сочетании указанных признаков, известном как МС. Наличие МС повышает вероятность развития как сосудистых, так и дегенеративных заболеваний головного мозга с клиникой КН.

При лечении КН на фоне МС необходимо воздействовать на основные причины возникновения МС (такие как инсулинорезистентность и избыточный вес) и на патогенетические механизмы вторичного церебрального поражения. В лечении сосудистых и нейродегенеративных КН, не достигающих стадии деменции, хорошо зарекомендовали себя нейрометаболические и антиоксидантные препараты, в частности холина альфосцерат и этилметилгидроксипиридина сукцинат.

**Заключение.** МС ассоциирован с повышенным риском развития КН вследствие как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения мозга.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, метаболический синдром, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

## Cognitive Impairment and Metabolic Syndrome

V. V. Zakharov, N. V. Vakhnina, D. O. Gromova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Objective of the Review:** To analyze the role of metabolic syndrome in the development of cognitive impairment (CI).

**Key Points:** Cognitive impairment is a common neurological symptom, especially in old and senile patients. Risk factors for CI include such common vascular and metabolic disorders as hypertension, hyperlipidemia, abdominal obesity, and impaired glucose metabolism. A combination of these disorders, known as metabolic syndrome, is associated with an extremely high risk of CI. Metabolic syndrome increases the likelihood of both vascular and degenerative brain pathologies associated with CI.

In patients with CI and metabolic syndrome, treatment should be targeted at the main causes of metabolic syndrome (such as insulin resistance and excess weight) and at pathogenic mechanisms underlying secondary cerebral injury. Effective therapeutic options for patients with non-dementia CI caused by vascular or neurodegenerative disorders include neurometabolic stimulants and antioxidants, such as choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate.

**Conclusion:** Metabolic syndrome is associated with an increased risk of cognitive impairment caused by either vascular or neurodegenerative cerebral disorders.

**Keywords:** cognitive impairment, metabolic syndrome, insulin resistance, endothelial dysfunction.

Нарушение высших мозговых функций представляет собой одно из наиболее распространенных церебральных расстройств, которое очень часто встречается в практике как неврологов, так и других специалистов. Очевидно, что в первую очередь когнитивным расстройствам подвержены лица пожилого и старческого возраста, однако патология со стороны высших мозговых функций может выявляться в любой возрастной группе. Крупные международные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что не менее 5% лиц старше 60 лет слабоумны [25, 34]. Еще у 11–20% пожилых лиц выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [23, 25]. Неисследованной остается распространенность так называемых субъективных когнитивных нарушений, когда есть жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, но пока еще нет объективного подтверждения интеллектуального снижения с помощью когнитивных тестов.

Среди лиц, активно обращающихся за медицинской помощью, представленность когнитивных нарушений существенно выше, чем в популяции в целом. В 2004–2005 гг. в России проводилось масштабное исследование распространенности когнитивных расстройств в амбулаторной неврологической

практике («ПРОМЕТЕЙ»). В программе участвовали 132 врача-невролога и более 3 тысяч пациентов из 33 городов 30 регионов Российской Федерации. У каждого пациента старше 65 лет, который впервые приходил на амбулаторный прием к неврологу, независимо от причины обращения проводилось короткое когнитивное тестирование (краткая шкала оценки психического статуса, тест рисования часов). Анализировались также жалобы когнитивного характера (забычивость, трудности концентрации и др.). В результате когнитивные нарушения были выявлены в 69% случаев, причем у 25% обследованных они достигали значительной выраженности. Помимо этого 14% пожилых пациентов предъявляли жалобы когнитивного характера, хотя формально имели нормальные результаты тестов (*рис.*) [7].

Учитывая высокую распространенность когнитивных нарушений, у неврологов и других специалистов должна присутствовать особая настороженность в отношении этого вида церебральных расстройств. Такая настороженность особенно актуальна при работе с пациентами пожилого возраста, а также при наличии других значимых факторов риска (*табл. 1*). Раннее выявление когнитивных нарушений (на стадии умеренных, легких или субъективных расстройств) делает возможным более раннее врачебное вмешательство.

**Вахнина Наталья Васильевна** — профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. м. н., доцент. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: zakharovator@gmail.com

**Громова Дарья Олеговна** — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: zakharovator@gmail.com

**Захаров Владимир Владимирович** — профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: zakharovator@gmail.com

Хотя на сегодняшний день не существует общепринятого протокола лечения когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции, применение на ранних стадиях комплексного подхода, включающего фармакотерапию и немедикаментозные методы, может способствовать уменьшению выраженности имеющихся расстройств и профилактике слабоумия.

**Факторы риска когнитивных нарушений.** Для оптимизации ранней диагностики, первичной и вторичной профилактики когнитивных нарушений большое значение имеет знание факторов риска их развития. Как видно из *таблицы 1*, важное место среди изменяемых факторов риска недостаточности высших мозговых функций занимают сосудистые заболевания и сахарный диабет. При этом в настоящее время доказана статистически значимая связь артериальной гипертензии, гиперлипидемии, абдоминального ожирения и сахарного диабета не только с сосудистыми когнитивными нарушениями, но и с риском развития болезни Альцгеймера (БА) [28, 29].

Увеличение риска развития БА на фоне артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета объясняется следующим образом. Как известно, БА представляет собой медленно развивающийся дегенеративный процесс. Долгие годы, несмотря на морфологические изменения в головном мозге, пациент остается клинически здоровым, и лишь на последних стадиях патологического процесса развиваются умеренные когнитивные нарушения, а затем и деменция. Однако, как свидетельствует Nun Study, наличие хотя бы одного-двух лакунарных инфарктов в области базальных ганглиев может значительно ускорить клиническую манифестацию латентного дегенеративного процесса [38]. Причиной лакунарных инфарктов является поражение сосудов небольшого калибра (микроангиопатия), а в качестве основных причин микроангиопатии фигурируют артериальная гипертензия и сахарный диабет.

В ряде крупных эпидемиологических исследований показана связь между сахарным диабетом и деменцией как сосудистого, так и дегенеративного характера. Наиболее известное из них — проспективное Роттердамское исследование, которое продолжалось 6 лет. В течение этого срока наблюдались 6370 пациентов в возрасте 55–99 лет с сахарным диабетом. Результаты свидетельствовали, что больные сахарным диабетом 2 типа имеют в 1,9 раза больший риск развития деменции, чем их сверстники, не страдающие диа-

бетом. При использовании в качестве терапии инсулина риск был больше в 4,3 раза [32]. Вероятно, это обуславливалось в первую очередь более тяжелым течением диабета, требовавшим инсулинотерапии. По нашим данным, сахарный диабет 2 типа в большинстве случаев сопровождается когнитивными нарушениями. При этом наличие или отсутствие сопутствующих сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза) влияет на риск развития когнитивных нарушений в небольшой степени. Так, у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и сосудистых факторов риска когнитивные расстройства присутствовали в 85% случаев, а при изолированном сахарном диабете — в 72% [15].

Не вызывает сомнений, что к факторам риска развития когнитивных расстройств относятся абдоминальное ожирение и гиперлипидемия. По данным скандинавских эпидемиологов, наличие каждого из указанных факторов у лиц среднего и пожилого возраста увеличивает риск развития деменции в 1,5–2 раза [28, 39]. Объяснением может быть повышение вероятности инфарктов мозга, развитие хронической церебральной ишемии, формирование инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. Известна роль холестерина в формировании сенильных бляшек при БА. Однако следует подчеркнуть, что нет прямой корреляции между содержанием холестерина в крови и в паренхиме головного мозга [35].

Согласно результатам многочисленных крупных независимых эпидемиологических исследований, увеличение систолического АД в среднем возрасте статистически значимо повышает риск развития когнитивных нарушений после 60 лет [37]. По данным Н. Н. Яхно и соавт., артериальная гипертензия в подавляющем большинстве случаев сопровождается когнитивным снижением, выраженность которого соответствует ее тяжести [21].

При наличии у пациента нескольких сосудистых заболеваний риск появления когнитивных расстройств увеличивается. Согласно данным Фрамингемского исследования, риск развития деменции наибольший у больных с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии, средний при изолированном сахарном диабете и наименьший при изолированной артериальной гипертензии [27]. Скандинавские эпидемиологи разработали специальную шкалу для оценки риска развития деменции в ближайшие 20 лет, которая представлена в *таблице 2* [29].

Рис. Распространенность когнитивных нарушений среди пожилых пациентов на приеме у невролога, % [7]



Таблица 1

**Факторы риска развития когнитивных расстройств в пожилом возрасте**

Некорректируемые	Корректируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пожилой возраст</li> <li>• генетическая отягощенность*</li> <li>• семейный анамнез по деменциям</li> <li>• черепно-мозговая травма в анамнезе</li> <li>• депрессия в молодом или среднем возрасте</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• артериальная гипертензия</li> <li>• гиперлипидемия</li> <li>• сахарный диабет</li> <li>• дефицит витамина В<sub>12</sub></li> <li>• абдоминальное ожирение</li> <li>• гипертгомоцистеинемия</li> <li>• низкий уровень физической активности</li> <li>• низкий уровень образования</li> <li>• низкий уровень умственной активности</li> </ul>

\* Ген, кодирующий белок — предшественник амилоида, пресенилин 1, пресенилин 2, АПОЕ4.

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание абдоминального ожирения с другими сосудистыми и/или дисметаболическими расстройствами (табл. 3). Это одно из наиболее часто встречаемых патологических состояний в общеклинической практике: по эпидемиологическим данным, его признаки отмечаются приблизительно у 40% лиц старше 50 лет [10]. МС является сильным фактором риска весьма серьезных осложнений, включая инфаркты миокарда и церебральные инсульты. Поэтому важными задачами врачей раз-

личных специальностей являются своевременная диагностика МС и корректное ведение пациентов с данным синдромом [10].

В настоящее время большинство экспертов считают, что в основе МС лежит снижение чувствительности периферических тканей, в первую очередь жировой, мышечной и печеночной, к инсулину (феномен инсулинорезистентности). Вероятно, имеется генетическая предрасположенность к развитию данного феномена, однако для ее реализации необходимо накопление избыточной массы жировой ткани. Как известно, жировая ткань относится к гормонально-активным: в липоцитах происходит синтез эстрогенов, провоспалительных тканевых медиаторов, фактора некроза опухолей. Указанные соединения способствуют развитию системной воспалительной реакции, а также блокируют периферические рецепторы к инсулину, усиливая генетически детерминированную инсулинорезистентность. Для ее преодоления поджелудочная железа увеличивает синтез инсулина — развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Вначале наличие гиперинсулинемии позволяет преодолеть имеющуюся инсулинорезистентность, поэтому показатели тощаковой гликемии могут оставаться в пределах нормы. Однако впоследствии при неблагоприятном течении патологического процесса может развиться сахарный диабет 2 типа [1, 5, 10, 17].

Характерная для МС гиперинсулинемия приводит к увеличению синтеза в печени липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а следовательно, к развитию гиперлипидемии и системного атеросклероза. Гиперлипидемия и системная воспалительная реакция вызывают эндотелиальную дисфункцию с преобладанием вазоконстрикторных реакций и значительным обеднением капиллярного русла. Этот эффект существенно усиливается при декомпенсации углеводного обмена за счет активации полиолового пути окисления глюкозы, накопления конечных продуктов гликолиза, активации синтеза свободных радикалов [1, 5, 10, 17].

Предполагается, что эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии церебральных осложнений, так как вазоконстрикция и обеднение капиллярного русла вызывают хроническую ишемию головного мозга и затрудняют доставку как кислорода, так и глюкозы. С возрастом потребность нейронов гиппокампа в глюкозе увеличивается, что в сочетании с недостаточным поступлением может приводить к усилению возрастных нарушений памяти.

Наряду с эндотелиальной дисфункцией патогенетическое значение в развитии церебральных осложнений МС имеет нарушение дренирования предшественников амилоидного белка на фоне системной воспалительной реакции и нарушения липидного обмена [22]. Это способствует увеличению темпов развития характерного для БА церебрального амилоидоза у генетически предрасположенных лиц. Таким образом, поражение головного мозга при МС реализуется как по типу хронической недостаточности мозгового кровообращения, так и за счет ускорения темпов нейродегенеративного процесса. Неблагоприятное влияние на когнитивные функции у пациентов с МС оказывают также весьма частые МС-ассоциированные состояния, такие как депрессия и синдром обструктивного апноэ сна.

Популяционные исследования показывают, что распространенность деменции при МС в 5 раз превышает аналогичный показатель у сверстников без МС. В 5 раз увеличивается и вероятность формирования выраженного лейкоареоза, что может говорить о преимущественно сосудистой этиологии когнитивных нарушений. При этом риск развития выраженных когнитивных нарушений при сочетании МС с высокими

Таблица 2

**Шкала сосудистого и возрастного риска деменции (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia — CAIDE) [29]**

Фактор риска	Значимость в баллах	Интерпретация
Возраст: • менее 47 лет • 47 лет — 53 года • более 53 лет	0 3 4	Риск развития деменции в течение 20 лет составляет: 0–5 баллов — 1%; 6–7 баллов — 1,9%; 8–9 баллов — 4,2%; 10–11 баллов — 7,4%; 12–15 баллов — 16,4%
Образование: • более 10 лет • 7–9 лет • менее 7 лет	0 2 3	
Систолическое АД: • менее 140 мм рт. ст. • более 140 мм рт. ст.	0 2	
Индекс массы тела: • менее 30 кг/м <sup>2</sup> • более 30 кг/м <sup>2</sup>	0 2	
Общий холестерин крови: • менее 6,5 ммоль/л • более 6,5 ммоль/л	0 2	
Низкая физическая активность	1	

Примечание. АД — артериальное давление.

Таблица 3

**Диагностические критерии метаболического синдрома**

Показатели	Значения
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	мужчины — более 94 см; женщины — более 80 см
Не менее двух из следующих признаков	
Артериальное давление	не менее 130/85 мм рт. ст.
Триглицериды	не менее 1,7 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	мужчины — менее 1,0 ммоль/л; женщины — менее 1,2 ммоль/л
Липопротеины низкой плотности	более 3,0 ммоль/л
Глюкоза натощак	более 6,0 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки глюкозой)	7,8–11,1 ммоль/л



показателями системной воспалительной реакции увеличивается в 9,5 раза. Эти данные еще раз свидетельствуют о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции, которая в существенной степени вызывается системными воспалительными изменениями. Продемонстрировано также, что МС увеличивает риск инфаркта мозга — как симптомного, так и «немного» — в 2–4 раза [10, 24].

Наличие МС не только повышает риск возникновения когнитивных нарушений, но и способствует более быстрому их прогрессированию. У пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений риск развития деменции при наличии МС вдвое выше, чем в отсутствие данного расстройства [10].

**Дифференциальный диагноз когнитивных нарушений при метаболическом синдроме.** Как отмечено выше, когнитивные нарушения при МС могут иметь сосудистую и нейродегенеративную природу. Уточнение этиологии когнитивных расстройств у пациентов с МС имеет существенное значение для ведения пациентов и прогноза.

Дифференциальный диагноз сосудистых и нейродегенеративных когнитивных нарушений базируется на анализе структуры когнитивного дефекта в целом и качественных особенностей мнестических расстройств в частности.

Сосудистые когнитивные нарушения, связанные с патологией сосудов небольшого калибра (а результатом эндотелиальной дисфункции при МС, как видно из изложенного выше, является дисфункция микроциркуляторного русла), относятся к так называемому подкорковому типу когнитивных расстройств. Для него типичны замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга (планирования и контроля), а также умеренная зрительно-пространственная дисгнозия и конструктивная диспраксия. Память нарушена по типу недостаточности воспроизведения. Нарушения речи (дисфазия) нехарактерны [13].

В отличие от сосудистых когнитивных нарушений, нейродегенеративный процесс характеризуется в первую очередь выраженными и прогрессирующими нарушениями памяти, связанными с первичной недостаточностью запоминания новой информации [30]. Для дифференциального диагноза между нарушениями воспроизведения и запоминания используют следующий прием. Пациенту предъявляют слова для запоминания и просят рассортировать их по семантическим категориям (например, диван — это мебель, куртка — одежда). В дальнейшем при исследовании воспроизведения название категории используют в качестве подсказок. Считается, что такие подсказки помогают преодолеть дефицит воспроизведения, поэтому, если, несмотря на подсказку, пациент затрудняется вспомнить слово, констатируют первичную невозможность усвоения новой информации, которая указывает на наличие нейродегенеративного процесса. Этот прием позволяет определить природу когнитивного расстройства уже на достаточно ранних его стадиях.

Нарушения зрительно-пространственного гнозиса и праксиса характерны как для сосудистых, так и для нейродегенеративных когнитивных нарушений. Однако при сосудистой этиологии они, как правило, носят менее выраженный характер. В частности, пациенты с сосудистыми когнитивными нарушениями крайне редко испытывают затруднения при ориентировке на местности, в то время как при БА трудности пространственной ориентировки — закономерный и почти облигатный симптом, особенно на продвинутых стадиях заболевания [13, 30].

Наличие прогрессирующей афазии, не связанной с перенесенными инсультами, — также весьма специфичный признак нейродегенеративного процесса, который практически полностью исключает возможность «чистого» сосудистого когнитивного дефицита. Первым симптомом формирующейся афазии обычно является недостаточность номинативной функции речи: пациенты испытывают затруднения при назывании тех или иных предметов. В последующем речь пациентов обедняется существительными, вместо них употребляют местоимения. У больного может частично страдать понимание обращенной к нему речи. В результате формируется синдром акустико-мнестической (или, по международной номенклатуре, транскортикальной сенсорной) афазии [30].

В отличие от сосудистых когнитивных нарушений, для нейродегенеративного процесса на начальных стадиях нехарактерны снижение концентрации внимания и темпа познавательной деятельности (брадифрения), а также нарушения управляющих функций (планирования и контроля) [30].

При этом следует учитывать достаточно широкую распространенность сочетанной патологии, когда сосудистое поражение головного мозга и нейродегенеративный процесс наблюдаются одновременно. О таком сочетании будет говорить наличие замедленности когнитивных процессов (брадифрениии) и прогрессирующих нарушений памяти по типу недостаточности запоминания [12].

Проведенные к настоящему времени исследования клинических особенностей когнитивных нарушений у пациентов с МС свидетельствуют о преобладании «подкоркового типа» расстройств с доминированием нарушений воспроизведения и управляющих функций. Это говорит о том, что ведущим механизмом поражения головного мозга при МС является все же недостаточность мозгового кровообращения [10].

**Лечение когнитивных нарушений при метаболическом синдроме.** Очевидно, что объектом лечебных мероприятий у пациентов с МС и когнитивными нарушениями в первую очередь должно быть основное заболевание.

Важной целью лечения пациентов с МС является нормализация окружности талии и массы тела. С этой целью они должны изменить пищевое поведение. Необходимо объяснить пациенту, что речь идет не о временном переходе на ту или иную «диету», а именно о стратегическом изменении пищевого поведения навсегда. При МС следует полностью исключить или значительно меньше употреблять легкоусвояемые углеводы (сахар, сладости и т. п.). Рекомендуются также сократить употребление мяса и животных жиров. Мясные блюда можно употреблять не чаще одного раза в день и шести дней в неделю, при этом мясо должно быть очищено от кожи и жира. Напротив, следует увеличить в рационе долю изделий из твердых сортов пшеницы, овощей и фруктов, творога и кисломолочных продуктов, нежирных сортов рыбы и морепродуктов.

Одновременно дается рекомендация увеличить физическую активность. Это не только способствует увеличению расходов калорий, полученных с пищей, но и повышает уровень ЛПВП, обладающих антиатерогенным эффектом.

В исследовании FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability — Финляндское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации) анализировалось влияние изменения образа жизни на темпы прогрессирования когнитивных расстройств у пожилых лиц без деменции. При этом 1260 пожилых пациентов были случайным образом разделены на две группы. В первой (631 участник) активно осуществлялась оптими-

зация питания, применялись физические упражнения и когнитивное стимулирование; вторая, без изменения образа жизни (629 участников), была группой сравнения. Пациенты наблюдались на протяжении 24 месяцев. По данным исследования, пациенты первой группы достоверно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций (планирование и контроль), что говорило о достоверном уменьшении темпов прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений [31].

В качестве медикаментозной терапии МС используют препараты, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину: метформин или пиоглитазон. Показаниям назначаются также статины и антигипертензивные препараты. Данные о том, как указанные лекарственные средства воздействуют на когнитивные функции, пока недостаточны и противоречивы. Однако большинство экспертов сходятся во мнении, что на фоне своевременной и адекватной антигипертензивной терапии риск развития когнитивных нарушений и деменции уменьшается [26, 33].

Для коррекции имеющихся когнитивных нарушений в повседневной клинической практике активно используются нейрометаболические препараты с нейропротективной активностью, такие как холина альфосцерат (Церетон) и этилметилгидроксипиридина сукцинат — ЭМГПС (Нейрокс).

Холина альфосцерат представляет собой высокоэффективное нейрометаболическое и нейропротективное лекарственное средство, активирующее церебральную ацетилхолинергическую систему. Он проникает через гематоэнцефалический барьер и метаболизируется с образованием двух основных действующих веществ — холина и глицерофосфата. Холин, будучи предшественником ацетилхолина, активирует синтез данного нейромедиатора, что оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции. Известно, что активация церебральной ацетилхолинергической системы необходима для обеспечения устойчивости внимания и эффективного запоминания новой информации. Второй образующийся метаболит — глицерофосфат — является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов нейрональных мембран. Поэтому он способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов при различных повреждениях головного мозга [18].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности холина альфосцерата (Церетона) при хронической недостаточности мозгового кровообращения, в восстановительном периоде ишемического инсульта, а также при БА с деменцией легкой или умеренной выраженности. Так, в работе Е. Г. Менделевич и соавт. (2009) показано, что на фоне его применения происходит регресс когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств при хронической недостаточности мозгового кровообращения и у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. Применение холина альфосцерата (Церетона) способствовало статистически значимому улучшению когнитивных функций по краткой шкале психического статуса и одновременно регрессу астенических и депрессивных расстройств по шкале «самочувствие — активность — настроение» [11]. Сходные данные получены в работе А. В. Соловьевой и соавт. (2009), которые также использовали холина альфосцерат (Церетон) у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. На фоне указанной терапии отмечались повышение концентрации внимания и умственной работоспособности по результатам повторной пробы Шульте и регресс эмоционально-поведенческих расстройств. Кроме того, был

зафиксирован статистически значимый регресс выраженности головной боли, головокружения и других субъективных неврологических симптомов [14].

По общепринятому мнению, оценить клиническую значимость изменений когнитивного статуса по тем или иным психометрическим методикам можно с помощью так называемых шкал общего клинического впечатления, где фиксируется динамика клинического статуса в целом. Такой подход был использован в исследовании Т. Н. Батышевой и соавт. (2009), в котором холина альфосцерат (Церетон) применялся у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений сосудистой природы. В цитируемом исследовании лечащие врачи в большинстве случаев сообщили о значительном клиническом улучшении, прежде всего за счет уменьшения выраженности когнитивных и других нервно-психических нарушений. При этом пациенты указывали на значительное улучшение самочувствия. Многие из них отмечали появление «ясности мысли» на фоне терапии. Одновременно было зафиксировано объективное улучшение когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса [3].

И. Д. Стулин и соавт. (2009) исследовали динамику клинических и электрофизиологических показателей на фоне терапии холина альфосцератом (Церетоном) у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Препарат вводился в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 5 дней, затем внутримышечно в течение 10 дней. Были отмечены улучшение самочувствия, нормализация ночного сна, снижение уровня тревожности, уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики, улучшение показателей памяти. При повторном проведении ЭЭГ наблюдалась положительная динамика биоэлектрической активности головного мозга: представленность медленных волн уменьшалась, а альфа-ритма — увеличивалась [16].

В ряде работ показано благоприятное влияние холина альфосцерата (Церетона) в отношении когнитивных и других неврологических расстройств у пациентов, перенесших ОНМК. При этом положительный эффект отмечался как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте [4, 8, 9, 20].

Имеются клинические данные об эффективности применения холина альфосцерата у пациентов с БА. Р. L. Scarpicchio и соавт. (2013) использовали его в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования при деменции легкой или умеренной степени, связанной с БА. У 261 пациента применяли активный препарат холина альфосцерата (400 мг 3 раза в день) или плацебо в течение 180 дней. В основной группе было получено статистически значимое улучшение когнитивных функций, наблюдались нормализация поведения, положительная динамика клинического статуса в целом. За то же время в группе плацебо было зафиксировано ухудшение состояния или отсутствие изменений. Тот факт, что когнитивные расстройства при МС могут быть не только сосудистой, но и нейродегенеративной природы, обуславливает большое клиническое значение приведенных данных [36].

Благоприятное патогенетическое и симптоматическое воздействие при когнитивных нарушениях на фоне МС оказывает ЭМГПС. Данное лекарственное средство обладает антиоксидантным эффектом. Учитывая роль оксидантного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции при гипергликемии, гиперлипидемии и гипертензии, оно, несомненно, показано при указанных состояниях для осуществления вазо- и нейропротекции. Антиоксидантный эффект ЭМГПС убедительно продемонстрирован в целом ряде экспериментальных и клинических работ. В частности, показано, что

на фоне использования ЭМГПС (Нейрокса) уменьшается активность малондиальдегида, который обычно рассматривается в качестве одного из ведущих показателей оксидантного стресса [2]. С другой стороны, его применение способствовало увеличению активности фермента супероксиддисмутазы, физиологическая роль которого — дезактивация свободных радикалов [2]. В эксперименте также продемонстрировано, что ЭМГПС (Нейрокс) увеличивает выживаемость нейронов и проявляет мембранопротективный эффект при моделировании оксидантного стресса введением глутамата — основной возбуждающей аминокислоты ЦНС [2]. Следует отметить, что перекисное окисление липидов является одним из основных механизмов повреждения клеточных мембран не только при сосудистом, но и при нейродегенеративном патологическом процессе [2].

В клинических исследованиях доказана фармакологическая и терапевтическая эквивалентность Нейрокса оригинальному ЭМГПС. Так, С. Н. Дума и Ю. И. Рагино (2011) применяли Нейрокс и оригинальный ЭМГПС у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. На фоне терапии был достигнут достоверный и клинически значимый регресс эмоционально-аффективных, психоvegetативных, астенических и когнитивных симптомов хронической

цереброваскулярной патологии. Одновременно отмечалась положительная динамика системных показателей оксидантного стресса в сыворотке крови. При этом эффективность Нейрокса и оригинального ЭМГПС оказалась сопоставимой [6].

Имеется опыт совместного применения холина альфосцерата (Церетона) и ЭМГПС (Нейрокса) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта [19]. Исходя из механизмов действия, очевидно, что указанные средства имеют различные терапевтические мишени, поэтому взаимно дополняют друг друга. Они не образуют между собой какого-либо лекарственного взаимодействия. С патогенетических позиций совместное применение холина альфосцерата (Церетона) и ЭМГПС (Нейрокса) у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне МС также целесообразно и обоснованно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание немедикаментозного и медикаментозного воздействия на основное заболевание и его причины с воздействием на патогенетические механизмы церебральных осложнений позволяет значительно уменьшить выраженность когнитивных и других нервно-психических расстройств у пациентов с метаболическим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учебное пособие для врачей, системы послевузовского профессионального образования. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
- Бадалян О. Л., Погосян А. С., Савенков А. А., Таишева К. Х. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний // Рус. мед. журн. 2011. № 12. С. 764–767.
- Батышева Т. Н., Нестерова О. С., Отческая О. В., Хозова А. А. и соавт. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза // Трудный пациент. 2009. № 4–5. С. 10–12.
- Буйлова Т. В., Глотова М. Е., Халак М. Е., Вашкевич В. В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 5. Вып. 2. С. 58–62.
- Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. 2001. № 2. С. 56–62.
- Дума С. Н., Рагино Ю. И. Роль антиоксидантов в коррекции психоvegetативных, астенических и когнитивных нарушений // Трудный пациент. 2011. Т. 9. № 4. С. 8–15.
- Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («ПРОМЕТЕЙ») // Неврол. журн. 2006. Т. 11. № 2. С. 27–32.
- Исмаилов М. Ф., Страхова Т. М., Василевская О. В., Гайфутдинов Р. Т. и др. Оценка эффективности Церетона в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 4. С. 35–36.
- Камчатнов П. Р., Абусуева Б. А., Евзельман М. А., Есин Р. Г. и др. Эффективность Церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ) // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. № 3. С. 10–14.
- Левин О. С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современ. терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18–25.
- Менделевич Е. Г., Сурженко И. Л., Дунин Д. Н., Богданов Э. И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 5. С. 384–386.
- Мхитарян Э. А., Преображенская И. С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврол. журн. 2006. № 1. Прил. С. 4–12.
- Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
- Соловьева А. В., Чичановская Л. В., Бахарева О. Н., Брянцева М. В. Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 23. С. 1522–1525.
- Сосина В. Б., Захаров В. В., Яхно Н. Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа // Неврол. журн. 2010. Т. 15. № 4. С. 25–30.
- Стулин И. Д., Мусин Р. С., Солонский Д. С. Эффективность холина альфосцерата (Церетон) у больных с хронической ишемией мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 7. С. 87–89.
- Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 32–38.
- Шавловская О. А. Опыт применения препарата Церетон® (холин альфосцерат) в клинической практике // Рус. мед. журн. 2011. Т. 19. № 9. С. 557–561.
- Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом // Фарматека. 2013. № 9. С. 79–83.
- Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Опыт применения отечественного препарата Церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. № 12. С. 53–56.
- Яхно Н. Н., Чазова И. Е., Парфенов В. А., Пустовитова Т. С. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. № 4. С. 19–23.
- Alafuzoff I., Aho L., Helisalmi S., Mannermaa A. et al. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2009. Vol. 35. N 1. P. 60–68.
- Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L., Maggi S. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Geriatr. Soc. 2000. Vol. 48. N 7. P. 775–782.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group; Jacobson A. M., Musen G., Ryan C. M., Silvers N. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. N 18. P. 1842–1852.

25. Graham J. E., Rockwood K., Beattie B. L., Eastwood R. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // *Lancet*. 1997. Vol. 349. N 9068. P. 1793–1796.
26. Haag M. D., Hofman A., Koudstaal P. J., Breteler M. M. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study // *Neurology*. 2009. Vol. 72. N 20. P. 1727–1734.
27. Hassing L. B., Hofer S. M., Nilsson S. E., Berg S. et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study // *Age Ageing*. 2004. Vol. 33. N 4. P. 355–361.
28. Kivipelto M., Ngandu T., Fratiglioni L., Viitanen M. et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2005. Vol. 62. N 10. P. 1556–1560.
29. Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T., Winblad B. et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study // *Lancet Neurol*. 2006. Vol. 5. N 9. P. 735–741.
30. Morris R., Becker J. *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, 1996. 421 p.
31. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälähti E. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. N 9984. P. 2255–2263.
32. Ott A., Stolk R. P., Hofman A., van Harskamp F. et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. N 11. P. 1392–1397.
33. Peila R., White L. R., Masaki K., Petrovitch H. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension // *Stroke*. 2006. Vol. 37. N 5. P. 1165–1170.
34. Quinn J. *Dementia*. Wiley Blackwell, 2013. 192 p.
35. Rockwood K., Kirkland S., Hogan D. B., MacKnight C. et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. N 2. P. 223–227.
36. Scapicchio P. L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new perspective, role in dementia? // *Int. J. Neurosci*. 2013. Vol. 123. N 7. P. 444–449.
37. Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review // *Biomed. Pharmacother*. 1997. Vol. 51. N 9. P. 367–375.
38. Snowdon D. A., Greiner L. H., Mortimer J. A., Riley K. P. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study // *JAMA*. 1997. Vol. 277. N 10. P. 813–837.
39. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J. et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2009. Vol. 28. N 1. P. 75–80. ■

## Библиографическая ссылка:

Захаров В. В., Вахнина Н. В., Громова Д. О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 14–21.

# Маркеры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов

А. Ю. Рябченко<sup>1</sup>, А. М. Долгов<sup>1</sup>, Е. Н. Денисов<sup>1</sup>, Н. В. Аптикеева<sup>1</sup>, Н. Г. Гуманова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования:** изучение особенностей изменения маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемическом инсульте (ИИ) и различных подтипах инсульта.

**Дизайн:** исследование случай-контроль.

**Материалы и методы.** Обследовали 110 пациентов мужского и женского пола с диагнозом ИИ, разделенных на подгруппы с атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным инсультом.

На 1–2-е и 12–15-е сутки заболевания оценивали уровень оксида азота в сыворотке крови методом определения суммарной концентрации его стабильных метаболитов (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) и содержание эндотелина 1 (ЭТ-1) в плазме крови иммуноферментным методом; определяли неврологический статус по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) и Скандинавской шкале инсульта (SSS). Результаты обрабатывали с помощью программы BioStat 2009.

**Результаты.** Неврологический дефицит был наименьшим при лакунарном подтипе (50,9 ± 1,3 балла по SSS; 4,1 ± 0,3 балла по NIHSS), более выраженным — при атеротромботическом (42,6 ± 1,6 балла по SSS; 6,7 ± 0,6 балла по NIHSS) и максимальным — при кардиоэмболическом (32,7 ± 3,4 балла по SSS; 12,1 ± 1,8 балла по NIHSS).

Уровень ЭТ-1 при атеротромботическом подтипе составил 2,1 ± 0,7 фмоль/л, при кардиоэмболическом — 1,0 ± 0,3 фмоль/л, при лакунарном — 0,5 ± 0,1 фмоль/л. Содержание NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> при кардиоэмболическом подтипе снизилось на 54,2%, при атеротромботическом на 25,7% и при лакунарном на 8,0%.

**Заключение.** Выявление наиболее выраженных изменений при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах ИИ может свидетельствовать об их роли в патогенезе атеротромбоза и кардиоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, оксид азота, эндотелин 1, эндотелиальная дисфункция.

## Markers of Endothelial Dysfunction in Ischemic Stroke, Depending on Its Pathogenic Subtypes

A. Yu. Ryabchenko<sup>1</sup>, A. M. Dolgov<sup>1</sup>, E. N. Denisov<sup>1</sup>, N. V. Aptikeeva<sup>1</sup>, N. G. Gumanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Study Objective:** To investigate specific patterns of changes in markers of endothelial dysfunction in ischemic stroke (IS) and different stroke subtypes.

**Study Design:** This was a case-control study.

**Materials and Methods:** We examined 110 male and female patients with IS and divided them into several subgroups, depending on the cause of stroke: atherosclerosis (thrombosis), cardioembolism, and lacune.

On days 1-2 and days 12-15, serum levels of nitric oxide were assessed by measuring the total concentration of its stable metabolites (NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>); plasma endothelin-1 (ET-1) levels were determined by an immunosorbent assay. At the same time points, neurological assessments were done using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Scandinavian Stroke Scale (SSS). The study results were processed using BioStat 2009 software.

**Study Results:** The least severe neurological deficit was associated with a lacunar stroke (SSS score 50.9 ± 1.3 and NIHSS score 4.1 ± 0.3); such a deficit was more evident in strokes caused by atherosclerosis (thrombosis) (SSS score 42.6 ± 1.6 and NIHSS score 6.7 ± 0.6). The biggest deficit was seen in cardioembolic strokes (SSS score 32.7 ± 3.4 and NIHSS score 12.1 ± 1.8).

In patients who had a stroke caused by atherosclerosis (thrombosis), cardioembolism, and lacune, the ET-1 levels were 2.1 ± 0.7 fmol/L, 1.0 ± 0.3 fmol/L, and 0.5 ± 0.1 fmol/L, respectively. The levels of NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub> decreased by 54.2% in patients with a cardioembolic stroke, by 25.7% in those who had atherosclerosis (thrombosis) as the stroke cause, and by 8.0% in those with a lacunar stroke.

**Conclusion:** The most significant changes were seen when IS was caused by atherosclerosis (thrombosis) or cardioembolism. This may suggest that these changes play a certain role in the pathogenesis of atherosclerosis (thrombosis) and cardioembolic events.

**Keywords:** ischemic stroke, nitric oxide, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Смертность от ишемического инсульта (ИИ) занимает третье место в общей структуре смертности населения экономически развитых стран, ИИ составляет около 9% от всех причин смерти [2, 3, 7, 9]. Причем в последнее десятилетие наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа случаев ишемических инсультов и уменьшению —

**Аптикеева Наталья Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры неврологии, медицинской генетики ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: naptikeeva@yandex.ru

**Гуманова Надежда Георгиевна** — к. б. н., ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: gumanova@mail.ru

**Денисов Евгений Николаевич** — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой биофизики и математики ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: denisov-en@mail.ru

**Долгов Александр Михайлович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, медицинской генетики ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: amdolgov@yandex.ru

**Рябченко Александр Юрьевич** — к. м. н., ассистент кафедры неврологии, медицинской генетики ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: nevrolg2007@inbox.ru

геморрагических [5]. Остается недостаточно исследованной роль нитроксида азота и эндотелин-зависимых механизмов регуляции вазомоторной функции эндотелия сосудов в остром периоде ИИ. Не изучены особенности концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина 1 (ЭТ-1) при различных патогенетических подтипах ИИ.

**Целью** исследования, проведенного кафедрой неврологии, медицинской генетики Оренбургского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор А. М. Долгов), было изучение особенностей изменения маркеров эндотелиальной дисфункции при ИИ и различных подтипах инсульта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 пациентов в остром периоде ИИ, которые находились на лечении в неврологическом отделении ГАУЗ «Городская клиническая больница имени Н. И. Пирогова» (г. Оренбург) в 2012–2013 гг. Критериями исключения из исследования были наличие преходящего нарушения мозгового кровообращения, геморрагического инсульта, опухоли головного мозга, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии или декомпенсации сердечной, легочной, почечной либо печеночной недостаточности, тяжелые формы гематологических, онкологических и эндокринных заболеваний, а также тяжелые психические заболевания, острые и обострения хронических инфекционных болезней. В исследование также не включали больных моложе 30 лет и старше 80 лет и женщин до периода менопаузы.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и от всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Контрольную группу** составили 20 пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью без инсульта в анамнезе. **Исследуемая группа** пациентов с ИИ была разделена на подгруппы с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным патогенетическими подтипами инсульта согласно критериям общепризнанной классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).

Оценку неврологического статуса производили с помощью Скандинавской шкалы инсульта (Scandinavian Stroke Scale — SSS) и шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), которые позволяют в течение 10 минут оценить выраженность неврологических расстройств. Неврологический статус оценивали на 1–2-е и 15-е сутки заболевания. По степени выраженности неврологического дефицита весь контингент больных исследуемой группы был разделен на три подгруппы. В подгруппу с легким неврологическим дефицитом вошли пациенты, имевшие от 3 до 7 баллов по NIHSS и более 45 баллов по SSS; с умеренным — пациенты с 8–12 баллами по NIHSS и 30–45 баллами по SSS; с выраженным — пациенты с 13 и более баллами по NIHSS и менее чем с 30 баллами по SSS.

Измерение ЭТ-1 в плазме крови у пациентов с ИИ выполняли иммуноферментным методом с помощью набора для количественного определения эндотелина 1–21 в биологических жидкостях Endothelin 1–21 (Biomedica, Австрия) на 1–2-е и 12–15-е сутки заболевания.

Для оценки уровня NO использовали метод определения в депротеинизированной сыворотке крови суммарной концентрации его стабильных метаболитов — нитритов и нитра-

тов ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ) — по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия ( $\text{VCl}_3$ ) и реакции диазотирования сульфаниламида (с реактивом Грисса) при предварительном восстановлении нитрат-ионов в нитрит с помощью  $\text{VCl}_3$  [4]. Изучали пробы крови, взятые натощак из локтевой вены. Перед забором крови всем пациентам была назначена низконитратная диета. Исследования проводили на 1–2-е и 12–15-е сутки заболевания.

Все результаты были обработаны с помощью программы BioStat 2009. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных основной группы были 80 (72,7%) мужчин и 30 (27,3%) женщин в возрасте от 33 до 79 лет (средний возраст —  $63 \pm 7,64$  года).

Оценка неврологического статуса пациентов основной группы выявила, что из неврологических синдромов у них преобладали нарушения движения — центральные парезы и парезы, — частота которых составила 72,3%. Нарушения высших корковых функций, а именно моторная афазия, сенсорная афазия, сенсомоторная афазия, алексия, акалькулия, аграфия, отмечены у 26,8% больных; бульбарный синдром — у 17,9%; дизартрия — у 17,9%; патология чувствительности в виде гипестезии — у 16,1%; вестибулоатактический синдром — у 16,1%; двигательные нарушения, выражавшиеся в пирамидном дефиците, — у 6,3%; синдром глазо-двигательных нарушений — у 3,6%; расстройство сознания — у 3,6%; нарушения полей зрения — у 2,7% больных. По результатам оценки факторов риска (ФР) развития ИИ, ведущим ФР была артериальная гипертония, встречающаяся у 76,0% пациентов с инсультом. Атеросклероз отмечали у 27,7% больных основной группы; расстройства сердечного ритма имелись у 18,8%, сахарный диабет — у 8,9%.

В основной группе преобладали больные с атеротромботическим подтипом ИИ: 70 (63,6%) пациентов, — что отличалось от мировой статистики, где на долю атеротромботического инсульта приходится от 30% до 50% от общего числа ИИ [1]. Различия со статистическими данными были связаны с наличием изменений в сосудистой стенке в результате атеросклероза и ангиопатии, развивающейся при артериальной гипертонии. Пациентов с кардиоэмболическим подтипом было 23 (20,9%), и основной причиной развития инсульта у них являлись нарушения сердечного ритма, прежде всего пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий, и приобретенные пороки сердца, возникшие на фоне ревматической болезни. Лакунарный подтип встречался у 17 (15,5%) пациентов и главным образом был связан с микроангиопатией, развивающейся при гипертонической болезни. Он сопровождался образованием небольшого очага инфаркта в белом веществе головного мозга. У этих больных имелся также моносимптомный неврологический дефект.

Как показала оценка тяжести неврологического дефицита у пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ, для лакунарного подтипа характерен наименьший неврологический дефицит: по SSS средний балл составил  $50,9 \pm 1,3$ ; по NIHSS —  $4,1 \pm 0,3$  (рис. 1). Это связано с его моносимптомным характером и с небольшим участком ишемии при лакунарном инсульте (как правило, не превышающим 1–1,5 см). У пациентов с атеротромботическим подтипом наблюдался более выраженный неврологический дефицит: средний балл по NIHSS увеличился до  $6,7 \pm 0,6$ , что выше, чем при лакунарном подтипе, на 63,4% ( $p \leq 0,05$ ),

а по SSS уменьшился до  $42,6 \pm 1,6$ , что на 16,3% ниже в сравнении с лакунарным подтипом ( $p \leq 0,05$ ). При кардиоэмболическом подтипе отмечался еще более выраженный неврологический дефицит: средний балл по NIHSS составил  $12,1 \pm 1,8$  и был больше, чем при атеротромботическом подтипе, на 80,6% ( $p \leq 0,01$ ), а по SSS равнялся  $32,7 \pm 3,4$ , что на 23,2% ниже в сравнении с атеротромботическим подтипом ( $p \leq 0,01$ ).

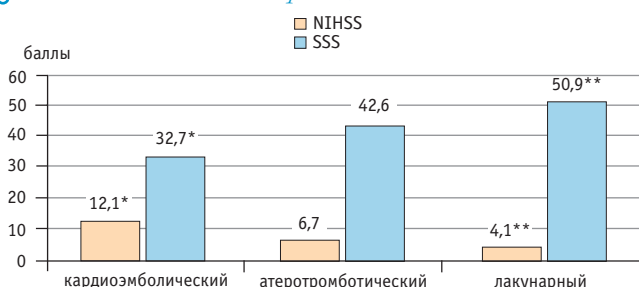
В динамике наблюдения на 15-е сутки у пациентов с лакунарным подтипом ИИ отмечался наиболее выраженный регресс неврологического дефицита: по сравнению с показателем на 1–2-е сутки средний балл по NIHSS снизился на 19,5% ( $p \leq 0,05$ ), — что было связано с малым очагом ишемии и отсутствием у данной категории пациентов явлений отека головного мозга. При атеротромботическом подтипе ИИ средний балл по NIHSS снизился относительно уровня 1–2-х суток на 13,3% ( $p \leq 0,05$ ), а у больных с кардиоэмболическим инсультом отмечался более выраженный регресс неврологической симптоматики, чем при атеротромботическом подтипе ИИ: средний балл по NIHSS стал ниже показателя 1–2-х суток на 17,35% ( $p \leq 0,01$ ). По сравнению с показателями 1–2-х суток у пациентов с лакунарным подтипом ИИ средний балл по SSS повысился на 4,1% ( $p \leq 0,05$ ), у лиц с атеротромботическим подтипом ИИ — на 6,9% ( $p \leq 0,05$ ), а у больных с кардиоэмболическим инсультом регресс неврологического дефицита был наиболее высоким: средний балл по SSS стал выше на 15,36% ( $p \leq 0,01$ ).

Определенной нами снижение суммарной концентрации  $NO_2$ ,  $NO_3$  в сыворотке крови у пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ подтверждалось исследованиями других авторов [6, 10, 11]. По сравнению с контрольной группой у пациентов с лакунарным подтипом отмечалось незначительное снижение уровня  $NO_2$ ,  $NO_3$ , не имевшее статистической значимости (на 8,0%,  $p > 0,05$ ) (рис. 2). При атеротромботическом подтипе происходило более выраженное его снижение (на 25,7%,  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о значении дефицита NO при развитии атеротромбоза. При кардиоэмболическом инсульте отмечалось наиболее выраженное снижение уровня  $NO_2$ ,  $NO_3$  (на 54,2%,  $p < 0,01$ ), что подтверждает роль нитроксидагических реакций в развитии кардиocereбральных взаимоотношений.

Рис. 1. Оценка выраженности неврологического дефицита при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) и Скандинавской шкале инсульта (Scandinavian Stroke Scale — SSS), баллы.

\* Различия с атеротромботическим инсультом статистически значимы:  $p \leq 0,01$ .

\*\* Различия с атеротромботическим инсультом статистически значимы:  $p \leq 0,05$



В ходе анализа уровня ЭТ-1 у пациентов с различными патогенетическими подтипами инсульта было обнаружено его повышение в остром периоде ИИ, что также подтверждается данными других исследователей [8]. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 относительно контрольных значений наблюдался в группе с атеротромботическим подтипом:  $2,1 \pm 0,7$  фмоль/л ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). При кардиоэмболическом подтипе уровень ЭТ-1 был на 52,4% ниже, чем при атеротромботическом подтипе:  $1,0 \pm 0,3$  фмоль/л, — но он также статистически значимо отличался от контроля ( $p < 0,05$ ). У пациентов с лакунарным подтипом наблюдался еще более низкий уровень ЭТ-1:  $0,5 \pm 0,1$  фмоль/л, — однако и он статистически значимо превышал данные контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий рост содержания ЭТ-1 отмечался у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом. При атеротромботическом подтипе уровень ЭТ-1 также был статистически значимо выше, чем у пациентов с кардиоэмболическим и лакунарным подтипами ( $p \leq 0,01$ ).

Исследование уровня стабильных метаболитов NO проводилось в динамике ИИ на 12–15-й день. В подгруппах с легким и умеренным неврологическим дефицитом отмечался значительный прирост концентрации стабильных метаболитов NO: на 8,9% ( $p < 0,05$ ) и 30,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, — что свидетельствует о сохранности компенсаторных механизмов вазодилатации, участвующих в регуляции тонуса сосудов, у данной категории лиц. В подгруппе с выраженным неврологическим дефицитом рост содержания стабильных метаболитов NO был еще более значительным: на 31,4% ( $p < 0,01$ ). Это указывает на сохранение адаптационных механизмов, направленных на поддержание нитроксидагических реакций, регулирующих тонус сосудов, у пациентов данной подгруппы.

Уровень ЭТ-1 также исследовался на 12–15-е сутки заболевания. Выявлено, что ЭТ-1 практически не подвергается значимым колебаниям в остром периоде инсульта. В под-

Рис. 2. Изменения суммарной концентрации  $NO_2$  и  $NO_3$  в сыворотке крови при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта, мкмоль/л

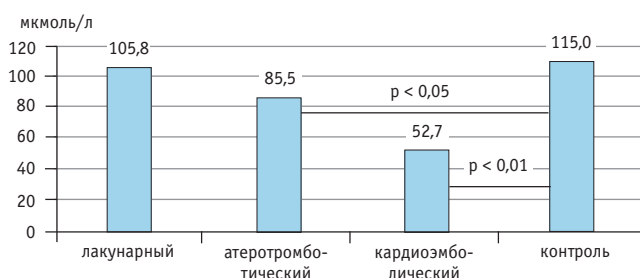
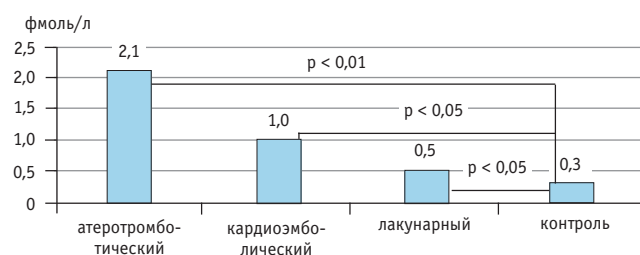


Рис. 3. Изменения уровня эндотелина 1 при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта, фмоль/л




группе пациентов с умеренным неврологическим дефицитом на 12–15-й день ЭТ-1 был на уровне  $0,8 \pm 0,1$  фмоль/л — статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). В подгруппе с легким неврологическим дефицитом наблюдалось незначительное снижение уровня ЭТ-1 — до  $0,5 \pm 0,03$  фмоль/л — при сохранении статистически значимого отличия от группы контроля ( $p < 0,05$ ). В подгруппе с выраженным неврологическим дефицитом происходило большее снижение уровня ЭТ-1 — до  $4,3 \pm 1,5$  фмоль/л ( $p < 0,05$  при сравнении с показателем на 1–2-е сутки наблюдения), — однако эта величина значительно превышала данные в контрольной группе. В динамике ИИ, несмотря на рост концентрации стабильных метаболитов NO, сохра-

нялся высокий уровень ЭТ-1, что способствовало сохранению вазоконстрикторных реакций, усугублению нарушений мозгового кровотока и, соответственно, нарастанию неврологической симптоматики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет говорить о том, что эндотелинергические и нитроксидергические реакции системы кровообращения причастны к динамике развития ишемического инсульта. Выявление наиболее выраженных изменений при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах инсульта может свидетельствовать об их роли в патогенезе атеротромбоза и кардиоэмболических осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Фрис Я. Е., Шелякина Л. А. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлениях инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 9. С. 3–12.
2. Данилов В. И., Хасанова Д. Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 248 с.
3. Дранкина О. М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна // Consilium Medicum. 2011. № 10 (13). С. 119–122.
4. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
5. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с.
6. Расулова Х. А. Нарушение обмена оксида азота при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов // Мед. альманах. 2013. № 1. С. 111–114.
7. Цукурова Л. А., Бурса Ю. А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. «Неврология». 2012. № 10. С. 494–500.
8. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И., Ярмошук А. В. и др. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 12. С. 28–30.
9. Kissela B. M., Khoury J. C., Alwell K., Moomaw C. J. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // Neurology. 2012. Vol. 79. N 17. P. 1781–1787.
10. Miao Y., Liao J. K. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke // Expert Rev. Neurother. 2014. Vol. 14. N 2. P. 173–185.
11. Scherbakov N., Sandek A., Martens-Lobenhoffer J., Kung T. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke // Cerebrovasc. Dis. 2012. Vol. 33. N 1. P. 37–46. 

### Библиографическая ссылка:

Рябченко А. Ю., Долгов А. М., Денисов Е. Н., Аптикеева Н. В. и др. Маркеры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 22–25.



# Функциональное восстановление моторики после инсульта с позиций доказательной медицины

И. П. Ястребцева<sup>1</sup>, А. В. Кочетков<sup>2</sup>, С. В. Николаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

<sup>2</sup> Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотрение современных подходов к восстановлению моторики нижних конечностей у пациентов с инсультом головного мозга (ИГМ) на примере Шотландских национальных клинических рекомендаций по ведению больных с инсультом.

**Основные положения.** Среди рекомендаций по восстановлению функции ходьбы, равновесия и мобильности достаточную доказательную базу имеют: применение ортезов на голеностопный сустав; повторяющиеся физические упражнения проприоцептивного прототипа; упражнения для увеличения мышечной силы; электростимуляция «свисающей стопы»; обучение ходьбе на беговой дорожке для увеличения скорости ходьбы (у пациентов, способных передвигаться без опоры) или с помощью электромеханических технологий. Необходимыми признаются индивидуальный подход и безопасное повышение интенсивности реабилитации.

**Заключение.** В медицинской реабилитации пациентов с двигательными нарушениями при ИГМ применяют дифференцированные комплексы методов, учитывающие степень выраженности моторного дефекта и переносимость реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** функциональное восстановление моторики, инсульт, реабилитация, ортезы, кинезитерапия, эрготерапия, биологическая обратная связь, программируемая электромиостимуляция.

## Functional Motor Recovery After Stroke: Evidence-Based Approach

I. P. Yastrebtseva<sup>1</sup>, A. V. Kochetkov<sup>2</sup>, S. V. Nikolaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Institution of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To outline current approaches to restoring lower-limb motor function after stroke. This was done using the example of a Scottish national clinical guideline on managing stroke patients.

**Key Points:** Recommendations on improving gait, balance, and mobility, based on a sufficient body of evidence, include: ankle foot orthoses; repetitive task training; muscle strength training; functional electrical stimulation for drop-foot; treadmill training to increase gait speed; and electromechanical assisted gait training to restore the ability to walk. The guideline highlights the importance of an individualized approach and a safe increase in the intensity of therapy.

**Conclusion:** Medical rehabilitation of stroke patients with motor impairment includes tailored combinations of different methods that take into account the severity of motor deficit and the tolerability of rehabilitation interventions.

**Keywords:** functional motor recovery, stroke, rehabilitation, orthoses, kinesitherapy, occupational therapy, biofeedback, programmed electrical muscle stimulation.

Пациенты, перенесшие инсульт, могут испытывать целый ряд трудностей при восстановлении социально-бытовой активности. Эти проблемы вызваны как инсультом, так и его осложнениями [16].

Целью обзора является рассмотрение современных подходов к восстановлению моторики нижних конечностей у пациентов с инсультом на примере Шотландских национальных клинических рекомендаций по ведению больных с инсультом (реабилитации, профилактике, лечению осложнений, планированию выписки). Они включают комплекс мероприятий, реализуемых врачами разных специальностей при активном участии самого больного как непосредственного члена мультидисциплинарной бригады. В процессе реабилитации ставятся конкретные перспективные и ближайшие цели. В зависимости от них применяются разные методы воздействия.

Для восстановления функции ходьбы, равновесия и мобильности рекомендуются:

- применение ортезов на голеностопный сустав;
- индивидуальный подход;
- физические упражнения, ориентированные на восстановление ходьбы;
- повторяющиеся упражнения;
- упражнения для увеличения мышечной силы;

- повышение интенсивности реабилитации.

Дополнительные рекомендации:

- занятия на беговой дорожке для людей, способных передвигаться без опоры;
- электростимуляция «свисающей стопы»;
- восстановление ходьбы с помощью электромеханических технологий.

1. **Ортезы голеностопного сустава.** Когда ближайшая цель лечения — повышение скорости и эффективности ходьбы, улучшение походки с возрастанием нагрузки на ногу, квалифицированный специалист должен оценить целесообразность применения ортеза для каждого пациента отдельно (*сила доказательности* — C).

Преимущества этого метода состоят в увеличении скорости и эффективности ходьбы, улучшении походки и возрастании нагрузки на ногу [5, 7, 24, 30, 32, 33, 37, 38]. В пяти исследованиях сравнивались два метода поддержания статического равновесия: с использованием ортеза и без него [6, 7, 24, 37, 38]. В двух других исследованиях проводили сравнение различных видов ортезов [12, 30]. Получено недостаточно данных для определения позитивного влияния ортезов на функциональные и долгосрочные результаты.

**Кочетков Андрей Васильевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой реабилитационной и спортивной медицины ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. 125372, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91. E-mail: kochetkov@inbox.ru

**Николаева Светлана Владимировна** — студентка 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. E-mail: nicksa\_009@mail.ru

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

Кроме того, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сравнить разные виды ортезов (ортезы, выполненные по индивидуальному заказу и имеющиеся в наличии в торговой сети; ортезы различных конструкций и т. д.). В этой связи рекомендуется регулярно проводить переоценку целесообразности использования ортеза для каждого пациента отдельно [4].

**2. Индивидуальный подход.** Специалисты должны использовать несколько методик проприоцептивного прототипирования, заключающегося в улучшении проприоцептивной нервно-мышечной передачи импульсов, и подбирать их в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (*сила доказательности — В*). Систематический обзор восьми рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где задания, связанные с двигательным переучиванием, сравнивались с другими методами, не обнаружил достоверных доказательств их эффективности [23, 25].

Нейрофизиологические подходы к лечению включали все подходы, основанные на нейрофизиологических знаниях, в том числе методы Бобата (К. Bobath), Брэннстрема (S. Brunnström), Руд (M. Rood) и методы улучшения проприоцептивной нервно-мышечной передачи импульсов. Приводятся доказательства того, что при восстановлении двигательных функций после инсульта вмешательство с применением нескольких компонентов из разных методик более эффективно, чем отсутствие лечения или использование плацебо [25].

**3. Физические упражнения, ориентированные на восстановление ходьбы.** Для улучшения и восстановления функции ходьбы всем пациентам рекомендована физическая тренировка, если к этому нет каких-либо противопоказаний (*сила доказательности — А*). В результате трех систематических обзоров доказано, что физическая подготовка, ориентированная на улучшение функции ходьбы после инсульта, может увеличить скорость ходьбы и выносливость [29, 34, 35], а также уменьшить степень зависимости от других людей во время ходьбы [29].

Систематический обзор данных 24 РКИ (1147 участников) выявил вероятную эффективность кардиореспираторных упражнений для повышения функциональной активности (разность средних (mean difference — MD) — 0,72 м/мин; 95%-й ДИ: 0,46–0,98), максимальной скорости ходьбы (MD — 6,47 м/мин; 95%-й ДИ: 2,37–10,57), скорости ходьбы по выбору (MD — 5,15 м/мин; 95%-й ДИ: 2,05–8,25), выносливости при ходьбе (MD — 7,44 м; 95%-й ДИ: 3,47–11,42) [29]. В другом систематическом обзоре показано, что упражнения, ориентированные на восстановление функции ходьбы, вероятно, будут эффективны и в отношении увеличения ее скорости (общая величина эффекта (summarised effect size — SES) — 0,45; 95%-й ДИ: 0,27–0,63) и дистанции (SES — 0,62; 95%-й ДИ: 0,30–0,95) [34]. В третьем систематическом обзоре обнаружена незначительная тенденция к улучшению скорости ходьбы благодаря физической подготовке [35].

**4. Повторяющиеся упражнения.** Для наращивания скорости ходьбы, увеличения проходимого пациентом расстояния, повышения функциональной активности в реабилитацию необходимо включать повторяющиеся упражнения, которые должны быть безопасны для пациента (*сила доказательности — В*). Кохрейновский обзор, включавший 14 исследований (659 участников), обнаружил, что повторяющиеся упражнения эффективны для повышения скорости ходьбы (стандартизованная разность средних (standardized mean difference — SMD) — 0,29; 95%-й ДИ: 0,04–0,53) и функциональной активности (SMD — 0,25; 95%-й ДИ: 0,00–0,51), улучшения перехода

из положения сидя в положение стоя и наоборот (SMD — 0,35; 95%-й ДИ: 0,13–0,56), а также для увеличения проходимого расстояния (SMD — 0,98; 95%-й ДИ: 0,23–1,73) [31]. Пациенты из групп изучения за 6 минут могли пройти в среднем на 55 метров больше, чем больные контрольной группы, в которой повторяющиеся упражнения не применялись [9]. Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств влияния этого метода на равновесие в положении сидя или стоя.

**5. Упражнения для увеличения мышечной силы.** Для наращивания мышечной силы рекомендуются силовые упражнения (*сила доказательности — В*). Данные двух систематических обзоров (с изучением результатов 12 и 11 исследований соответственно) позволяют заключить, что упражнения, ориентированные на укрепление мышц, являются полезными для увеличения мышечной силы [2, 8]. Но полученных данных недостаточно, чтобы обобщить выводы об относительной эффективности конкретных методов укрепления мышц, а также определить, есть ли связь между силой мышц и функциональными результатами. Более того, имеются доказательства неблагоприятного влияния укрепления мышц на мышечную спастичность [2].

**6. Увеличение интенсивности реабилитации.** Каждая попытка увеличить интенсивность терапии для восстановления функции ходьбы должна оцениваться с точки зрения безопасности (*сила доказательности — В*).

По данным трех систематических обзоров (9, 151 и 20 исследований соответственно), рост интенсивности реабилитации оказывает благотворное влияние на функциональные результаты, в том числе на ходьбу [14, 15, 35]. Хороший эффект был достигнут за счет увеличения вдвое «стандартной» кинезитерапии и эрготерапии. При проведении в день в среднем по 45 минут физиотерапии и по 14 минут трудотерапии получилось приблизительно 16 часов дополнительной терапии на каждого пациента. Увеличение реабилитации на 16 часов является минимальным требованием для достижения лучшего результата. Однако в представленных исследованиях были значительные различия в количестве терапии, проведенной для отдельных пациентов, в количестве самих упражнений и во времени, которое предназначалось для дополнительной терапии. Кроме того, эффект был изучен только в течение первых шести месяцев после инсульта.

**7. Обучение ходьбе и другим видам двигательной активности на беговой дорожке.** Больным, не нуждающимся при передвижении в посторонней помощи, для восстановления скорости во время ходьбы можно назначить занятия на беговой дорожке (*сила доказательности — В*). Не рекомендуется использование беговой дорожки в качестве рутинного метода при обучении и восстановлении способности ходить после инсульта (*сила доказательности — В*). Восстановление функции ходьбы возможно у пациентов начиная с этапа получения адекватных вегетативных реакций на малонагрузочные пробы.

Авторы двух систематических обзоров, в один из которых были включены 15 исследований, 622 участника [19], а в другой — 12 исследований, 374 участника [22], пришли к выводу, что обучение на беговой дорожке не более эффективно, чем другие традиционные методы, такие как кинезитерапия со стандартным обучением ходьбе и другим видам двигательной активности. Поэтому применение тредмила не рекомендуется в качестве рутинного метода реабилитации пациентов с инсультом. Однако, по данным А. М. Moseley и соавт. (2005), пациенты, которые не могли передвигаться самостоятельно в начале лечения, имеют лучший результат при обучении

на беговой дорожке с частичной поддержкой веса тела, чем при обычном обучении на беговой дорожке [22].

**8. Электромиостимуляция «свисающей стопы».** Эффективность электромиостимуляции для лечения «свисающей стопы» после инсульта доказывает систематический обзор, включающий 30 исследований разнообразного характера и качества по изучению результатов функциональной электрической стимуляции (ФЭС) [28].

Девять небольших исследований до и после проведенного курса лечения, включенных в систематический обзор, представили ограниченные подтверждения того, что ФЭС может давать положительный ортопедический эффект, особенно в отношении улучшения скорости ходьбы у больных в отдаленном периоде инсульта. Шесть систематических обзоров эффективности электростимуляции (программируемой функциональной и чрескожной) включили 57 исследований с различными методологиями и подходами. Они показали, что сегодня недостаточно данных для подтверждения или опровержения результативности этих методов для улучшения ходьбы, увеличения мышечной силы и повышения других функциональных результатов при инсульте [10, 11, 13, 26, 27, 36]. Требуется более детальная работа по отбору пациентов в исследование с четким определением критериев включения. Недостаточно доказательств долгосрочных терапевтических эффектов ФЭС, не уделено внимание вопросам спастичности, контроля статического и динамического равновесия.

Функциональную миостимуляцию можно рассматривать как метод лечения «свисающей стопы» для повышения скорости и эффективности ходьбы (*сила доказательности — С*).

**9. Восстановление ходьбы с помощью электромеханических технологий.** Восстановление ходьбы при помощи электромеханической стимуляции может быть использовано в лечении некоторых больных в тех стационарах, где имеется оборудование и есть обученный персонал (*сила доказательности — В*). Достоинство метода состоит в достижении независимости при ходьбе, что выявил систематический обзор восьми РКИ (414 участников) [20]. При этом применялись электромеханические роботизированные помощники как дополнение к стандартным физиотерапевтическим процедурам, в то время как контрольные группы получали стандартную терапию без роботизированных технологий. В группах, где использовались электромеханические тренеры ходьбы, 45% пациентов достигли независимости при ходьбе, а в контрольных — 27%. Однако время, необходимое для достижения независимости при ходьбе, у пациентов, применявших роботизированные технологии, могло быть больше, чем у получавших обычную терапию. Недостаточно данных, чтобы определить, в результате чего возникает положительный эффект: за счет электромеханического воздействия или дополнительного времени на терапию.

Для восстановления функции ходьбы, равновесия и мобильности не рекомендуются:

- занятия на беговой дорожке как рутинный метод (напомним, что данный тренинг рекомендован только для улучшения скоростных показателей ходьбы);
- обычная электронейромиография (ЭНМГ) с биологической обратной связью (БОС);
- обучение на стабилметрической платформе с визуальной обратной связью для восстановления баланса.

**Обычная электронейромиография с биологической обратной связью.** Два систематических обзора (один включал 13 исследований, 269 участников [39], другой — 8 исследований [21]) не выявили значительного клиническо-

го преимущества ЭНМГ с БОС в плане улучшения ходьбы, координации или двигательной активности при инсульте. Поэтому применение ЭНМГ с БОС не рекомендуется в качестве рутинного метода восстановления функций ходьбы, равновесия или двигательной активности после инсульта (*сила доказательности — В*). В дальнейшем желателен анализ в динамике состояния мышечного тонуса, а также клинических проявлений и нейрофизиологических показателей.

#### **Использование зрительной и слуховой обратной связи.**

Больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется применять стабилметрическую платформу с сигналом обратной связи для восстановления походки, равновесия и двигательной активности (*сила доказательности — В*). Визуальная обратная связь в процессе обучения на стабилметрической платформе не влияет на координацию, функцию ходьбы или мобильность у пациентов после инсульта, что показали два систематических обзора: один включал 7 исследований (246 участников) [3], другой — 8 исследований (214 участников) [35]. Однако в них использовались недифференцированные методы работы с пациентами. Между тем применение индивидуализированных подходов к играм на стабилметрической платформе с учетом типа ведущего двигательного дефекта может позволить получить статистически значимый эффект [1]. Этот эффект может отражаться не только клинически, но и инструментально. Кроме того, стабилметрические показатели включают не только основные, но и спектральные, векторные значения, что требует дальнейшего анализа.

Систематический обзор, проведенный R. P. S. Van Peppen и соавт. (2006), обнаружил некоторые доказательства эффективности слуховой обратной связи для увеличения скорости ходьбы и длины шага [35].

Недостаточно доказана эффективность для восстановления функции ходьбы, равновесия и мобильности:

- традиционной электростимуляции;
- вспомогательных приспособлений для ходьбы (стандартных и телескопических тростей).

**Вспомогательные приспособления для ходьбы** можно рекомендовать только после полной оценки их потенциальных преимуществ и недостатков в зависимости от этапа восстановления и индивидуальных особенностей конкретного пациента. Два небольших исследования были посвящены изучению влияния стандартных и телескопических тростей на статическое равновесие [17, 18]. Но высококачественных доказательств получено недостаточно, чтобы сравнить эффекты различных типов вспомогательных приспособлений.

Отдельные пациенты могут обрести уверенность с использованием вспомогательных приспособлений для ходьбы. И если эти приспособления улучшают функцию ходьбы, координацию, повышают качество жизни и независимость, а также снижают риск падений у пациентов после инсульта, они становятся очень выгодными экономически.

Недостатками использования вспомогательных приспособлений могут быть неблагоприятное воздействие на походку и препятствие достижению независимости при ходьбе (из-за чего больные уже не смогут передвигаться без опоры). Но имеющиеся в настоящее время данные еще не позволяют оценить размер этих потенциальных отрицательных последствий.


Учитывая недостаточный уровень доказательности некоторых методов воздействия, необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальных способов работы, длительности и интенсивности тренировок.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при инсульте головного мозга включает диф-

ференцированный комплекс методов воздействия, учитывающий степень выраженности моторного дефекта и переносимость реабилитационных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ястребцева И. П., Пирогова В. В., Александрийская Н. Е., Бочкова Е. А. Дифференцированный тренинг поструральных функций у пациентов с цереброваскулярной патологией // Сборник II межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации больных». Иваново, 2014. С. 79–81.
2. Ada L., Dorsch S., Canning C. G. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review // *Aust. J. Physiother.* 2006. Vol. 52. N 4. P. 241–248.
3. Barclay-Goddard R., Stevenson T., Poluha W., Moffatt M. E. et al. Force platform feedback for standing balance training after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Iss. 4: CD004129.
4. Best practice statement: Use of ankle-foot orthoses following stroke. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland, 2009. URL: [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/ANKLEFOOT\\_BPS\\_AUG09](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/ANKLEFOOT_BPS_AUG09) (дата обращения — 01.03.2016).
5. Bleyenheuft C., Caty G., Lejeune T., Detrembleur C. Assessment of the Chignon dynamic ankle-foot orthosis using instrumented gait analysis in hemiparetic adults // *Ann. Readapt. Med. Phys.* 2008. Vol. 51. N 3. P. 154–160.
6. Chen C. L., Yeung K. T., Wang C. H., Chu H. T. et al. Anterior ankle-foot orthosis effects on postural stability in hemiplegic patients // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999. Vol. 80. N 12. P. 1587–1592.
7. De Wit D. C., Buurke J. H., Nijlant J. M., Ijzerman M. J. et al. The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial // *Clin. Rehabil.* 2004. Vol. 18. N 5. P. 550–557.
8. Eng J. J. Strength Training in Individuals with Stroke // *Physiother. Can.* 2004. Vol. 56. N 4. P. 189–201.
9. French B., Thomas L. H., Leathley M. J., Sutton C. J. et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 4: CD006073.
10. Glanz M., Klawansky S., Stason W., Berkey C. et al. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1996. Vol. 77. N 6. P. 549–553.
11. Glinksky J., Harvey L., Van Es P. Efficacy of electrical stimulation to increase muscle strength in people with neurological conditions: a systematic review // *Physiother. Res. Int.* 2007. Vol. 12. N 3. P. 175–194.
12. Gök H., Küçükdeveci A., Altinkaynak H., Yavuzer G. et al. Effects of ankle-foot orthoses on hemiparetic gait // *Clin. Rehabil.* 2003. Vol. 17. N 2. P. 137–139.
13. Kottink A. I., Oostendorp L. J., Buurke J. H., Nene A. V. et al. The orthotic effect of functional electrical stimulation on the improvement of walking in stroke patients with dropped foot: a systematic review // *Artif. Organs.* 2004. Vol. 28. N 6. P. 577–586.
14. Kwakkel G., van Peppen R., Wagenaar R. C., Wood Dauphinee S. et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis // *Stroke.* 2004. Vol. 35. N 11. P. 2529–2539.
15. Kwakkel G., Wagenaar R. C., Koelman T. W., Lankhorst G. J. et al. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis // *Stroke.* 1997. Vol. 28. N 8. P. 1550–1556.
16. Langhorne P., Stott D. J., Robertson L., MacDonald J. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study // *Stroke.* 2000. Vol. 31. N 6. P. 1223–1229.
17. Laufer Y. Effects of one-point and four-point canes on balance and weight distribution in patients with hemiparesis // *Clin. Rehabil.* 2002. Vol. 16. N 2. P. 141–148.
18. Laufer Y. The effect of walking aids on balance and weight-bearing patterns of patients with hemiparesis in various stance positions // *Phys. Ther.* 2003. Vol. 83. N 2. P. 112–122.
19. Manning C. D., Pomeroy V. M. Effectiveness of treadmill retraining on gait of hemiparetic stroke patients: systematic review of current evidence // *Physiotherapy.* 2003. Vol. 89. N 6. P. 337–349.
20. Mehrholz J., Werner C., Kugler J., Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 4: CD006185.
21. Moreland J. D., Thomson M. A., Fuoco A. R. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: a meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998. Vol. 79. N 2. P. 134–140.
22. Moseley A. M., Stark A., Cameron I. D., Pollock A. Treadmill training and body weight support for walking after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Iss. 4: CD002840.
23. Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies // *J. Rehabil. Med.* 2003. Vol. 35. N 1. P. 2–7.
24. Pohl M., Mehrholz J. Immediate effects of an individually designed functional ankle-foot orthosis on stance and gait in hemiparetic patients // *Clin. Rehabil.* 2006. Vol. 20. N 4. P. 324–330.
25. Pollock A., Baer G., Pomeroy V., Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 1: CD001920.
26. Pomeroy V. M., King L., Pollock A., Baily-Hallam A. et al. Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Iss. 2: CD003241.
27. Robbins S. M., Houghton P. E., Woodbury M. G., Brown J. L. The therapeutic effect of functional and transcutaneous electric stimulation on improving gait speed in stroke patients: a meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006. Vol. 87. N 6. P. 853–859.
28. Roche A. G. L., Coote S. Surface-applied functional electrical stimulation for orthotic and therapeutic treatment of drop-foot after stroke — a systematic review // *Phys. Ther. Rev.* 2009. Vol. 14. N 2. P. 63–80.
29. Saunders D. H., Greig C. A., Mead G. E., Young A. Physical fitness training for stroke patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Iss. 4: CD003316.
30. Sheffler L. R., Hennessey M. T., Naples G. G., Chae J. Peroneal nerve stimulation versus an ankle foot orthosis for correction of footdrop in stroke: impact on functional ambulation // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2006. Vol. 20. N 3. P. 355–360.
31. Spasticity in adults: management using botulinum toxin: National guidelines / Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. London: Royal College of Physicians, 2009. URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/6988a14a-1179-4071-8f56-dc2a865f0a43> (дата обращения — 01.03.2016).
32. Thijsen D. H., Paulus R., van Uden C. J., Kooloos J. G. et al. Decreased energy cost and improved gait pattern using a new orthosis in persons with long-term stroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007. Vol. 88. N 2. P. 181–186.
33. Tyson S. F., Thornton H. A. The effect of a hinged ankle foot orthosis on hemiplegic gait: objective measures and users' opinions // *Clin. Rehabil.* 2001. Vol. 15. N 1. P. 53–58.
34. Van de Port I. G., Wood-Dauphinee S., Lindeman E., Kwakkel G. Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007. Vol. 86. N 11. P. 935–951.
35. Van Peppen R. P., Kortsmit M., Lindeman E., Kwakkel G. Effects of visual feedback therapy on postural control in bilateral standing after stroke: a systematic review // *J. Rehabil. Med.* 2006. Vol. 38. N 1. P. 3–9.
36. Van Peppen R. P., Kwakkel G., Wood-Dauphinee S., Hendriks H. J. et al. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? // *Clin. Rehabil.* 2004. Vol. 18. N 8. P. 833–862.
37. Wang R. Y., Lin P. Y., Lee C. C., Yang Y. R. Gait and balance performance improvements attributable to ankle-foot orthosis in subjects with hemiparesis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007. Vol. 86. N 7. P. 556–562.
38. Wang R. Y., Yen L. L., Lee C. C., Lin P. Y. et al. Effects of an ankle-foot orthosis on balance performance in patients with hemiparesis of different durations // *Clin. Rehabil.* 2005. Vol. 19. N 1. P. 37–44.
39. Woodford H., Price C. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 2: CD004585. 

Библиографическая ссылка:

Ястребцева И. П., Кочетков А. В., Николаева С. В. Функциональное восстановление моторики после инсульта с позиций доказательной медицины // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 26–29.

# Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями

И. С. Преображенская, А. А. Науменко, Н. В. Трофимова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Цель обзора:** изложение современных подходов к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами (СКР).

**Основные положения.** СКР — изменения когнитивных функций разной степени выраженности вследствие сосудистого поражения головного мозга. В основе их развития лежит поражение большого объема вещества головного мозга, а также зон, значимых для когнитивного функционирования. Распространенность СКР чрезвычайно высока, в отсутствие правильной диагностики и лечения может отмечаться их дальнейшее развитие до формирования деменции.

СКР частично обратимы. Патогенетическое лечение включает выявление и терапию сердечно-сосудистой патологии, устранение сосудистых факторов риска. В базовом симптоматическом лечении деменции применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов. При лечении легких и умеренных СКР основная роль отводится выявлению, лечению и профилактике причин болезни, когнитивному тренингу, а также антагонистам NMDA-рецепторов.

**Заключение.** Своевременная диагностика и правильное лечение СКР исключительно важны, учитывая высокий риск инвалидизации пациентов без лечения и широкую распространенность СКР.

**Ключевые слова:** сосудистые когнитивные расстройства, сосудистая деменция, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов, когнитивно-моторный тренинг.

## Current Approaches to Treating and Rehabilitating Patients with Vascular Cognitive Impairment

I. S. Preobrazhenskaya, A. A. Naumenko, N. V. Trofimova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Objective of the Review:** To describe modern approaches to treating and rehabilitating patients with vascular cognitive impairment (VCI).

**Key Points:** Vascular cognitive impairment refers to cognitive changes of varying degrees caused by cerebrovascular disorders.

This impairment is the result of damage to large areas of the brain, including zones involved in cognitive functioning. The prevalence of VCI is extremely high. When not correctly diagnosed or left untreated, it may exacerbate and lead to dementia.

VCI is partially reversible. Pathogenesis-oriented treatment includes detection and treatment of cardiovascular disorders and correction of vascular risk factors. Basic symptomatic treatment for dementia includes acetylcholinesterase inhibitors and NMDA-receptor antagonists. In treating mild and moderate VCI, key measures include the identification, treatment, and prevention of conditions that cause the underlying disease; cognitive trainings; and the use of NMDA-receptor antagonists.

**Conclusion:** The high risk of disability in patients with untreated VCI and the high prevalence of this condition highlight the great importance of timely diagnosis and the correct treatment of VCI.

**Keywords:** vascular cognitive impairment, vascular dementia, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA-receptor antagonists, cognitive-motor training.

Заблевание, проявляющиеся когнитивными нарушениями, с каждым годом поражают все больше людей, и зачастую трудоспособного возраста, следствием чего являются экономические, трудовые и социальные потери. Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) распространены чрезвычайно широко и являются второй после болезни Альцгеймера (БА) причиной развития деменции. В формировании недементных когнитивных нарушений роль сосудистого поражения головного мозга, возможно, еще значительнее. При недостаточном внимании к лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии, раннему выявлению и устранению сосудистых факторов риска легкие и умеренные расстройства сосудистой этиологии могут выходить на первый план и становиться основной причиной развития когнитивных нарушений в популяции [25, 71, 72]. На развитие и течение БА негативное действие оказывают сопутствующая сердечно-сосудистая патология, сосудистые факторы риска, перенесенные пациентом ОНМК.

Следует отметить также, что сосудистые и нейродегенеративные расстройства при их сочетании взаимно утяжеляют клинические проявления друг друга. В последнем случае речь идет о так называемых смешанных когнитивных нарушениях, на долю которых приходится порядка 15–20% всех случаев деменции [43, 50].

**Цель обзора** — изложение современных подходов к лечению СКР.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» был введен в употребление V. Nachevski в 1994 г. [23, 52]. Под ним следует понимать когнитивные нарушения любой степени выраженности (легкие, умеренные, тяжелые), причиной которых стало сосудистое поражение головного мозга.

Факторами риска СКР являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, патология свертываемости крови, сахарный диабет, гиперлипидемия,

**Науменко Анна Алексеевна** — врач-невролог университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: preobragenskaya@mta.ru

**Преображенская Ирина Сергеевна** — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: preobragenskaya@mta.ru

**Трофимова Наталья Владимировна** — врач-невролог университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: preobragenskaya@mta.ru

изменения состояния сосудистой стенки другой этиологии (васкулиты), перенесенные инсульт и инфаркт миокарда, низкая физическая активность, абдоминальное ожирение и низкий уровень образования.

Говоря об эпидемиологии СКР, следует упомянуть, что по результатам популяционных исследований сделано несколько выводов: 1) распространенность СКР зависит от возраста и удваивается каждые 5 лет; 2) эти нарушения чаще встречаются у мужчин; 3) имеются некоторые различия по распространенности СКР между нациями и странами. В целом распространенность сосудистой деменции колеблется в диапазоне от 2,2% у женщин в возрасте 70–79 лет до 16,3% у мужчин старше 80 лет [62].

В основе развития СКР может лежать как ОНМК, так и хроническое поражение головного мозга (повторяющиеся ОНМК, лейкоареоз) вследствие атеросклероза магистральных артерий головы, кардио- и артерио-артериальных эмболий, нарушения баланса между артериальным притоком и венозным оттоком крови, патологии сосудов мелкого калибра [18, 25, 27, 30, 69]. Характер когнитивных нарушений у пациентов с СКР будет различным: когнитивные симптомы определяются локализацией очагового ишемического поражения. В то же время выраженность когнитивных нарушений будет в большей степени определяться объемом поражения головного мозга либо страданием так называемых стратегических зон — структур мозга, важных для когнитивного функционирования [30, 54]. К таким зонам традиционно относят базальные ганглии, таламус, гиппокамп, ствол головного мозга и лобные доли. При вовлечении «стратегической» зоны для развития когнитивных симптомов объем поражения вещества головного мозга должен быть не менее 10 см<sup>3</sup> [45]. Если «стратегическая» зона интактна, суммарный объем некроза должен составлять примерно 50–100 см<sup>3</sup> [41, 84].

Различают несколько вариантов формирования СКР:

1) ОНМК с поражением «стратегических» зон. Когнитивные нарушения развиваются остро, дальнейшее их течение при однократном инсульте обычно стационарное;

2) мультиинфарктное поражение белого вещества головного мозга и подкорковых структур. Когнитивные нарушения будут развиваться прогрессивно, возможно, ступенеобразно. Пациент часто не знает о перенесенных инсультах, поскольку они не проявлялись никакой неврологической симптоматикой («немые» инфаркты);

3) диффузное поражение белого вещества (лейкоареоз) без перенесенных ОНМК также характеризуется постепенным ухудшением когнитивных функций (болезнь Бинсвангера). На фоне прогрессивного течения отмечаются колебания выраженности когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств (флюктуации), обычно связанные с колебаниями выраженности сердечно-сосудистой (АД, ЧСС, аритмии) и иной соматической патологии (сахар крови, лактатацидоз, гиповолемия и т. д.). Следует отметить, что современные методы нейровизуализации позволили уточнить природу поражения головного мозга в этом случае и показали, что обычно лейкоареоз сочетается с мультиинфарктным поражением головного мозга [23];

4) развитие когнитивных нарушений после перенесенного пациентом инсульта, большого по объему. По данным Н. J. Lin и соавт., инсульт повышает риск развития деменции в среднем в 4 раза [64]. Сходные данные опубликованы Т. Pohjasvaara и соавт. [75].

Согласно общепринятым классификациям, постинсультные когнитивные нарушения могут быть установлены, если

их дебют совпадает со временем развития инсульта и они сохраняются через 3 месяца после ОНМК. Следует учитывать, что инсульт может быть не только причиной развития когнитивных нарушений, но и фактором, инициирующим развитие когнитивных расстройств иной этиологии. Чаще всего это манифестация БА — нейродегенеративного заболевания, клинические проявления которого возникают лишь через 10–15 лет от начала развития болезни [23]. В таком случае правильно говорить не о постинсультном когнитивном расстройстве, а о развитии БА.

Исследование, выполненное В. А. Парфёновым и соавт., показало, что инсульт вносит весомый вклад в возникновение и дальнейшее развитие когнитивных расстройств. Так, в ходе анализа когнитивных нарушений у пациентов с легким неврологическим дефицитом и без афазии когнитивные нарушения были выявлены у 68% обследованных в остром периоде инсульта, в то время как в постинсультном периоде их частота составила 83%, при этом у 53% больных нарушения соответствовали критериям умеренных когнитивных расстройств (УКР), а у 30% была выявлена деменция [31].

Ретроспективный анализ показал достоверное нарастание выраженности когнитивных нарушений у лиц, перенесших инсульт. Так, когнитивные нарушения отмечались у 26% пациентов до развития у них инсульта и у 60% — через три месяца после перенесенного инсульта [25, 27]. Однако, по данным подробного анализа их качественных характеристик, у 32% больных эти нарушения в постинсультном периоде соответствовали БА. Таким образом, проведенные исследования убедительно продемонстрировали, что в трети случаев когнитивные нарушения после ОНМК не являются следствием перенесенного инсульта, а развиваются в рамках манифестации текущего нейродегенеративного процесса.

Исследование R. Varba и соавт. показало, что когнитивные нарушения, в том числе тяжелые, часто предшествуют инсульту. В исследование были включены 324 пациента, которые перенесли инсульт; у 15% обследованных деменция отмечалась до развития ОНМК. Пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями были достоверно старше и имели низкий уровень образования, группа пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями состояла преимущественно из женщин. У лиц с деменцией были выявлены как длительный анамнез сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, так и большая выраженность церебральной атрофии (преимущественно височных долей головного мозга) согласно результатам МРТ; нейровизуализация показала также достоверно большую распространенность лейкоареоза. Таким образом, вероятно, большая часть случаев деменции обусловлена не сосудистым поражением головного мозга, а сочетанием цереброваскулярной патологии с текущим нейродегенеративным процессом [38]. Проведенные исследования также продемонстрировали, что наличие деменции прогностически неблагоприятно, уровень смертности у пациентов с деменцией выше. Этот факт очевиден, и его легко объяснить, если расценивать деменцию как декомпенсацию когнитивных функций вследствие поражения большого объема вещества головного мозга.

Клинические данные подтверждаются морфологическими исследованиями. Так, при клинко-морфологическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» были выявлены сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, в то время как у 16–48%

пациентов с прижизненно диагностированной БА — лакунарные инфаркты и лейкоареоз [23, 39, 47, 55, 61].

М. А. Чердак и соавт. выполнили исследование по изучению роли сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт. В исследовании вошли 120 пациентов (64 женщины и 56 мужчин) в возрасте от 55 до 85 лет. Было выявлено, что когнитивные расстройства проявляются в том числе нарушениями поведения, а также изменением эмоциональной сферы, чаще всего развитием депрессии и апатии. Когнитивные нарушения, развившиеся после инсульта, имели тенденцию к спонтанному уменьшению, что было в большей степени характерно для СКР и в меньшей степени — для нейродегенеративных когнитивных расстройств. Наиболее полно восстанавливались нейродинамические и исполнительные функции [28].

С учетом вышесказанного, необходимо более подробно остановиться на процессах, которые лежат в основе восстановления или улучшения когнитивных функций у пациентов, у которых когнитивные нарушения развились вследствие инсульта. Положительная динамика когнитивных функций в данном случае может быть следствием нейропластичности и реадaptации.

Нейропластичность, в свою очередь, можно разделить на нейрогенез и микроструктурные и функциональные изменения сохранных нейронов [8, 86]. Нейрогенез в большей степени характерен для перинфарктной зоны в восстановительном периоде инсульта, часто описываемые локализации нейрогенеза — субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа и субэпендимальные отделы боковых желудочков [5]. В перинфарктной зоне происходит вовлечение новообразованных нейронов/астроцитов/олигодендроцитов в нейрональные сети вследствие образования новых синаптических и функциональных связей с другими нейронами [5, 11, 29, 34, 46, 51, 58, 76].

Однако только синаптический нейрогенез не может в достаточной степени обеспечить восстановление функции, утраченной вследствие инсульта. Значительная роль принадлежит микроструктурной и функциональной перестройке уже существующих нейронов. Формирование новых навыков, умений, знаний морфологически проявляется изменением числа шипиков и дендритов нейронов головного мозга с последующим образованием новых синапсов и новых нейрональных сетей [8, 29]. Подобные процессы отмечаются у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Проведенные исследования подтвердили, что у пациентов, склонных к восстановлению когнитивных функций или уменьшению выраженности когнитивных расстройств, отмечается активная структурно-функциональная перестройка нейронов и их связей, особенно в отделах противоположного полушария, симметричных пораженному очагу [8, 42, 48, 65, 67, 83, 87].

В отличие от нейропластичности, пик которой приходится на первые месяцы после перенесенного пациентом ОНМК, реадaptация способна улучшить когнитивные и иные функции пациента как на ранней стадии восстановления, так и в значительно более поздний период. Суть этого адаптационного механизма сводится к уменьшению функционального дефекта путем приспособления, например, здоровая рука может взять на себя часть функций руки, ослабленной вследствие пареза [1, 11, 16, 81].

Ухудшение памяти — состояние, типичное для пациентов как с подкорковым СКР, так и с амнестическим вариантом УКР [18, 20]. Гиппокамп представляет собой гетерогенную

структуру, состоящую из нескольких анатомически и функционально отдельных структур, которая отвечает за консолидацию информации из кратковременной памяти в долговременную. До сих пор неясно, какие зоны гиппокампа преимущественно страдают у пациентов с СКР и какие — при амнестическом варианте УКР. Х. Ли и соавт. выполнили исследование, в котором приняли участие 26 пациентов с СКР, 26 — с амнестическим вариантом УКР и 26 добровольцев без когнитивных нарушений. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования. Авторы применили автоматизированный метод сегментации гиппокампа для оценки объема нескольких гиппокампальных зон, включая аммонов рога (CA: 1–4), зубчатую фасцию гиппокампа, или зубчатую извилину (*gyrus dentatus* — DG), опорную структуру гиппокампа (*subiculum*) и зону около нее (*presubiculum*). Результаты показали у пациентов с СКР меньшую атрофию гиппокампа, чем в группе с амнестическим вариантом УКР, несмотря на отсутствие значительных различий в баллах по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE). Сравнение пациентов с СКР с группой контроля показало, что при СКР достоверно снижается объем левой *subiculum* с *presubiculum* и правого CA4/DG [63]. Таким образом, патологический процесс при нейродегенеративном и ишемическом поражении головного мозга может затрагивать структуры гиппокампального круга, но при этом степень их поражения и локализация будут различны. Подобное мнение высказывается и другими исследователями [59].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Следует отметить, что клиническая картина нарушений памяти у пациентов с СКР и с амнестическим вариантом УКР будет различаться. При наличии амнестического варианта УКР будут отмечаться так называемые гиппокампальные нарушения памяти, проявляющиеся снижением объема отсроченного воспроизведения запоминаемой информации по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения, а также неэффективностью семантического опосредования (подсказки). У пациентов с СКР на первый план выйдут регуляторные нарушения памяти — объем как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения информации будет в значительной степени увеличиваться при введении организующей методики (подсказки), привлечении внимания пациента, а также будет зависеть от скорости психических процессов, способности к созданию программы действий и к контролю над ее выполнением. В клинической картине СКР будут преобладать симптомы лобно-подкорковых отделов и связей головного мозга: зрительно-пространственные нарушения, снижение скорости психических процессов, снижение и колебание уровня внимания (истощаемость), недостаточность «управляющих» функций головного мозга [23, 26] (табл. 1).

Н. В. Вахнина и соавт. приводят данные, согласно которым клинические признаки поражения передних отделов головного мозга, а также их связей характерны для всех пациентов с СКР, развившимися вследствие инсульта. В  $\frac{2}{3}$  случаев клинические и нейропсихологические признаки поражения лобных долей и их связей были основными клиническими симптомами [2, 12, 22]. Следует отметить, что другими исследователями эти данные не подтверждены: по наблюдениям Т. Pohjasvaara и соавт., например, нарушение «управляющих» функций отмечается всего у 40% пациентов, перенесших инсульт [74]. Видимо, столь широкий разброс данных является результатом гетерогенности выборки пациентов.

## Симптомы и локализация инсульта при расстройстве «управляющих» когнитивных функций [12]

Функция	Локализация	Патологические симптомы
Формирование мотивации	цингулярная извилина	безразличие, апатия, абулия
Контроль деятельности	орбитофронтальная кора	отвлекаемость, снижение критики
Выбор новой цели	дорсолатеральная префронтальная кора	брадифрения, инертность, персеверации

Исследование когнитивных функций у пациентов с СКР должно выполняться несколько раз, в разные сроки от момента развития диагностированного ОНМК. Согласно результатам исследования, выполненного Л. В. Климовым и соавт., данные, полученные при анализе выраженности когнитивных расстройств у пациентов в первые дни инсульта, коррелируют с результатами более подробного нейропсихологического обследования, проведенного через несколько недель [14, 17]. Таким образом, нейропсихологическое исследование, выполненное пациенту в остром и острейшем периодах инсульта, может иметь прогностическое значение — давать основания для прогноза развития когнитивных нарушений и их динамики в раннем и восстановительном периодах ОНМК.

Диагностику когнитивных нарушений у пациентов с СКР значительно осложняет наличие сопутствующих эмоциональных расстройств, особенно депрессии и апатии. При депрессии и СКР отмечаются сходные когнитивные нарушения: уменьшение скорости психических процессов, снижение уровня внимания, дисфункция лобно-подкорковых связей. Когнитивные нарушения типичны для депрессии и в ряде случаев могут достигать степени тяжелых когнитивных расстройств — при этом следует говорить о наличии у пациента «псевдодеменции». В свою очередь, депрессия — типичное клиническое проявление церебральной ишемии. По данным ряда исследователей, депрессия отмечается в 30–60% случаев СКР [21, 23, 35, 36, 53, 77]. Апатия может быть как следствием депрессии, так и результатом поражения передних отделов головного мозга и их связей. Сочетание когнитивных нарушений с апатией и депрессией приводит к обязательному нарастанию выраженности когнитивных расстройств.

Сложность диагностики эмоциональных нарушений у пациентов с СКР связана и с тем, что пациенты редко предъявляют жалобы на депрессию. В основе клинических проявлений депрессии при СКР, или сосудистой депрессии, лежит снижение настроения, психической и физической активности без ощущения самой депрессии — тоски, чувства вины; при этом когнитивные и соматические симптомы, напротив, присутствуют чрезвычайно широко. Пациенты отмечают снижение уровней внимания и памяти, замедленность мышления, ощущение «неясной головы». Депрессия в таком случае может быть выявлена методом активного расспроса и анкетирования (таблица 2).

Согласно клиническим рекомендациям прошлых лет, сочетание депрессии и СКР являлось основанием для назначения антидепрессантов и повторного проведения нейропсихологического обследования с целью выявления характера и выраженности когнитивных нарушений после купирования депрессии. Однако опубликованные результаты исследований последнего времени свидетельствуют, что некоторые антидепрессанты (например, ингибиторы обратного захвата серотонина) могут оказывать положительное действие на когнитивные функции при СКР и в отсутствие депрессии — при назначении этих препаратов отмечаются увеличение

## Диагностические критерии сосудистой депрессии [23, 33]

№	Критерии
1	Начало после 50 лет
2	В клинической картине преобладание ангедонии (отсутствия удовольствия от жизни), снижение мотивации и инициативы, апатия
3	Характерны выраженные когнитивные симптомы: замедленность мышления (брадифрения), трудности концентрации внимания
4	Не характерны тоска и чувство вины
5	Тенденция к затяжному течению
6	Умеренная резистентность к лекарственной терапии

скорости психических процессов, повышение уровней внимания и мотивации [56, 78]. В то же время у молодых людей, имевших депрессию и вторичные когнитивные нарушения, коррекция эмоциональных нарушений не приводила к полному восстановлению когнитивных функций [15, 44].

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Современный подход к лечению когнитивных нарушений любой этиологии должен включать как лекарственные, так и нелекарственные методы. Лекарственные методы в соответствии с очередностью применения подразделяются на патогенетическую терапию, базовую симптоматическую терапию и неспецифическое лечение. Нелекарственные методы включают когнитивный и моторный тренинг, психотерапию, когнитивную стимуляцию.

**Лекарственные методы.** Патогенетическая терапия СКР состоит из своевременного выявления и коррекции сердечно-сосудистой патологии, устранения сосудистых факторов риска. При выявлении у пациента СКР основу лечения когнитивных нарушений составляют нормализация АД, уровня глюкозы крови; коррекция гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма; назначение препаратов, улучшающих показатели свертываемости крови; отказ от курения и т. д. Многочисленные клинические исследования показали, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии, даже без дополнения схемы лечения препаратами базовой симптоматической терапии, позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций, а также отсрочить дальнейшее развитие когнитивных нарушений и наступление деменции [3, 9, 24, 80]. Пациента необходимо проинформировать о важности изменения жизненного уклада: кроме отказа от курения, желательны изменить пищевые привычки и употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы, избегая животных жиров и мяса животных; при наличии избыточного веса следует позаботиться о его снижении, а также увеличить как физическую, так и умственную активность.



Базовая симптоматическая терапия СКР включает два класса лекарственных препаратов — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты NMDA-рецепторов. Применение АХЭС-И у пациентов с СКР спорно, исследователями высказываются разные мнения. Так, учитывая морфологию ацетилхолинергических путей (данные пути локализованы преимущественно в перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга и, соответственно, могут страдать как вследствие лейкоареоза, так и при образовании лакун и инфарктов большого объема в этих областях), можно предположить дефицит ацетилхолина при СКР разной степени выраженности. Тем не менее многие исследователи отмечают, что преимущественный эффект АХЭС-И проявляется у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности при наличии сопутствующего нейродегенеративного заболевания [40]. Таким образом, вопрос о применении АХЭС-И как средств базовой симптоматической терапии на стадии тяжелых когнитивных нарушений остается открытым. К сожалению, данные об использовании АХЭС-И в качестве средств базовой симптоматической терапии у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями еще более неутешительны: исследования не показали значимой эффективности терапии АХЭС-И при когнитивных нарушениях, не достигающих стадии деменции [26, 30].

Для анализа эффективности второй группы препаратов базовой симптоматической терапии — антагонистов NMDA-рецепторов — следует подробнее остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергический синапс включает два типа ионных каналов: медленные и быстрые. Медленные каналы снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации быстрых каналов, снабженных AMPA-рецепторами, что, в свою очередь, приводит к изменению мембранного потенциала [11, 42, 65, 87]. В состоянии покоя ионы магния держат кальциевые каналы закрытыми. При открытии кальциевых каналов происходит поступление ионов натрия в клетку и выход ионов кальция из клетки. Мемантин — обратимый блокатор NMDA-рецепторов — фактически выполняет функцию ионов магния, но с большим сродством к белкам мембраны нейрона [10, 70, 82]. При отсутствии последующей активации мембранный потенциал клетки длительно находится в «отклоненном» состоянии, в связи с этим повторное возбуждение постсинаптической мембраны достигается существенно легче, что дает основание для развития так называемого феномена проторения пути — облегчения прохождения импульсов по активным и функционально нейрональным значимым сетям [11, 42, 65, 87].

В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенциация развивается как в функционально значимых, так и в функционально незначимых синапсах, тем самым затрудняя процессы восстановления и обучения [4, 6, 7, 11]. В таких случаях мемантин (Акатинол мемантин) способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [4, 7, 37].

Препарат хорошо переносится и в сопоставлении с другими средствами базовой симптоматической терапии обладает сравнительно небольшим числом побочных эффектов и противопоказаний, что является особенно полезным качеством для лекарственного средства, используемого в терапии у пожилых пациентов с широким спектром соматической патологии.

Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность мемантина (Акатинола мемантина) в лечении сосудистой и смешанной деменции любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. На фоне применения обсуждаемого препарата у пациентов достоверно уменьшалась выраженность когнитивных расстройств — по данным J. M. Orgogozo и соавт., G. Wilcock и соавт., уменьшение составило в среднем 2 балла по шкале ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Scale — cognitive) [68, 85], — что сочеталось со снижением выраженности нарушений поведения, повышением адаптации в повседневной жизни и качества жизни в целом. Исследования показали также хороший эффект мемантина (Акатинола мемантина) в лечении недементных (умеренных) когнитивных нарушений, особенно при преобладании среди когнитивных расстройств нарушений «управляющих» лобных функций [13, 19, 32]. Эти результаты делают мемантин (Акатинол мемантин) препаратом выбора в терапии УКР, в том числе СКР.

Интересна эффективность применения мемантина (Акатинола мемантина) в раннем и восстановительном периодах инсульта. Исследования, выполненные В. А. Парфёновым и соавт., показали, что на фоне терапии этим препаратом в восстановительном периоде ОНМК достигается не только положительная динамика когнитивных функций, но и уменьшение инвалидизации пациента в целом [22]. Сходные результаты получены S. Petrilli и соавт. [73]. Анализ эффективности применения мемантина (Акатинола мемантина) в остром периоде ишемического инсульта показал его достоверное положительное влияние как на скорость и качество восстановления когнитивных функций, так и на качество реабилитации пациентов [60]. Полученные данные позволяют рекомендовать применение мемантина (Акатинола мемантина) в целях базовой симптоматической терапии у пациентов с СКР любой степени выраженности, а также для быстрой и качественной реабилитации пациентов на фоне ОНМК.

**Нелекарственные методы.** Следует отметить, что практически все исследования, посвященные изучению эффективности когнитивного и моторного тренинга у пациентов с когнитивными нарушениями, выполнены без учета этиологии когнитивных расстройств. Вероятно, общие правила тренинга сходны, различие составляет только поражение тех или иных когнитивных функций, над которыми и будет осуществляться работа, однако оценка эффективности разных видов когнитивного и моторного тренинга, несомненно, нуждается в дополнительном анализе.

Так, R. Kawashima и соавт. опубликовали результаты проведенного в 2013 г. исследования по оценке эффективности обучающей терапии у пациентов с БА и сосудистой деменцией. Группа контроля получала стандартную лекарственную терапию. Участники интервенционной группы выполняли упражнения, в рамках которых необходимо было рассказывать истории и решать арифметические задачи, при этом каждый пациент получал индивидуальную программу занятий. Данные методы, по мнению авторов, могли увеличить объем рабочей памяти и, как следствие, улучшить абстрактное мышление и повысить скорость решения задач. Занятия проводились 3–5 раз в неделю по 15 минут. Через 6 месяцев исследования в основной группе отмечалось увеличение баллов по шкале MMSE с 15,8 до 18,2, по шкале FAB (Frontal Assessment Battery) — с 6,6 до 7,7, в то время как в группе

контроля по MMSE произошло снижение на 2,5 балла, а показатели FAB остались без изменений [57].

T. Ngandu и соавт. проведено предварительное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование клинической эффективности мультидоменного подхода в профилактике ухудшения когнитивных функций у пожилых лиц, находившихся в группе риска развития когнитивных расстройств. В исследование были включены 1260 человек в возрасте 60–77 лет. Участников рандомизировали в соотношении 1 : 1 в две группы: мультидоменную группу интервенции (диета, физические упражнения, когнитивный тренинг, мониторинг сосудистых факторов риска) и группу контроля (общие советы по здоровью). Окончательное исследование результатов было выполнено по показателям 591 участника группы интервенции и 599 участников группы контроля [66].

Интервенция диетой проводилась диетологами на основе финских рекомендаций по питанию и включала 3 индивидуальных занятия и 7–9 групповых. На индивидуальных занятиях осуществлялся подбор диеты, на групповых — пациенты участвовали в дискуссиях и выполняли практические упражнения для облегчения изменения образа жизни. Участникам советовали придерживаться следующей диеты: 10–20% ежедневной энергии получать от протеинов; 25–35% — от жиров (менее 10% от насыщенных и транс-жирных кислот, 10–20% от мононенасыщенных жирных кислот и 5–10% от полиненасыщенных жирных кислот, в их числе 2,5–3 г в день должны были составлять жирные кислоты омега-3); 45–55% — от углеводов (с потреблением 25–35 г в день пищевых волокон) и 5% ежедневной энергии — от алкоголя; норма потребления соли — менее 5 г в день. Всего этого удалось достигнуть путем включения в рацион большого количества фруктов и овощей, цельнозерновых, нежирных молочных и мясных продуктов, а также рыбы (не менее двух порций в неделю), ограничения приема сахарозы (менее 50 г в день) и использования растительного маргарина и рапсового масла вместо сливочного масла [66].

Физические упражнения выполнялись под руководством физиотерапевта в тренажерном зале и предусматривали тренировку мышечной силы, аэробную нагрузку. В общий план занятий были включены упражнения на улучшение постурального баланса [66].

Когнитивный тренинг в группах проводился психологом, индивидуальный тренинг включал в себя тренировку различных познавательных функций с использованием компьютерных программ [66].

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов основной группы динамика когнитивных функций была достоверно лучше. Межгрупповые различия достигли статистической значимости через год наблюдения [66].

Эффективность моторного тренинга в отношении когнитивных расстройств изучалась в различных исследованиях. Согласно полученным данным, физические упражнения положительно влияют на состояние церебрально-метаболизма, а также на функциональную активность сердечно-сосудистой системы. Эффект моторного тренинга при коррекции когнитивных нарушений, вероятно, обусловлен сочетанным действием непосредственно на мозг и на выраженность сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска. Следует отметить также, что физические упражнения способствуют таким процессам, как ангиогенез и артериогенез (возникновение новых капилляров и увеличение в диаметре существующих сосудов), это делает несомненно полезным их применение у пациентов с СКР [79].

Стандартных программ моторного тренинга не существует. Некоторые сложности представляет анализ динамики отдельных когнитивных функций на фоне его проведения. Так, N. Gates и соавт. в своем исследовании у пациентов с УКР продемонстрировали положительное действие аэробных нагрузок на скорость психических процессов, но не на улучшение памяти, в отличие от тренинга с сопротивлением, который может оказывать влияние и на мнестические функции [49]. Учитывая тот факт, что большая часть исследований выполнена без учета нозологической принадлежности пациентов, дифференциальный подход к методам моторного тренинга у пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении сосудистых когнитивных расстройств (СКР) любой степени выраженности наиболее правильным представляется комплексный подход, включающий патогенетическое лечение, базовую симптоматическую терапию, а также нелекарственные методы (когнитивный и моторный тренинг).

Препаратом выбора базовой симптоматической терапии при когнитивных расстройствах сосудистого генеза является мемантин (Акатинол мемантин). Эффективность неспецифической терапии спорна, в связи с чем лечение пациентов с СКР ни в коем случае не следует начинать с применения неспецифических препаратов — ноотропных, нейрорегенерационных, вазоактивных и других лекарственных средств.

Чрезвычайно важна профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, которые фактически являются основным патогенетическим субстратом формирования СКР. Целесообразна тщательная оценка сопутствующих изменений поведения и эмоциональной сферы пациента с обязательной коррекцией имеющихся расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А. С., Бабенков Н. В., Носенко Е. М., Андреева Н. Я. и соавт. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2001. № 2. С. 34–37.
2. Вахнина Н. В., Никитина Л. Ю., Парфёнов В. А. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Прил.)*. 2008. Вып. 22. С. 16–21.
3. Виленский Б. С. Инсульт. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. С. 12.
4. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. 320 с.
5. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М., 2014. 85 с.

6. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 325 с.
7. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция // *Под ред. Н. Н. Яхно. М., 2002. Т. 2. С. 189–207.*
8. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2009. Т. 109. № 4. С. 4–8.
9. Дамулин И. В., Парфёнов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // *В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей // Под ред. Н. Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.*
10. Захаров В. В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2014. № 4. С. 6–14.

11. Захаров В. В. Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта // Фарматека. 2015. № 9. С. 80–87.
12. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 8–16.
13. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при депрессии // Эффектив. фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2015. № 1. С. 18–27.
14. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // Атмосфера. Нервные болезни. 2011. № 3. С. 14–20.
15. Захаров В. В., Вахнина Н. В., Громова Д. О., Тараповская А. А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // Мед. совет. 2015. № 10. Неврология/Ревматология. С. 14–20.
16. Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. Реабилитация после инсульта // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 25. С. 1390–1394.
17. Климов Л. В., Парфёнов В. А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврол. журн. 2006. Т. 11. Прил. 1. С. 53–56.
18. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М., 2006. 58 с.
19. Левин О. С., Юнищенко Н. А., Дударова М. А. Эффективность Акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 7. С. 36–42.
20. Парфенов В. А. Артериальная гипертензия и инсульт // Неврол. журн. 2001. № 6. С. 4–7.
21. Парфенов В. А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
22. Парфенов В. А., Вахнина Н. В., Никитина Л. Ю. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // Клин. геронтология. 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
23. Парфенов В. А., Захаров В. В., Преображенская И. С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014. С. 1–106.
24. Парфенов В. А., Старчина Ю. А., Яхно И. Н. Эпросартан (Теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 1. С. 46–51.
25. Преображенская И. С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение // Фарматека. Кардиология/Неврология. 2013. № 9 (262). С. 49–53.
26. Преображенская И. С., Яхно И. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
27. Чердак М. А., Парфенов В. А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // Неврол. журн. 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
28. Чердак М. А., Яхно И. Н. Постинсультные когнитивные расстройства // Журн. неврологии им. Б. М. Маньковского. 2013. № 1. С. 31–37.
29. Ярыгин К. Н., Ярыгин В. Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 4–13.
30. Яхно И. Н., Захаров В. В. Сосудистые когнитивные расстройства // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 12. С. 2–7.
31. Яхно И. Н., Парфёнов В. А., Климов Л. В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Прил.). 2003. Вып. 9. С. 171.
32. Яхно И. Н., Преображенская И. С., Захаров В. В., Мхитарян Э. А. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврол. журн. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
33. Alexopoulos G. S., Meyers B. S., Young R. C., Campbell S. et al. 'Vascular depression' hypothesis // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54. N 10. P. 915–922.
34. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // Science. 1962. Vol. 135. N 3509. P. 1127–1128.
35. Andersen G., Vestergaard K., Ingemann-Nielsen M., Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression // Acta Psychiatr. Scand. 1995. Vol. 92. N 3. P. 193–198.
36. Andersen G., Vestergaard K., Riis J., Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale // Acta Psychiatr. Scand. 1994. Vol. 90. N 3. P. 190–195.
37. Areosa S. A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Iss. 3. Art. N: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.
38. Barba R., Castro M. D., del Mar Morín M., Rodríguez-Romero R. et al. Prestroke dementia // Cerebrovasc. Dis. 2001. Vol. 11. N 3. P. 216–224.
39. Barker W. W., Luis C. A., Kashuba A., Luis M. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002. Vol. 16. N 4. P. 203–212.
40. Baskys A., Hou A. C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // Clin. Interv. Aging. 2007. Vol. 2. N 3. P. 327–335.
41. Blessed G., Tomlinson B. E., Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects // Br. J. Psychiatry. 1968. Vol. 114. N 512. P. 797–811.
42. Bütefisch C. M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // Neuroscientist. 2004. Vol. 10. N 2. P. 163–173.
43. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2<sup>nd</sup> ed. of Cerebrovascular disease and dementia. Ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. Martin Dunitz, 2004.
44. Conradi H. J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // Psychol. Med. 2011. Vol. 41. N 6. P. 1165–1174.
45. Del Ser T., Bermejo F., Portera A., Arredondo J. M. et al. Vascular dementia. A clinicopathological study // J. Neurol. Sci. 1990. Vol. 96. N 1. P. 1–17.
46. Eriksson P. S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A. M. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nat. Med. 1998. Vol. 4. N 11. P. 1313–1317.
47. Fu C., Chute D. J., Farag E. S., Garakian J. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // Arch. Pathol. Lab. Med. 2004. Vol. 128. N 1. P. 32–38.
48. Gage F. H. Structural plasticity of the adult brain // Dialogues Clin. Neurosci. 2004. Vol. 6. N 2. P. 135–141.
49. Gates N., Fiatarone Singh M. A., Sachdev P. S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2013. Vol. 21. N 11. P. 1086–1097.
50. Gorelick P. B., Scuteri A., Black S. E., Decarli C. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // Stroke. 2011. Vol. 42. N 9. P. 2672–2713.
51. Gould E., Reeves A. J., Graziano M. S., Gross C. G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates // Science. 1999. Vol. 286. N 5439. P. 548–552.
52. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition // In: Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects. Ed. by L. A. Carlson, S. G. Gottfries, B. Winblad. Basel: S. Karger, 1994. P. 2–4.
53. Hackett M. L., Yapa C., Parag V., Anderson C. S. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // Stroke. 2005. Vol. 36. N 6. P. 1330–1340.
54. Hershey L. A., Olszewski W. A. Ischemic vascular dementia // In: Handbook of Demented Illnesses. Ed. by J. C. Morris. New York: Marcel Dekker, Inc., 1994. P. 335–351.
55. Hulette C. M. Brain banking in the United States // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003. Vol. 62. N 7. P. 715–722.

56. Jorge R. E., Robinson R. G., Arndt S., Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. N 10. P. 1823–1829.
57. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence // *J. Prev. Med. Public Health*. 2013. Vol. 46. Suppl. 1. P. S22–27.
58. Kempermann G., Kuhn H. G., Gage F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature*. 1997. Vol. 386. N 6624. P. 493–495.
59. Kim G. H., Lee J. H., Seo S. W., Kim J. H. et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia // *Neurobiol. Aging*. 2015. Vol. 36. N 1. P. 485–491.
60. Kleiser B., Diepers M., Geiger S. et al. Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats // *Neurol. Psych*. 1995. Vol. 3. P. 219–224.
61. Knopman D. S., Parisi J. E., Boeve B. F., Cha R. H. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study // *Arch. Neurol*. 2003. Vol. 60. N 4. P. 569–575.
62. Leys D., Pasquier F., Parnetti L. Epidemiology of vascular dementia // *Haemostasis*. 1998. Vol. 28. N 3–4. P. 134–150.
63. Li X., Li D., Li Q., Li Y. et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6: 20873. DOI: 10.1038/srep20873.
64. Lin H. J., Wolf P. A., Beiser A. S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study // *Neurology*. 1997. Vol. 48. N 3. Suppl. 2. P. A283.
65. Lømo T. The discovery of long-term potentiation // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2003. Vol. 358. N 1432. P. 617–620.
66. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälähti E. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. N 9984. P. 2255–2263.
67. Nieto-Sampedro M., Nieto-Díaz M. Neural plasticity: changes with age // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2005. Vol. 112. N 1. P. 3–27.
68. Orgogozo J. M., Rigaud A. S., Stöffler A., Möbius H. J. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke*. 2002. Vol. 33. N 7. P. 1834–1839.
69. Palmer K., Wang H. X., Bäckman L., Winblad B. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. N 3. P. 436–442.
70. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data // *Neuropharmacology*. 1999. Vol. 38. N 6. P. 735–767.
71. Petersen R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med*. 2004. Vol. 256. N 3. P. 183–194.
72. Petersen R. C., Stevens J. C., Ganguli M., Tangalos E. G. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2001. Vol. 56. N 9. P. 1133–1142.
73. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B., Pinel J. F. et al. Prognostic factors in the recovery of the ability to walk after stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2002. Vol. 11. N 6. P. 330–335.
74. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of post-stroke dementia // In: *Research and Practice in Alzheimer's disease*. Vol. 2. Ed. by B. Vellas, L. J. Fitten. Paris, New York: Serdi Publisher, Springer Publishing Company, 1999. P. 192–195.
75. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R., Hietanen M. et al. Clinical determinants of poststroke dementia // In: *Research and Practice in Alzheimer's disease*. Vol. 2. Ed. by B. Vellas, L. J. Fitten. Paris, New York: Serdi Publisher, Springer Publishing Company, 1999. P. 192–195.
76. Rizzi S., Bianchi P., Guidi S., Ciani E. et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period // *Brain Res*. 2011. Vol. 1415. P. 23–33.
77. Robinson R. G. Neuropsychiatric consequences of stroke // *Annu. Rev. Med*. 1997. N 48. P. 217–229.
78. Royall D. R., Cordes J. A., Román G., Velez A. et al. Sertraline improves executive function in patients with vascular cognitive impairment // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2009. Vol. 21. N 4. P. 445–454.
79. Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G. J. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease // *Cerebrovasc. Dis*. 2013. Vol. 35. N 4. P. 303–312.
80. Skoog I., Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia // In: *Dementia therapeutic research*. Ed. By K. Rockwood, S. Gauthier. London & New York: Taylor & Francis, 2006. P. 189–212.
81. The management of stroke rehabilitation group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation in the primary care setting. West Virginia medical institute incorporation, 2003. 56 p.
82. Thomas S. J., Grossberg G. T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging*. 2009. N 4. P. 367–377.
83. Tillerson J. L., Miller G. W. Forced limb-use and recovery following brain injury // *Neuroscientist*. 2002. Vol. 8. N 6. P. 574–585.
84. Tomlinson B. E., Blessed G., Roth M. Observations on the brains of demented old people // *J. Neurol. Sci*. 1970. Vol. 11. N 3. P. 205–242.
85. Wilcock G., Möbius H. J., Stöffler A.; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2002. Vol. 17. N 6. P. 297–305.
86. World Health Organization. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. Implications for Health Care. Geneva: WHO, 1983. P. 56.
87. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L. G. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // *Brain*. 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181. ■

Библиографическая ссылка:

Преображенская И. С., Науменко А. А., Трофимова Н. В. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. 2016. № 4 (121). С. 30–38.

# Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах

Ю. В. Сайко<sup>1, 2</sup>, Л. С. Андрушко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток

<sup>2</sup> Медицинский центр «Асклепий», г. Владивосток

<sup>3</sup> Уссурийская центральная городская больница

**Цель статьи:** оценка эффективности и безопасности применения нейропептидного препарата Целлекс в остром и восстановительном периодах черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

**Основные положения.** В настоящее время в патогенетической терапии пациентов с ЧМТ достойное место занимают нейропептидные препараты, которые позволяют локализовать процесс вторичного повреждения ткани головного мозга за счет активации процессов аутофагии и снижения экспрессии проапоптотических факторов и, таким образом, способствуют восстановлению целостности гемато-энцефалического барьера, ремиелинизации и активному синаптогенезу и неоангиогенезу.

Целлекс — нейропептидный препарат, который является как первичным, так и вторичным нейропротектором. Эффективность Целлекса у пациента с ЧМТ оценивалась по данным неврологического осмотра, электроэнцефалографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также по краткой шкале оценки психического статуса, шкале госпитальной тревоги и депрессии, шкале тревоги Шихана, шкале депрессии Гамильтона, шкале Вейна для оценки вегетативных изменений.

**Заключение.** Целлекс является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении пациентов в остром и восстановительном периодах ЧМТ.

**Ключевые слова:** Целлекс, черепно-мозговая травма, нейропептиды, апоптоз, аутофагия.

## Head Injuries: Using Neuropeptide-Containing Medication Cellex in Acute and Recovery Phases

Yu. V. Saiko<sup>1, 2</sup>, L. S. Andrushko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Vladivostok

<sup>2</sup> Asclepius Medical Center, Vladivostok

<sup>3</sup> Ussuriysk Central City Hospital

**Purpose of the Paper:** To assess the efficacy and safety of Cellex, a Russian neuropeptide-containing medication, when it is used during the acute and recovery phases of brain injuries.

**Key Points:** Today, neuropeptide-containing medications have found their rightful place in pathogenesis-oriented treatment of head injuries. They help to contain secondary brain damage by enhancing autophagy and inhibiting the expression of proapoptotic factors. These effects contribute to the restoration of the blood-brain barrier integrity, remyelination, and active synaptogenesis and neoangiogenesis.

Cellex, a medication containing neuropeptides, provides both primary and secondary neuroprotection. The efficacy of Cellex was assessed using the following parameters: neurological examination findings and electroencephalography, computed tomography, and magnetic resonance imaging data. In addition, scores were used from the Mini-Mental State Examination, the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Sheehan Anxiety Scale, the Hamilton Depression Scale, and the Vein Vegetative Dysfunction Scale.

**Conclusion:** When used during the acute and recovery phases of brain injuries, Cellex was proven to be an effective and well-tolerated treatment.

**Keywords:** Cellex, brain injury, neuropeptides, apoptosis, autophagy.

В парадигме патогенетической терапии повреждений головного мозга в последнее десятилетие ключевое место занимает применение нейропептидных препаратов [2–5, 24]. В остром периоде использование нейротрофинов ведет к локализации процесса вторичного повреждения ткани головного мозга в зоне так называемой ишемической полутени за счет активации аутофагии и, как следствие, снижения экспрессии проапоптотических факторов и блокировки различных путей апоптоза [6, 13, 15–17, 25]. В восстановительном периоде черепно-мозговой травмы нейропептидные препараты стимулируют созревание бластных форм в нейроны и зрелые глиальные элементы, способствуя восстановлению целостности гемато-энцефалического барьера, ремиелинизации и активному синаптогенезу и неоангиогенезу [4, 6, 7, 11, 21, 22].

Целлекс — нейропептидный препарат, который является как первичным, так и вторичным нейропротектором. Первичное нейропротективное действие Целлекса основано на регуляции нейромедиаторных процессов, что реализуется в торможении возбуждающих аминокислот — аспартата и глутамата. Вторичная нейропротекция связана с прерыванием отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии) [7–10, 12, 20, 23]. Важнейшим моментом в патогенетической терапии ишемического повреждения мозга при ЧМТ в этом случае выступает элемент тканевой иммунорегуляции, связанной с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов и активацией аутофагии (убиквитин-шаперонового каскада клиренса поврежденных молекул) [14, 18, 19, 26–31].

Андрушко Людмила Степановна — врач-невролог КГБУЗ «Уссурийская ЦГБ» СП «Поликлиника № 1». 692509, Приморский край, г. Уссурийск, ул. Краснознаменная, д. 76. E-mail: tel89242678342@gmail.com

Сайко Юлия Викторовна — д. м. н., доцент кафедры психиатрии и неврологии ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России; невролог 000 МЦ «Асклепий». 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. E-mail: juliad77@mail.ru

**Цель статьи** — оценка эффективности и безопасности применения нейропептидного препарата Целлекс у пациента с ЧМТ в остром и восстановительном периодах.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

*Пациент К.*, 68 лет. Поступил в травматологическое отделение КГБУЗ «Уссурийская городская больница» 30.10.2014 с диагнозом: «Открытая проникающая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Очаги размозжения левой лобной и теменной долей, повреждение мозолистого тела. Субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние. Пневмоцефалия». 01.11.2014 переведен бригадой службы медицины катастроф в нейрохирургическое отделение (НХО) ГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2».

Из анамнеза: в молодости перенес ЧМТ, после которой сохранялся трепанационный дефект левой лобной кости. Ориентировочно 25.10.2014 с целью суицида нанес себе ножевое ранение через костный дефект. 30.10.2014 был обнаружен родственниками дома без сознания и госпитализирован. Состояние при поступлении тяжелое, стабильное, контакту недоступен. Проведены первичная хирургическая обработка раны, КТ.

На КТ от 30.10.2014 виден раневой канал длиной 8 см, шириной до 1 см. Субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние, очаги ушиба головного мозга 1–2-го вида в лобных и левой теменной долях, колена мозолистого тела. Субдуральные ликворные гидромы правой лобной, левой лобной и теменной долей. Пневмоцефалия. Дефект левой лобной кости. Застарелые рубцовые изменения левой лобно-теменной области (рис. 1А, Б). При рентгенографии органов грудной полости патологии не выявлено. Терапевтом диагностирована гипертоническая болезнь II степени, риск 3.

Лечение включало перевязки, повторные люмбальные пункции. Регресс раневой ликвореи был достигнут 06.11.2014, ликвор санировался 17.11.2014. Пациент получал антибактериальные, антиоксидантные и сосудистые препараты.

В связи с неэффективностью нейрометаболической терапии по решению локального этического комитета лечебного учреждения и при подписании информированного согласия на 3-и сутки стационарного лечения К. был назначен курс Целлеса: по 1 мл подкожно ежедневно в течение 10 дней.

На 2-е сутки от начала терапии нейропептидами отмечалась четкая реакция активации: пациент пришел в сознание, появился аппетит, диурез адекватный, самостоятельный.

Через 7 дней после госпитализации в НХО было проведено нейропсихологическое обследование пациента с применением методик «Отсчитывание», «Десять слов», «Повторение цифр в прямом и обратном порядке», «Счетные операции», «Пиктограммы», «Толкование пословиц и метафор», «Воспроизведение рассказа», «Четвертый лишний», «Сравнение предметов», а также краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE). Сумма баллов по MMSE соответствовала деменции легкой степени — 21 балл из 30. У пациента диагностировалось грубое нарушение когнитивных процессов в рамках органического патопсихологического симптомокомплекса (ригидный вариант, до уровня деменции).

В неврологическом статусе на момент выписки: сознание ясное, не критичен, несколько неадекватен, во времени и пространстве ориентирован. Менингеальные знаки регрессировали полностью, нистагма и анизокории нет, движения глазных яблок в полном объеме. Черепно-мозговые

нервы без особенностей. Рефлексы с рук и ног живые, равные, мышечный тонус нормальный, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Речь правильная, скудная.

В течение последующего наблюдения пациенту были проведены четыре курса лечения препаратом Целлекс (по 1 мл подкожно ежедневно, № 10): первый — в стационаре, второй — через 1 месяц и далее дважды с интервалом в 6 месяцев. Кроме того, К. получал рисперидон и наблюдался у психиатра до ноября 2015 г.

Состояние пациента оценивалось по данным неврологического осмотра, ЭЭГ, MMSE, шкале госпитальной тревоги и депрессии, шкале тревоги Шихана, шкале депрессии Гамильтона, шкале А. М. Вейна для оценки вегетативных изменений, а также по результатам КТ и МРТ [1].

Через 6 месяцев от момента госпитализации в НХО оценка психического статуса по шкале MMSE составила 29 баллов; пациент был адекватен, ориентирован во времени и пространстве, охотно вступал в контакт, развернуто отвечал на вопросы. Суицидальных мыслей не высказывал и критично относился к своему прошлому поступку. Легко справлялся со сложными задачами.

Нами отмечена стойкая положительная динамика. С момента выписки из стационара до настоящего времени в неврологическом статусе без особенностей. На ЭЭГ, которая проводилась 1 раз в 3 месяца, отмечены увеличение альфа-ритма на 40% от первоначального уровня при правильном зональном распределении и уменьшение регионального замедления над лобными областями и левой теменной областью до 34%. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

В настоящее время К. предъявляет жалобы на нарушение сна, потливость, покраснение лица, перебои в работе сердца, утомляемость, желудочно-кишечные расстройства в виде вздутия, что отражает вегетативную дисфункцию. Результат тестирования по шкале А. М. Вейна для оценки вегетативных изменений снизился с 51 балла при выписке из стационара до 16 баллов — это соответствует вегетативным нарушениям легкой степени выраженности.

Редукция депрессивных проявлений по шкале депрессии Гамильтона отмечалась по всем основным пунктам, включая чувство вины, сниженный фон настроения, суицидальные намерения, работоспособность, заторможенность (рис. 2). Оценка тревоги по шкале Шихана также показала положительную динамику в отношении как психических, так и соматических феноменов (рис. 3).

В настоящий момент пациент трудоспособен, адекватен и правильно ориентирован во времени и пространстве. Суицидальных намерений не высказывает. Следует отметить

Рис. 1. Спиральная компьютерная томограмма пациента К. (октябрь 2014 г.). Фото авторов.

Примечание. На томограмме 1А видны очаги ушиба в обеих лобных и левой теменной долях. На томограмме 1Б — кровь в желудочках мозга

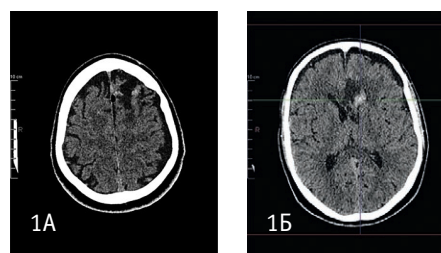
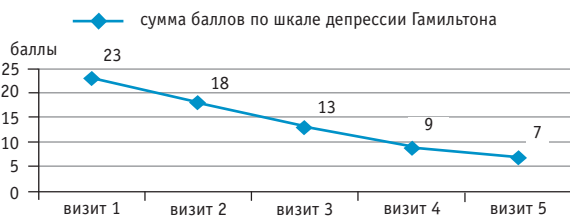


Рис. 2. Динамика выраженности депрессивных проявлений по шкале депрессии Гамильтона, баллы.

Примечание. На рисунках 2, 3 кратность посещений составляет 1 раз в 6 недель



хорошую переносимость Целлекса: в процессе терапии нами не отмечено значимых побочных эффектов.

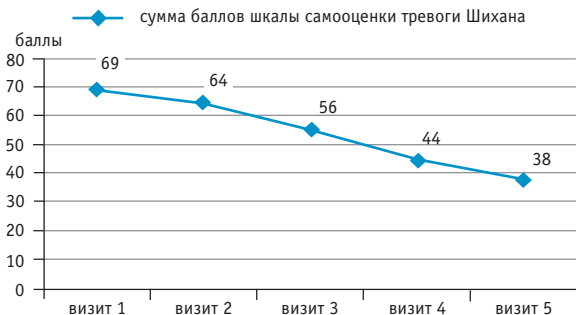
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнения, что применение нейропептидного препарата Целлекс у пациентов с черепно-мозговой травмой

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 363 с.
2. Дудина Ю. В. Иммунологические проблемы эпилептического мозга // Дальневост. мед. журн. 2007. № 4. С. 116–118.
3. Мотавкин П. А., Дудина Ю. В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // Тихоокеанск. мед. журн. 2010. № 1. С. 8–12.
4. Охотин В. Е., Калиниченко С. Г., Дудина Ю. В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 41–55.
5. Сайко Ю. В., Маркина Л. Д. Цитохимия апоптоза в очаге гипервозбудимости при экспериментальной эпилепсии // Фундам. исследования. 2012. № 5 (2). С. 342–345.
6. Скребицкий В. Г., Чепкова А. Н. Синаптическая пластичность в аспекте обучения и памяти // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30. № 4. С. 3–13.
7. Arai K., Jin G., Navaratna D., Lo E. H. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke // FEBS J. 2009. Vol. 276. N 17. P. 4644–4652.
8. Arai K., Lok J., Guo S., Hayakawa K. et al. Cellular mechanisms of neurovascular damage and repair after stroke // J. Child Neurol. 2011. Vol. 26. N 9. P. 1193–1198.
9. Bao F., Liu D. Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces apoptotic cell death and activates caspase-3 // Neuroscience. 2003. Vol. 116. N 1. P. 59–70.
10. Buckmaster P. S., Yamawaki R., Zhang G. F. Axon arbors and synaptic connections of a vulnerable population of interneurons in the dentate gyrus in vivo // J. Comp. Neurol. 2002. Vol. 445. N 4. P. 360–373.
11. Chopp M., Li Y. Stimulation of Plasticity and Functional Recovery After Stroke — Cell-based and Pharmacological Therapy // Eur. Neurol. Rev. 2011. Vol. 6. N 2. P. 97–100.
12. Del Zoppo G. J. The neurovascular unit in the setting of stroke // J. Intern. Med. 2010. Vol. 267. N 2. P. 156–171.
13. Dudina Y. V. Effect of kainate-induced experimental epilepsy on NADPH-diaphorase and calcium-binding proteins in rat hippocampal neurons // Bull. Exp. Biol. Med. 2005. Vol. 139. N 3. P. 309–312.
14. Hanbury R., Ling Z. D., Wu J., Kordower J. H. GFAP knockout mice have increased levels of GDNF that protect striatal neurons from metabolic and excitotoxic insults // J. Comp. Neurol. 2003. Vol. 461. N 3. P. 307–316.
15. Henshall D. C., Araki T., Schindler C. K., Lan J. Q. et al. Activation of Bcl-2-associated death protein and counter-response of Akt within cell populations during seizure-induced neuronal death // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. N 19. P. 8458–8465.
16. Henshall D. C., Araki T., Schindler C. K., Shinoda S. et al. Expression of death-associated protein kinase and recruitment to the tumor necrosis factor

Рис. 3. Динамика оценки тревоги по шкале Шихана, баллы



в остром и восстановительном периодах позволяет получить положительный эффект, который характеризуется восстановлением как двигательных функций, так и составляющих высшей нервной деятельности, а именно мышления, памяти, мотивации, а также способности к стратегическому и тактическому решению сложных задач.

signaling pathway following brief seizures // J. Neurochem. 2003. Vol. 86. N 5. P. 1260–1270.

17. Henshall D. C., Clark R. S., Adelson P. D., Chen M. et al. Alterations in bcl-2 and caspase gene family protein expression in human temporal lobe epilepsy // Neurology. 2000. Vol. 55. N 2. P. 250–257.
18. Henshall D. C., Schindler C. K., So N. K., Lan J. Q. et al. Death-associated protein kinase expression in human temporal lobe epilepsy // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55. N 4. P. 485–494.
19. Henshall D. C., Simon R. P. Epilepsy and apoptosis pathways // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005. Vol. 25. N 12. P. 1557–1572.
20. Inoue H., Ohtaki H., Nakamachi T., Shioda S. et al. Anion channel blockers attenuate delayed neuronal cell death induced by transient forebrain ischemia // J. Neurosci Res. 2007. Vol. 85. N 7. P. 1427–1435.
21. Kalinichenko S. G., Dudina Y. V., Dyuzhen I. V., Motavkin P. A. Induction of NO synthase and glial acidic fibrillary protein in astrocytes in the temporal cortex of the rat with audiogenic epileptiform reactions // Neurosci Behav. Physiol. 2005. Vol. 35. N 6. P. 629–634.
22. Kneussel M., Betz H. Clustering of inhibitory neurotransmitter receptors at developing postsynaptic sites: the membrane activation model // Trends Neurosci. 2000. Vol. 23. N 9. P. 429–435.
23. Kushner E. J., MacEaney O. J., Weil B. R., Greiner J. J. et al. Aging is associated with a proapoptotic endothelial progenitor cell phenotype // J. Vasc. Res. 2011. Vol. 48. N 5. P. 408–414.
24. Liao L., Pilotte J., Xu T., Wong C. C. et al. BDNF induces widespread changes in synaptic protein content and up-regulates components of the translation machinery: an analysis using high-throughput proteomics // J. Proteome Res. 2007. Vol. 6. N 3. P. 1059–1071.
25. Medina R. J., O'Neill C. L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J. et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities // BMC. Med. Genomics. 2010. Vol. 3. Art. 18. DOI: 10.1186/1755-8794-3-18.
26. Müller C. M. A role for glial cells in activity-dependent central nervous plasticity? Review and hypothesis // Int. Rev. Neurobiol. 1992. N 34. P. 215–281.
27. Pawelzik H., Hughes D. I., Thomson A. M. Physiological and morphological diversity of immunocytochemically defined parvalbumin- and cholecystokinin-positive interneurons in CA1 of the adult rat hippocampus // J. Comp. Neurol. 2002. Vol. 443. N 4. P. 346–367.
28. Penkowa M., Giral M., Lago N., Camats J. et al. Astrocyte-targeted expression of IL-6 protects the CNS against a focal brain injury // Exp. Neurol. 2003. Vol. 181. N 2. P. 130–148.
29. Spalding K. L., Bergmann O., Alkass K., Bernard S. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // Cell. 2013. Vol. 153. N 6. P. 1219–1227.
30. Steward O., Torre E. R., Tomasulo R., Lothman E. Neuronal activity up-regulates astroglial gene expression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. N 15. P. 6819–6823.
31. Zhang J. H., Badaut J., Tang J., Obenaus A. et al. The vascular neural network — a new paradigm in stroke pathophysiology // Nat. Rev. Neurol. 2012. Vol. 8. N 12. P. 711–716. ■

Библиографическая ссылка:

Сайко Ю. В., Андрушко Л. С. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 39–41.

## «На авансцену выходят тревожные и депрессивные нарушения»

*Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИПНИ имени В. М. Бехтерева Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсами медицинской психологии и психосоматической медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора. Президент Всемирной ассоциации психодинамической психиатрии, президент Российского общества психиатров (РОП), директор регионального центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Член Всемирной психиатрической ассоциации, Европейской психиатрической ассоциации, Европейской коллегии нейропсихофармакологии, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии, а также редакционных советов ряда отечественных и зарубежных научных журналов.*

*Профессор Н. Г. Незнанов — автор и соавтор около 300 научных публикаций, в том числе 15 монографий и 6 руководств по психиатрии и психотерапии; под его руководством и консультированием защищены 22 докторские и 20 кандидатских диссертаций.*

*Награды: медали «За трудовую доблесть», «В память 300-летия Санкт-Петербурга», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».*



— **Николай Григорьевич, почему Вы решили стать врачом?**

— Не могу сказать, что выбор специальности был сделан под влиянием каких-либо литературных и иных персонажей. Вероятнее всего, мной владело любопытство, переросшее в стремление познать «устройство» живых организмов, механизмы развития болезней.

— **Кому из педагогов и наставников Вы особенно благодарны?**

— Его величество случай свел меня на старших курсах с профессором Б. А. Лебедевым, который в то время заведовал кафедрой психиатрии и наркологии. Он обратился ко мне с просьбой организовать студентов для проведения опроса больных с разными заболеваниями по теме: «Взаимоотношения "врач — больной"». Некоторое время спустя я предоставил научный отчет по выполненной работе. Борис Алексеевич его одобрил, стал расспрашивать о моих интересах, планах на будущее и предложил заняться психиатрией. Ну а далее все мое профессиональное становление было связано с кафедрой психиатрии и наркологии: ординатура, аспирантура, докторантура; ассистент — доцент — заведующий кафедрой. Конечно, я безгранично благодарен Борису Алек-

сеевичу Лебедеву — УЧИТЕЛЮ, который во многом повлиял на формирование моего мировоззрения, да и на судьбу в целом. Не могу не вспомнить также доцента Николая Георгиевича Ефимовича и ассистента кафедры Евгения Сагатовича Арутюнова, под неназойливой опекой которых я начинал свою педагогическую деятельность.

Мое обучение в клинической ординатуре проходило на базе шестой психиатрической больницы Ленинграда. В моем становлении как врача огромную роль сыграли Вадим Степанович Ковшуля и Гера Абрамовна Воловик. Вадим Степанович был заведующим отделением, а ранее учился в аспирантуре у профессора Т. Я. Хвиливицкого, изучал эффективность различных методов электросудорожной терапии при психических расстройствах. Он многому меня научил. Гера Абрамовна, жена известного ленинградского профессора-психиатра Виктора Марковича Воловика, проводила со мной осмотры больных, предоставила возможность пользоваться домашней библиотекой, в которой было много редких книг по психиатрии. Благодаря ей я получил возможность уже в годы ординатуры прочесть работы Э. Крепелина, З. Фрейда, Ф. Александера, В. Майер-Гросса, В. Х. Кандинского,

П. Б. Ганнушкина, С. Г. Жислина, В. П. Осипова и многих других авторов.

— **Какие достижения кафедры психиатрии и наркологии, которую Вы возглавили, Вы считаете наиболее значимыми за последние годы?**

— Кафедра — это прежде всего учебный процесс. В плане обучения сделано многое: широко используются интернет-ресурсы, подготовлена электронная версия учебника по психиатрии, преподаватель и студент могут оперативно решать вопросы, общаясь в виртуальном пространстве.

Если же говорить о научных достижениях, то они связаны в основном с развитием двух направлений: психосоматической медицины и эпилептологии. В содружестве с коллегами — интернистами, хирургами, акушерами-гинекологами и стоматологами — сотрудниками кафедры были выполнены интересные в научном и практическом плане исследования, итогом которых стали десять докторских и более двадцати кандидатских диссертаций, монографические сборники, журнальные статьи и выступления на различных форумах. Но не менее значимым достижением я считаю изменения во взглядах на роль психического фак-



тора в соматической патологии и на психиатрию в целом, которые произошли в процессе совместной работы у наших коллег.

— С 2002 года Вы директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В. М. Бехтерева. Что из разработок института было внедрено в лечебную практику в последнее время? Какие научные исследования проводятся сегодня?

— В лечебную практику внедряются многие научные разработки института. Для иллюстрации можно привести исследования по стабилизации ремиссий у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ, оригинальные подходы к преодолению лекарственной резистентности на основе изучения клинико-биологических показателей патогенеза психических нарушений. Внедрены методы ранней диагностики приверженности лечению, предупреждения феномена госпитализма.

В структуре института есть нейрохирургическое отделение, в котором выполняются операции вагостимуляции больным с резистентными формами эпилепсии и депрессии; осуществляется транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция у пациентов с корсаковским синдромом, обсессивно-компульсивном расстройством, мышечно-тоническом синдромом. Освоена неинвазивная методика нейромодуляции в виде транскраниальной и спинальной магнитной стимуляции при выраженном центральном нейропатическом синдроме, тазовых нарушениях.

Научные изыскания проводятся в рамках биопсихосоциальной парадигмы психических расстройств. Так, исследуя биологические и нейровизуализационные маркеры начальных стадий деменции при болезни Альцгеймера, мы анализируем их в контексте социальных и психологических факторов, которые могут оказывать как патогенное, так и саногенное влияние на течение болезни. Такой же подход используется при оценке комплаентности у пациентов с разными психическими расстройствами, разработке новых технологий в лечении тардивных нейролептических проявлений.

Наши многолетние наблюдения, как и работы российских и зарубежных коллег, свидетельствуют о том, что назначение даже наиболее эффек-

тивных лекарственных препаратов — лишь начальное звено в длинной цепи психотерапевтического процесса. В этой связи разработка одним из подразделений института бригадных форм организации персонализированного лечения психически больных на основе многоосевого подхода представляется нам чрезвычайно актуальной. Ряд исследований мы проводим совместно с научными учреждениями Москвы, Томска, Красноярска, Минска, исследователями из Нидерландов, Германии, Франции. Примером такого подхода может служить исследование «Фармакогенетическая оценка риска развития нежелательных явлений при терапии антипсихотиками».

Об актуальности научных разработок института косвенно свидетельствуют полученные на конкурсной основе гранты.

— Что изменилось в организации помощи больным с психическими и психосоматическими расстройствами?

— В нашей стране в русле международных тенденций акцент делается на внестационарных формах оказания помощи психически больным. Современные лекарственные средства, обладая достаточной эффективностью и безопасностью, предоставляют такую возможность. Но, к сожалению, сокращение госпитального коечного фонда далеко не всегда восполняется койками дневного стационара.

Социально-экономические проблемы, техногенные и природные катастрофы, терроризм, напряженные отношения в микросоциуме, да и «стрессопланктон» в целом, являются питательной средой для социально-стрессовых и психосоматических расстройств. На авансцену выходят тревожные и депрессивные нарушения. Эксперты ВОЗ, зарубежные коллеги прогнозируют, что к 2020 году депрессия станет одной из главных причин нетрудоспособности населения во многих странах. В последние годы появилось много работ, в которых раскрываются общие патогенетические механизмы депрессии и сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических заболеваний. Речь идет о том, что довольно часто затяжные тревожные и депрессивные состояния предшествуют появлению соматической патологии.

Вопросы оказания помощи этой группе пациентов стали ахиллесовой пятой нашего здравоохранения. Такие боль-

ные не идут за помощью в психоневрологические диспансеры или стационары. Количество же психосоматических отделений в Российской Федерации невелико, и сокращение числа психотерапевтических кабинетов усугубляет проблему. Часть пациентов попадает в поле зрения неврологов и терапевтов, но большинство не получает адекватного лечения. Возникают трудности ведения подобного рода больных в рамках ОМС, есть ограничения в выписывании рецептов на психотропные препараты.

— Как, на Ваш взгляд, развивается сотрудничество отечественных психиатров с международными профессиональными сообществами?

— Сотрудничество довольно масштабно. Среди наиболее крупных мероприятий я бы отметил следующие: в 2010 году впервые за всю историю отечественной психиатрии в России с успехом прошел региональный конгресс Всемирной психиатрической ассоциации; в 2014 году в Санкт-Петербурге состоялся XVII конгресс Всемирной ассоциации динамической психиатрии. Мы ежегодно участвуем в региональных конгрессах Европейской психиатрической ассоциации, сотрудничаем с Психиатрической ассоциацией Восточной Европы и Балкан, со Всемирной федерацией психического здоровья. Молодые психиатры принимали участие в школах Европейской коллегии нейропсихофармакологии в Оксфорде, в Венеции.

Сотрудничество с ВОЗ осуществляется в рамках международной группы по разработке МКБ-11 и проведению полевых испытаний. Кстати, НИПНИ имени В. М. Бехтерева является региональным центром ВОЗ по подготовке научных кадров и проведению научных исследований. У нас тесные связи с профессиональными ассоциациями Германии, Норвегии, Финляндии, Швеции, Израиля, Восточной Европы.

— И завершая интервью: что пожелаете коллегам?

— Коллегам я бы пожелал здоровья, сил и удачи во всех сферах жизнедеятельности, а в трудные минуты — вспоминать о том, что «мир делится на два класса: одни веруют в невероятное, другие совершают невозможное» (Оскар Уайльд).

Специально для *Доктор.Ру*  
Елисова О. В.

# Долговременное изучение психического здоровья ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии

В. Н. Краснов<sup>1, 2</sup>, В. В. Крюков<sup>1</sup>, И. Н. Емельянова<sup>1</sup>, И. А. Рыжова<sup>1</sup>, Э. Ф. Самедова<sup>1</sup>, А. М. Захаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Цель статьи:** обобщение результатов открытого проспективного исследования состояния психического здоровья и опыта лечения ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии 1986 г.

**Основные положения.** В изучаемую когорту включены 663 ликвидатора, которые с 1989 по 2016 год проходили многократные повторные обследования и лечение в клинике Московского НИИ психиатрии. Полиморфная симптоматика имела тенденцию к формированию психоорганического синдрома. Психопатологическое, нейропсихологическое исследование и инструментальные данные (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, реоэнцефалография, доплерография, магнитно-резонансная томография) позволяли связывать природу заболевания с ранней цереброваскулярной патологией. Основу лечения составляли повторные курсы церебропротективной и вазотропной терапии, а в последние годы обязательным его компонентом является когнитивный тренинг.

**Заключение.** Применение церебропротективных средств с соматотропными (в частности, вазотропным) компонентами действия сопровождается определенной редукцией астенических, психовегетативных и дистимических проявлений и частичной коррекцией когнитивных нарушений. Сохраняющиеся в структуре психоорганического синдрома когнитивные нарушения оказываются компенсированными за счет общего положительного действия биологической терапии, проводимой в комбинации с психосоциальными мероприятиями; весьма перспективны повторные процедуры когнитивного тренинга.

**Ключевые слова:** авария на Чернобыльской АЭС, когорта ликвидаторов, психоорганический синдром, цереброваскулярная патология, долговременное наблюдение и лечение.

## Long-Term Evaluation of Mental Health in Chernobyl Liquidators

V. N. Krasnov<sup>1, 2</sup>, V. V. Kryukov<sup>1</sup>, I. N. Emelianova<sup>1</sup>, I. A. Ryzhova<sup>1</sup>, E. F. Samedova<sup>1</sup>, A. M. Zakharov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Psychiatry Research Institute, Affiliate of the V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Purpose of the Paper:** To summarize the results of an open-label, prospective study of the mental health and the authors' experience in treating liquidators of the 1986 Chernobyl disaster.

**Key Points:** The study cohort included 663 liquidators, who had undergone multiple repeated examinations and treatment at the clinical unit of the Moscow Research Institute of Psychiatry between 1989 and 2016. Polymorphic symptoms tended to combine into psychoorganic syndrome. An assessment of psychopathological symptoms, a neuropsychological examination, and data obtained from instrumental examinations (single photon emission computed tomography, rheoencephalography, Doppler ultrasound, and magnetic resonance imaging) suggested that patients' diseases could be linked to early cerebrovascular impairment. The key therapeutic modalities included repeated courses of treatment with cerebroprotective and vasoactive agents. In recent years, cognitive training has become a mandatory component of the treatment plan.

**Conclusion:** Cerebroprotective agents that also have somatotropic (particularly vasoactive) properties help reduce, to a certain degree, asthenic, psychovegetative, and dysthymic manifestations, and partially correct cognitive impairment. Overall benefits of biological therapy, administered in combination with psychosocial interventions, contribute to the compensation of the residual cognitive impairment, which is still present as a manifestation of psychoorganic syndrome. Repeated sessions of cognitive training show very promising results.

**Keywords:** disaster at the Chernobyl Nuclear Power Plant, cohort of liquidators, psychoorganic syndrome, cerebrovascular pathology, long-term follow-up and treatment.

Клиника Московского НИИ психиатрии с 1989 г. осуществляет систематические контрольные исследования и, при необходимости, проводит стационарные повторные курсы лечения значительной когорты участников

ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной станции в 1986 г. К 2016 г. когорта составила 663 человека, которые сохраняли связи с клиникой по крайней мере 10 лет и повторно в течение этого периода от 3 до 10 раз

**Емельянова Ирина Николаевна** — к. м. н., заведующая отделением пограничных расстройств МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: iemtdoc@yandex.ru

**Захаров Андрей Михайлович** — заведующий отделением инструментальной диагностики МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

**Краснов Валерий Николаевич** — д. м. н., профессор, директор МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

**Крюков Вадим Викторович** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: vkrjukov@yandex.ru

**Рыжова Ирина Анатольевна** — к. п. н., старший научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: super.strikis@yandex.ru

**Самедова Эмилия Фархадовна** — к. м. н., научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: samedova\_t@inbox.ru

проходили в клинике стационарное обследование и лечение. Максимальное число повторных обращений приходилось на конец 1990-х и начало 2000-х годов. По разным причинам когорта постепенно сокращается: за последние 10 лет в клинику повторно поступили 328 человек.

Настоящая работа представляет собой обобщение 27-летнего опыта психопатологических и патогенетических исследований выявляемых у ликвидаторов расстройств, а наряду с этим изложение опыта последовательных поисков наиболее адекватного лечения данных пациентов.

В течение начального периода, до середины 1990-х годов, основными задачами исследования и практической помощи пациентам данной когорты являлись оценка психопатологической и общей клинической картины расстройств, определение основных их патогенетических механизмов наряду с поисками адекватной терапевтической коррекции. Психопатологическая структура расстройств не соответствовала ни легким вариантам лучевой болезни, ни посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР). Диагноз ПТСР с указанием на его атипичность в связи с недоступностью угрозы органам чувств нередко применялся к характеристике выявлявшихся у ликвидаторов расстройств [10, 13, 14], хотя ключевые признаки ПТСР — возвращающиеся воспоминания о пережитом, ночные кошмары — в абсолютном большинстве случаев отсутствовали. Возвращавшиеся из зоны Чернобыльской аварии ликвидаторы страдали не столько от пресловутой «радиофобии», сколько от непонимания окружающими и даже многими специалистами их состояния, которое выражалось крайней истощаемостью, вегетососудистой неустойчивостью, головными болями, бессонницей, нередко — раздражительностью, недифференцированной гипотимией и тому подобными неспецифическими симптомами.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для психопатологической оценки изучаемых расстройств использовалась специально разработанная клинко-психопатологическая карта с ранжированной от 0 до 3 баллов выраженностью симптомов. Наряду с психопатологическим анализом состояний для оценки когнитивных функций и их изменений под влиянием терапии применялись различные нейропсихологические методики. Инструментальные методы включали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), РЭГ, доплерографию, ЭЭГ, МРТ.

В терапевтических поисках, в силу клинических и биоэтических ограничений, плацебо-контроль исключался. Рандомизация не проводилась, но определенная сопоставимость курсов основной терапии обеспечивалась однотипностью процедуры преимущественно инфузионного введения церебропротективных и вазотропных средств.

Для статистической обработки результатов был использован пакет стандартных статистических программ Statistica 7.0. Сравнение выборок до и после лечения проводили по Т-критерию Вилкоксона; силу корреляционных связей определяли методом ранговой корреляции Спирмена (ρ); использовали также показатели описательной статистики для качественных признаков.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое состояние пациентов в большинстве случаев характеризовалось полиморфной симптоматикой с комбинацией выраженных астенических, вегетативных нарушений, дистимических проявлений с (суб)депрессивными колебаниями и эпизодами дисфорий, затруднениями кратко-

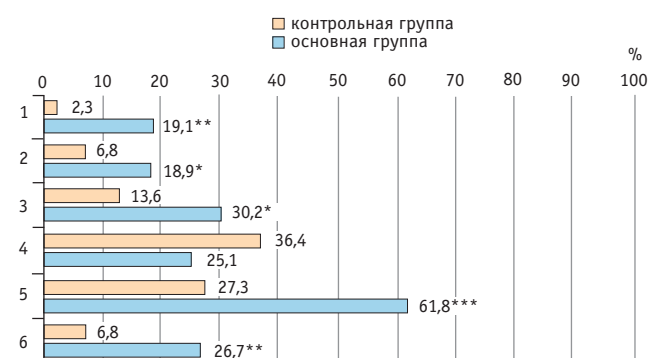
срочной памяти и внимания, снижением интеллектуальной и общей продуктивности. В абсолютном большинстве наблюдений более или менее однотипная психопатологическая структура состояний позволяла расценивать их как начальные проявления и недементные варианты психоорганического синдрома [4, 5]. При этом в динамике болезненных состояний более или менее отчетливыми становились когнитивно-дефицитарные симптомы, хотя и компенсировавшиеся относительной сохранностью критики.

Природу развивающихся и прогрессирующих у ликвидаторов расстройств есть основания считать многофакторной. Особо следует выделить десинхроноз, напряженную вахтовую работу в первые месяцы после аварии, воздействие различных экзогенных факторов, как то: продукты горения различных веществ, токсические элементы дезактивационных средств, эпизодические радиоактивные выбросы в первые месяцы после аварии, вдыхание паров свинца, который технологически неоправданно сбрасывался в разрушенную зону реактора четвертого энергоблока. Фактор психологического напряжения, в той или иной мере выраженные опасения лучевого поражения также играли свою роль, но представляются не определяющими болезненное состояние, как и реальное воздействие малых доз радиации (рис. 1).

Обращает на себя внимание значительная частота так называемой лучевой реакции, давно известной в радиологии [1, 2] и довольно однотипно проявлявшейся в форме тошноты, изменений вкусовых и обонятельных ощущений, раздражения слизистых ротовой полости и дыхательных путей с першением в горле и кашлем, ознобом, иногда кровоточивостью десен. Эти явления были кратковременны и не имели каких-либо длительных болезненных послед-

Рис. 1. Основные факторы, участвовавшие в патогенезе психических расстройств у когорты ликвидаторов, %.

Примечание. В основную группу входили ликвидаторы с психопатологическими проявлениями, наблюдавшиеся в Московском НИИ психиатрии; в контрольную группу — ликвидаторы без психопатологических проявлений, обследованные в рамках многопрофильного диспансерного наблюдения



\* — p < 0,05    \*\* — p < 0,01    \*\*\* — p < 0,001

- 1 — невропатическая конституция
- 2 — экзогенные вредности до аварии
- 3 — дополнительные экзогенные вредности в период участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС
- 4 — первичная стрессовая реакция
- 5 — первичная лучевая реакция
- 6 — дополнительные факторы вредности, действовавшие после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС

Расчитано с помощью критерия Вилкоксона

ствий. Контрольную группу представляли ликвидаторы, обследованные амбулаторно в рамках многопрофильного диспансерного наблюдения, осуществлявшегося в Московском НИИ диагностики и хирургии (в настоящее время — Республиканский радиологический научный центр). В контрольной группе психопатологических проявлений выявлено не было. Официально зарегистрированные дозы облучения в основной и контрольной группах были сопоставимы и обычно не превышали допустимую дозу 25 бэр.

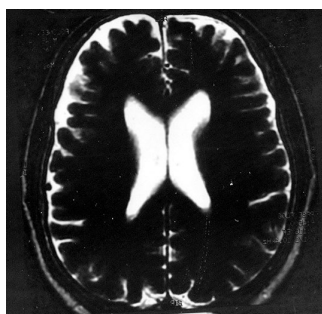
Дальнейшее ухудшение здоровья у этих относительно молодых на тот период (конец 1980-х — 1990-е годы) людей во многих отношениях было сходно с ранним сосудистым процессом и характеризовалось комбинацией признаков аномально раннего атеросклероза и артериальной гипертензии [4, 5]. Различные исследовательские техники, в том числе доплерография, РЭГ, SPECT и МРТ, подтверждали нарушения сосудистой регуляции. В частности, данные SPECT указывали на нарушения микроциркуляции различных участков коры, белого вещества и подкорковых образований головного мозга. МРТ-исследование у определенной части ликвидаторов, прежде всего с наиболее выраженными когнитивными нарушениями, выявляло признаки сосудистой энцефалопатии, лейкоареоза, внутренней и наружной гидроцефалии. Иллюстрацией выраженных церебральных изменений может служить рисунок 2.

Лишь к концу 1990-х годов и в последующее десятилетие исследователи стали все чаще подтверждать роль цереброваскулярной патологии как ведущего патогенетического фактора психических и психосоматических расстройств у ликвидаторов [7, 9, 11, 12].

Наш предварительный прогноз для большинства наблюдений был скорее пессимистическим. Однако последующие годы работы с этой когортой пациентов с включением психообразовательных подходов, элементов семейной терапии позволили сформировать достаточно надежное партнерство «специалисты — пациенты» с устойчивым комплаенсом, соблюдением рекомендаций, в том числе касающихся отказа от курения и злоупотребления алкоголем, что обеспечивало относительно благоприятные результаты лечения. Система лечения состояла из ежегодных (либо один раз в 2–3 года) стационарных курсов медикаментозной терапии, в основном церебропротективной и вазотропной, преимущественно в форме инфузионного капельного введения, по возможности с продолжением перорального приема избранного или близкого по действию препарата.

Уже в первые годы была установлена особая чувствительность к нейрореплетикам и трициклическим антидепрессантам

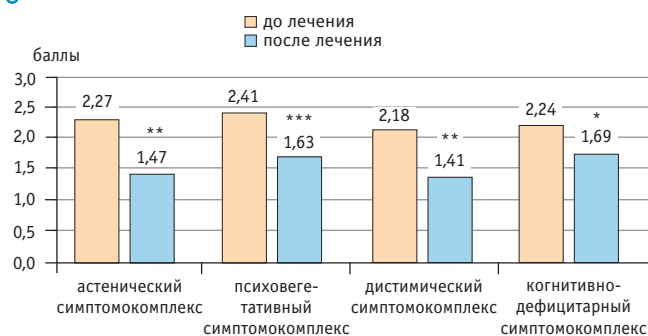
Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента К., 56 лет. Признаки сосудистой энцефалопатии, внутренней и наружной гидроцефалии. Фото авторов



с развитием нейротоксических эффектов. Попытки применения пирацетам (Ноотропила), считающегося наиболее активным ноотропным средством, также оказались неудачными в силу появления или усиления раздражительности, бессонницы, головных болей. Это потребовало поиска более щадящих и вместе с тем достаточно эффективных средств терапии.

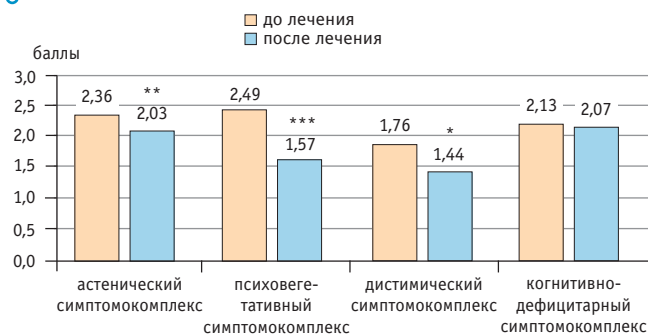
Как показано на рисунках 3–6, наиболее эффективным препаратом, положительно воздействующим на все компоненты сложного психоорганического синдрома, включая когнитивно-дефицитарный симптомокомплекс, оказался Церебролизин, применявшийся в дозах 10–20 мл внутривенно капельно, до 20 процедур с перерывами в выходные дни. Примечательно его положительное влияние на дистимический (гипотимный) симптомокомплекс — по-видимому, за счет общего поливалентного действия препарата,

Рис. 3. Терапия церебролизином (n = 137), баллы



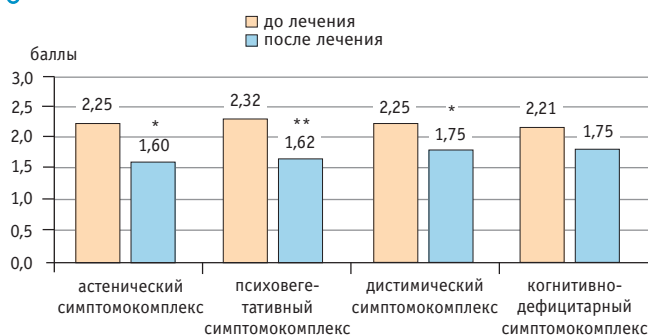
\* — p < 0,05 \*\* — p < 0,01 \*\*\* — p < 0,001  
Рассчитано с помощью критерия Вилкоксона

Рис. 4. Терапия актовегином (n = 94), баллы



\* — p < 0,05 \*\* — p < 0,01 \*\*\* — p < 0,001  
Рассчитано с помощью критерия Вилкоксона

Рис. 5. Терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидолом) (n = 63), баллы



\* — p < 0,05 \*\* — p < 0,01  
Рассчитано с помощью критерия Вилкоксона

поскольку Церебролизин не является ни антидепрессантом, ни анксиолитиком. Близким действием обладал Инстенон. Вместе с тем оба препарата в отдельных случаях провоцировали повышение АД при его исходной лабильности или устойчивой тенденции к гипертонии. Вазотропная терапия (винпоцетин/Кавинтон) оказывала положительное влияние на астенический и психовегетативный симптомокомплексы в структуре сложного синдрома без заметного воздействия на дистимические и когнитивные нарушения. Промежуточное положение по своей эффективности занимали адеметионин (Гептрал), этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) и Актовегин. Не оказывая заметного влияния на когнитивные нарушения, они проявляли общее благоприятное соматотропное действие, в том числе нормализуя обменные процессы, а также редуцируя дистимические проявления. При невозможности применения инфузионной терапии обычно использовались гопантеновая кислота (Пантогам) либо гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота (Фенибут).

Специальной задачи сравнения эффективности перечисленных препаратов не ставилось. Регистрация той или иной специфики их фармакотерапевтического действия проводилась с целью индивидуализации терапии. Приведенные выше данные представляют лишь опыт поиска наиболее адекватных средств при полиморфных (в рамках психорганического синдрома различной степени выраженности) и зачастую отягощенных соматической и неврологической патологией расстройств. Определенное значение в этой связи придавалось нейропсихологическим исследованиям, опиравшимся на характеристики структурно-функциональных синдромов (по А. Р. Лурии [6]).

Под влиянием фармакотерапии показатели состояния высших психических функций могли меняться разнонаправленно, даже в пределах одного функционального блока. Например, редукция персеверативных ответов в части случаев сопровождалась повышением количества импульсивных ответов, редукция показателей истощаемости — увеличением колебаний темпа деятельности [3]. При этом все курсы терапии благоприятно отражались на показателях темповых, скоростных характеристик психической деятельности, отражающих состояние дизцефальных отделов головного мозга. Особенно выраженными положительными изменениями отличался терапевтический курс Инстенона. Церебролизин и Инстенон по ряду нейропсихологических тестов оказали достоверное положительное влияние на функциональное состояние передних отделов головного мозга.

Для общей характеристики изучаемых состояний следует отметить нарастающую отягощенность различными неврологическими и соматическими нарушениями. Многие из ликвидаторов перенесли микроинфаркты, ОНМК; терапевтическое и эндокринологическое обследование нередко выявляет риск развития диабета 2 типа. У значительной части пациентов обнаруживается увеличение массы тела. Это требует еще более осторожной, чем ранее, терапевтической тактики. Терапия занятостью, когнитивный тренинг становятся не только обязательными, но и, пожалуй, центральными компонентами «терапевтического партнерства». Медикаментозные средства во все большей мере применяются как симптоматические.

На сегодняшний день вследствие процесса естественного старения пациентов выявляются не только тяжелые соматические заболевания, но и более выраженные когнитивные нарушения, при этом изменяется структура когнитивных нарушений. Наряду с фармакотерапией в последние годы

все больше используются психосоциальные подходы: занятость, групповая терапия, когнитивный тренинг. Особое внимание уделяется разработке адекватного для пациентов когорты когнитивного тренинга [8].

На рисунке 7 отражено преобладание нарушений регуляторных (executive functions в англоязычном варианте) механизмов когнитивных функций над операциональными, преимущественно нейродинамическими (в русскоязычном контексте как раз «исполнительными», т. е. характеризующими процесс выполнения действий и операций): динамика снижения — 48,6% против 24,7% (в обоих случаях сдвиги достоверны по критерию  $\chi^2$  при  $p < 0,01$ , разница в интенсивности сдвигов составила 49,18%).

Операциональные (нейродинамические) когнитивные нарушения, включавшие снижение уровня концентрации и распределения внимания, сужение объема кратковременной памяти, изменения динамических и операциональных компонентов мышления, как правило, отмечались наряду с регуляторными расстройствами и, выявляясь на промежуточном этапе обследования (1999–2004 гг.), впоследствии приводили к диагностируемому умеренному или выраженному когнитивному снижению (группа ликвидаторов с преддементными когнитивными нарушениями).

На отдаленных этапах (2010–2016 гг.) структура когнитивных нарушений в когорте ликвидаторов смещалась к частотному доминированию дисфункции регуляторных механизмов когнитивных процессов, обеспечивающих мотивационную направленность деятельности, ее целеполагание и исполнительный контроль.

Рис. 6. Терапия винпоцетином (Кавинтоном) (n = 85), баллы

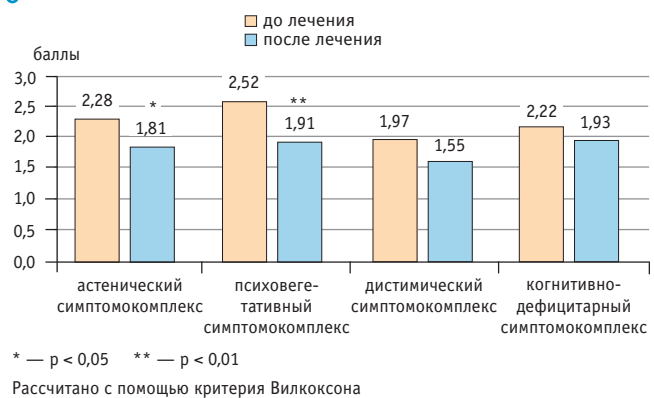
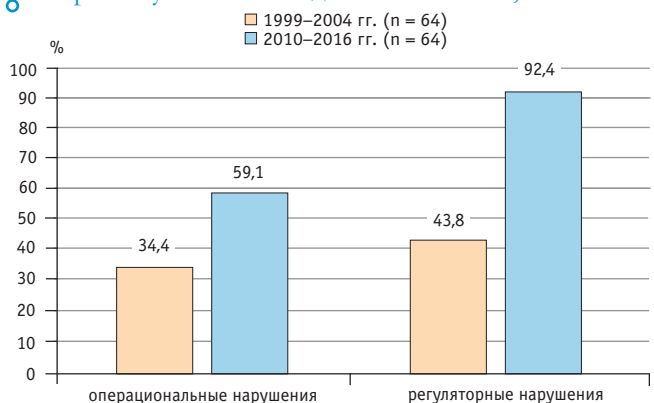


Рис. 7. Динамика частоты встречаемости когнитивных нарушений в когорте ликвидаторов на промежуточном и отдаленном этапах, %



Экспериментально подтверждено, что легкие когнитивные расстройства, обусловленные снижением мотивационно-волевой и контрольно-исполнительной регуляции когнитивных функций, преодолеваются в ходе когнитивного тренинга, стимулирующего раскрытие неиспользуемых когнитивных ресурсов посредством смоделированного в интеллектуальных занятиях принципа активного вовлечения пациентов в процессы исследовательского поиска, принятия решений, интеркоммуникации.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение церебропротективных средств с соматотропными (в частности, вазотропным) компонентами терапевтического действия сопровождается определенной редукцией астенических, психовегетативных и дистимических проявлений и частичной коррекцией когнитивных нарушений,

что в целом приводит к существенному, пусть и временному, улучшению состояния. Разумеется, возможности влияния на когнитивные функции остаются ограниченными. Речь может идти лишь о приостановке или замедлении неблагоприятных тенденций течения заболевания, снижении его прогрессивности. Сохраняющиеся в структуре психоорганического синдрома когнитивные нарушения оказываются компенсированными за счет общего положительного действия биологической терапии, проводимой в комбинации с психосоциальными мероприятиями. Важно отметить, что весьма перспективны повторные процедуры когнитивного тренинга.

Сотрудничество со специалистами и сохранение личностные качества (моральные ценности, склонность к взаимной поддержке, забота о семье) позволяют пациентам многие годы поддерживать устойчивые социальные связи и ролевые позиции в микро- и макросоциальной среде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глазунов И. С., Терещенко Н. Я. Некоторые данные об отдаленных последствиях лучевой болезни // Журн. невропатологии и психиатрии. 1960. № 8. С. 930–933.
2. Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д. Лучевая болезнь человека (очерки). М.: Медицина, 1971. 384 с.
3. Краснов В. Н., Крюков В. В., Костерина Э. Ю. и др. Терапия психических и психосоматических расстройств у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. М.: Вирибус Унитис, 2001. С. 37–46.
4. Краснов В. Н., Петренко Б. Е., Войцех В. Ф., Скавыш В. А. и др. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сообщение 2: Клинико-патогенетические и патофизиологические взаимосвязи // Соц. и клин. психиатрия. 1993. № 4. С. 6–20.
5. Краснов В. Н., Юркин М. М., Войцех В. Ф. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сообщение 1: Структура и актуальный патогенез // Соц. и клин. психиатрия. 1993. № 1. С. 5–10.
6. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: изд-во МГУ, 1973. 496 с.
7. Морозов А. М., Крыжановская Л. А. Клиника, динамика и лечение пограничных психических расстройств у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Киев: Чернобыльинтеринформ, 1998. 330 с.
8. Рыжова И. А. Структура психических расстройств у лиц с психоорганическим синдромом, развившимся в результате участия в ликвидации Чернобыльской аварии // Психич. здоровье. 2014. Т. 12. № 6. С. 65–71.
9. Суворов Л. М., Ржеуская Г. В., Посохин В. В. Цереброваскулярная патология. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А. М. Никифорова. СПб.: БИНОМ, 2002. С. 130–141.
10. Bromet E. J., Havenaar J. M. Psychological and perceived health effects of the chernobyl disaster: A 20-year review // Health Physics. 2007. Vol. 93. N 5. P. 516–521.
11. Kholodova N. B., Zhavoronkova L. A. Changes in the nervous system in Chernobyl nuclear power plant accident clean-up workers // Neurosci. Behav. Physiol. 2011. Vol. 41. N 1. P. 26–27.
12. Loganovsky K. N., Zdanevich N. A. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster // CNS Spectr. 2013. Vol. 18. N 2. P. 95–102.
13. Speckhard A. Psycho-social and physical outcomes of technological disaster; information as a traumatic stressor // In: A Chernobyl Reader. Ed. N. Berkowitz. USA: University of Wisconsin Press, 2005. P. 70–81.
14. Tarabrina N., Lazebnaya E., Zelenova M., Lasko N. Chernobyl clean-up workers' perception of radiation threat // Radiation Protection Dosimetry. 1996. Vol. 68. N 3–4. P. 251–255. 

Библиографическая ссылка:

Краснов В. Н., Крюков В. В., Емельянова И. Н., Рыжова И. А. и др. Долговременное изучение психического здоровья ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 44–48.

# О проблеме стигматизации больных с ВИЧ-инфекцией со стороны медицинских работников

Н. Г. Незнанов<sup>1</sup>, Н. Б. Халезова<sup>1, 2</sup>, О. В. Кольцова<sup>1, 2</sup>, Е. В. Селютина<sup>1</sup>, С. А. Погодина<sup>3</sup>, О. А.-Х. Рида<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России

<sup>2</sup> Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Центр оценки, мониторинга персонала и молодежной политики Октябрьской железной дороги, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** определение эволюции психологических установок на толерантность или остракизм по отношению к людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ), у медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) различного профиля.

**Дизайн:** описательное разовое исследование в виде анкетирования.

**Материалы и методы.** Проведены анкетирование и психологическое тестирование старшего и среднего медицинского персонала ЛПУ г. Санкт-Петербурга: Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (n = 97), двух многопрофильных ЛПУ (n = 109) и двух психиатрических стационаров (n = 53).

Для опроса была разработана полуструктурированная анкета. В целях диагностики социально-психологических установок личности в мотивационно-потребностной сфере применяли методику О. Ф. Потемкиной; профессиональные предпочтения оценивали с помощью опросника Дж. Холланда.

**Результаты.** Специалисты, постоянно работающие с ЛЖВ, реже, чем коллеги из многопрофильных и психиатрических ЛПУ, дают моральную оценку поведению пациентов (8,3% против 27,5% и 24,7% соответственно), но и меньше сопереживают больным (17,5% против 40,4% и 30,4%). При этом они чаще рационально подходят к проблеме ВИЧ-инфекции при оказании профессиональной помощи (56,7% против 15,5% и 15,2%).

**Заключение.** Эволюция отношения медицинских работников к ЛЖВ характеризуется отказом от моральной оценки их поведения, формированием сопереживания и рационального подхода к оказанию помощи. Развитие специальных знаний по ВИЧ-медицине должно сопровождаться выработкой навыков консультирования ЛЖВ, в том числе с использованием психологических вмешательств.

**Ключевые слова:** Центр СПИД, ВИЧ-инфекция в многопрофильной клинике, ВИЧ-инфекция в психиатрии, стигматизация, толерантность, психологические защиты.

## Stigmatization of Patients with HIV by Medical Professionals

N. G. Neznanov<sup>1</sup>, N. B. Khalezova<sup>1, 2</sup>, O. V. Koltsova<sup>1, 2</sup>, E. V. Selyutina<sup>1</sup>, S. A. Pogodina<sup>3</sup>, O. A.-Kh. Rida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Center for Preventing and Combatting AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg

<sup>3</sup> Center for Evaluation and Monitoring of Staff and Youth Policy, Oktyabrskaya Railway, St. Petersburg

**Study Objective:** To investigate changes in the personal attitudes of medical professionals who work in healthcare facilities of various orientations regarding their tolerance of and stigma toward people living with HIV (PLHIV).

**Study Design:** This was a descriptive one-off study that involved completing a questionnaire.

**Materials and Methods:** As part of the study, high- and middle-level medical staff working in St. Petersburg healthcare facilities completed a questionnaire and underwent psychological testing. The study was conducted at the Center for Preventing and Combatting AIDS and Infectious Diseases (n = 97), two multidisciplinary healthcare facilities (n = 109), and two mental hospitals (n = 53). A semi-structured questionnaire was developed for the purposes of this survey. Individual psychological attitudes to socially significant motivations and needs were identified, using a method developed by O. F. Potemkina; career interests were assessed, using the Holland Occupational Themes.

**Study Results:** Compared to their colleagues from multidisciplinary and mental facilities, specialists who constantly work with PLHIV less often make moral judgements about their patients' behavior (8.3% vs. 27.5% and 24.7%, respectively) and less often empathize with patients (17.5% vs. 40.4% and 30.4%). Also, in their professional practice, they more often demonstrate a reasonable approach to HIV issues (56.7% vs. 15.5% and 15.2%).

**Conclusion:** The evolution of attitudes demonstrated by medical professionals towards PLHIV involves their decision not to make moral judgements about their patients' behavior, to show empathy toward patients, and to develop a reasonable approach to medical care. Enlarging special knowledge in HIV medicine should be coupled with the development of skills to counsel PLHIV, including skills to make psychological interventions.

**Keywords:** AIDS Center, HIV in a multidisciplinary clinical facility, HIV in psychiatry, stigmatization, tolerance, psychological defenses.

В последнее время публикации в СМИ о работе врачей все чаще приобретают негативную окраску [11]. Пациенты и их родственники демонстрируют высокую степень неудовлетворенности проводимым лечением и вниманием врачей, часто жалуются на ненадлежащее оказание медицинской помощи. При этом конфликты во многих случаях возникают из-за явлений стигматизации, наиболее представленной в области инфекционной медицины (в частно-

сти, в ВИЧ-медицине), в психиатрии, дерматологии, а также наблюдающейся в других медицинских областях [1–3, 6, 8, 10, 15–18].

Проблема стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов заключается в предвзятом отношении, демонстрируемом к ним как простыми обывателями, так и специалистами, призванными помогать людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ) [4, 5, 9]. В свою очередь, как реакция на стигматизацию со стороны

**Кольцова Ольга Владимировна** — к. п. н., заведующая отделом медицинской и социальной психологии СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; ассистент кафедры общей и клинической психологии ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 9а. E-mail: ovkoltsova@yandex.ru (Окончание на с. 50.)

окружающих у ВИЧ-положительных людей легко развиваются чувства стыда, вины и изоляции (самостигматизация) [12].

Стигматизация ВИЧ-инфицированных больных со стороны сотрудников лечебных учреждений встречается нередко [15]. Так, в 2015 г. отмечались случаи отказа больным в госпитализации в психиатрический стационар в связи с положительным ВИЧ-статусом (несмотря на имевшиеся показания к стационарному лечению и удовлетворительное соматическое состояние); отказа от проведения забора крови с диагностической целью в психиатрической больнице из-за наличия ВИЧ-инфекции; отказа от госпитализации ЛЖВ в стационар соматического профиля для планового оперативного вмешательства.

**Цель исследования:** определить эволюцию психологических установок на толерантность или остракизм по отношению к ЛЖВ у медицинского персонала ЛПУ различного профиля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки отношения к работе с ВИЧ-инфицированными больными сотрудниками кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова Минздрава России (заведующий кафедрой — профессор Н. Г. Незнанов) совместно с сотрудниками Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (далее — Центр СПИД) (руководитель — профессор Д. А. Гусев) проведено анкетирование старшего и среднего медицинского персонала ЛПУ г. Санкт-Петербурга: 97 сотрудников Центра СПИД, 109 сотрудников двух многопрофильных ЛПУ и 53 сотрудников двух психиатрических стационаров. Такое разделение применялось для определения отношения к больным у персонала ЛПУ в зависимости от объема работы с ЛЖВ, информированности и вовлеченности в проблемы пациентов с ВИЧ-инфекцией. Все специалисты участвовали в анкетировании и психологическом тестировании анонимно и добровольно.

Методический комплекс соответствовал цели исследования.

- Для опроса сотрудников медицинских учреждений была разработана *полуструктурированная анкета*. Вопросы формулировались таким образом, чтобы выявить признаки стигматизации по отношению к ВИЧ-инфицированным пациентам, наличие синдрома эмоционального выгорания, страх собственного инфицирования ВИЧ у анкетироваемого. Дополнительно предлагалось описать свое отношение к ситуациям, предполагающим контактирование с ВИЧ-инфицированными в быту, т. е. вне сферы профессиональной деятельности опрашиваемых (модифицированная шкала социальной дистанции Э. Богардуса [14]).
- *Экспериментально-психологические методы*. Для диагностики социально-психологических установок личности в мотивационно-потребностной сфере использовали методику О. Ф. Потемкиной [13], профессиональ-

ные предпочтения оценивали с помощью опросника Дж. Холланда [14].

- *Статистическую обработку* полученных результатов производили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Инс., США). Для оценки различий количественных признаков между группами при их распределении, близком к нормальному, использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. В отношении показателей, имевших заметно асимметричное распределение, применяли симметризацию с помощью преобразования, логарифмирования. Для параметров, распределение которых не было приведено к нормальному при логарифмировании, использовали критерий Манна — Уитни. Согласованность изменений признаков исследовали с помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона либо рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Центре СПИД (поликлиника и стационар) в исследовании приняли участие врачи, психологи и медицинские сестры. В двух многопрофильных стационарах опросом были охвачены врачи хирургического и терапевтического профилей из 33 отделений, медицинские сестры. В двух психиатрических стационарах опрашивались врачи-психиатры, клинические психологи, медицинские сестры. Группы опрошенных медицинских работников в Центре СПИД, многопрофильных стационарах и психиатрических больницах не имели статистически значимых различий по среднему возрасту, полу, стажу работы в медицине (табл. 1).

Определено, что 47,8% медицинского персонала психиатрических стационаров, 45,3% сотрудников многопрофильных клиник и 31,2% специалистов Центра СПИД впервые столкнулись с ВИЧ-инфицированными пациентами более 10 лет назад. Многие специалисты психиатрических (14,8%) и многопрофильных больниц (19,3%) на момент исследования наблюдали до нескольких ВИЧ-инфицированных больных ежедневно. Они отметили увеличение частоты случаев с ВИЧ-инфекцией среди своих пациентов по сравнению с периодом 5–10-летней давности ( $p = 0,03$ ).

По результатам самоотчетов вероятность инфицирования ВИЧ считали наибольшей сотрудники многопрофильных стационаров, у которых при оценке своего риска от 0 (риска заражения нет) до 5 баллов (очень сильный риск) средний показатель составил  $3,1 \pm 1,1$  балла. Наиболее низкий риск инфицирования отметили сотрудники Центра СПИД ( $1,1 \pm 1,6$  балла), а специалисты, работающие в системе психиатрической помощи, указали средний уровень риска инфицирования ( $2,5 \pm 1,2$  балла). Степень риска определялась главным образом оценками медицинских сестер, более высоко оценивавших этот параметр, нежели врачи и психологи ( $p < 0,05$ ).

**Незнанов Николай Григорьевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 9а. E-mail: nezn@bekhterev.ru

**Погодина Светлана Александровна** — социолог Центра оценки, мониторинга персонала и молодежной политики ОЖД. 191180, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 27/21. E-mail: duffy-devis@yandex.ru

**Рида Омар Абдуль-Хади** — к. м. н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 9а. E-mail: omarrida13@hotmail.com

**Селютина Евгения Владимировна** — врач-интерн ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 9а. E-mail: jane.seliutina@gmail.com

**Халезова Надежда Борисовна** — к. м. н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; врач — психиатр-нарколог СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний». 191167, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 9а. E-mail: khalezo@gmail.com  
(Окончание. Начало см. на с. 49.)



Выраженность спидофобических переживаний также оценивалась по шкале от 0 (отсутствие страха ВИЧ-инфицирования) до 5 баллов (очень сильный страх) и была наибольшей в многопрофильных ЛПУ ( $1,4 \pm 0,8$  балла), а наименьшей — в Центре СПИД ( $0,5 \pm 0,8$  балла).

Врачи психиатрических клиник и многопрофильных ЛПУ оказались стабильны в своем отношении к ВИЧ-инфицированным больным за последние 5–10 лет, в то время как 31,9% врачей Центра СПИД отметили улучшение отношения к ЛЖВ за годы работы с ними. Специалисты психиатрического профиля, по сравнению с другими группами опрошенных, чаще считали, что ЛЖВ не доверяют медицинским работникам, диссимилируют свои переживания, имеют крайне низкую приверженность лечению. Наибольшая степень доверия к пациентам отмечалась у сотрудников Центра СПИД (при сравнении с представителями как психиатрических, так и многопрофильных медицинских учреждений  $p < 0,0001^1$ ).

Среди сестринского персонала психиатрических больниц 15,6% опрошенных отметили, что заражение ВИЧ-инфекцией всегда является следствием рискованного поведения. Средний медицинский персонал психиатрических клиник отметил гораздо большую необходимость изоляции ВИЧ-инфицированных лиц от остального общества, чем сотрудники Центра СПИД и ЛПУ ( $p = 0,0003$ ). Так, 34,4% медсестер психиатрических стационаров считали, что ЛЖВ необходимо ограничивать в трудоустройстве, оказании им некоторых видов медицинской помощи.

У сотрудников психиатрических и многопрофильных ЛПУ по сравнению с работающими в Центре СПИД чаще возникали мысли об отсутствии смысла в лечении, безнадежности, отсутствии перспективы для ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время ( $p = 0,006$ ).

В психиатрических больницах конфликты с пациентами чаще возникали у медицинских сестер, чем у врачей и психологов ( $p < 0,001$ ), а также у тех, кто выше оценивал свой риск заражения ВИЧ-инфекцией ( $k = 0,34, p < 0,05$ ). По данным анкетирования, 41,5% сотрудников психиатрических больниц иногда задумывались о смене места работы и еще 7,5% точно были уверены, что хотят его сменить. При этом чем более выраженным было душевное переутомление от общения с пациентами, тем больше было желание уволиться ( $k = 0,38, p < 0,05$ ). И чем чаще сотрудник взаимодействовал с ВИЧ-инфицированными, тем чаще у него возникало желание сменить работу ( $k = 0,34, p < 0,05$ ).

По результатам анкетирования можно заключить, что у специалистов Центра СПИД по сравнению с сотрудниками других групп чаще отмечались чувства душевного переутомления, усталости, эмоционального истощения ( $p = 0,0001$ ), конфликты с пациентами ( $p < 0,0001$ ), негативное самовосприятие в профессиональном плане ( $p < 0,0001$ ), что косвенным образом связано с выявленной у них высокой степенью эмоционального напряжения и, в свою очередь, является предвестником профессионального выгорания. Менее всего данные показатели оказались выраженными у специалистов, работающих в многопрофильных стационарах ( $p < 0,001$ ).

По визуально-аналоговой шкале оценки своего профессионализма (от 0 до 5 баллов, где 0 — «считаю, что я далеко не профессионал», 5 — «я достиг высшей точки профессионализма») специалисты Центра СПИД показали гораздо меньшие результаты, чем сотрудники многопрофильных ЛПУ и психиатрических больниц ( $1,9 \pm 0,6$  балла против  $3,7 \pm 1,2$  и  $3,8 \pm 1,0$  балла соответственно;  $p = 0,02$ ), что свидетельствует о более низкой оценке ими своего профессионального мастерства и в определенной мере связано с более частым контактированием с ЛЖВ, активной вовлеченностью в их проблемы и неизлечимостью ВИЧ-инфекции в настоящее время.

Выраженность душевного переутомления у сотрудников Центра СПИД проявлялась усилением желания сменить работу ( $k = 0,3, p < 0,05$ ), учащением конфликтов с пациентами ( $k = 0,2, p < 0,05$ ), направлением ориентации личности в большей степени на процесс выполнения дела, нежели на результат ( $k = 0,2, p < 0,05$ ); более выраженными становились эгоистические тенденции, чем альтруистические ( $k = 0,2, p < 0,05$ ). Конфликты с пациентами чаще возникали у специалистов Центра СПИД, нежели в других медицинских учреждениях ( $p < 0,0001$ ), причем частота конфликтных ситуаций была напрямую связана с утомляемостью от работы. У работающих в Центре СПИД конфликтные отношения не влияли на сохранение толерантного отношения к ЛЖВ.

У сотрудников многопрофильных клиник уровень душевного переутомления уменьшался с возрастом ( $k = -0,3, p < 0,05$ ) и ростом медицинского стажа ( $k = -0,3, p < 0,05$ ), становился более выраженным с увеличением стажа работы с ВИЧ-инфицированными больными ( $k = 0,3, p < 0,05$ ), проявлялся повышением выраженности фобических переживаний ( $k = 0,3, p < 0,05$ ). Сотрудники многопрофильных клиник с сильным чувством усталости от работы отмечали

Таблица 1

**Социально-демографические характеристики медицинских работников Центра СПИД, многопрофильных стационаров и психиатрических больниц**

Параметры		Центр СПИД (n = 97)	Многопрофильные стационары (n = 109)	Психиатрические больницы (n = 53)
Средний возраст, лет		42,8 ± 11,9	36,7 ± 10,8	40,9 ± 12,0
Стаж работы в медицине, лет		17,6 ± 12,0	15,7 ± 10,6	18,1 ± 11,7
Пол, абс. (%)	мужчины	13 (13,4)	29 (26,6)	7 (13,2)
	женщины	84 (86,6)	80 (73,4)	46 (86,8)
Профессиональная принадлежность, абс. (%)	врачи	48 (49,5)	52 (47,7)	14 (26,4)
	психологи	10 (10,3)	0	10 (18,9)
	медицинские сестры	39 (40,2)	57 (52,3)	29 (54,7)

<sup>1</sup> Далее в случаях совпадения p-уровней при сравнении одной группы исследования с каждой из двух других групп величина p указывается один раз. — Примеч. ред.

необходимость изоляции ВИЧ-инфицированных от общества ( $k = 0,2, p < 0,05$ ).

Ответы на открытые вопросы были подвергнуты качественному анализу. Первым вопросом было «Чему научили Вас ВИЧ-инфицированные пациенты?»

Сотрудники Центра СПИД чаще (61,8%) отвечали на поставленный вопрос. На первый план у них выходили ответы гуманистического характера («ВИЧ-инфицированные могут научить жизнелюбию, оптимизму, терпению, толерантности»), подразумевавшие принятие больного, эмпатию и позитивное отношение к прогнозу заболевания. Некоторые сотрудники (3,1%) отметили, что работа в Центре СПИД явилась для них новым профессиональным опытом в данной области медицины.

Среди опрошенных сотрудников многопрофильных стационаров 48,6% затруднялись ответить на данный вопрос; 25,7% считали, что работа с такими пациентами учит осторожности в отношении ВИЧ-инфекции, чтобы избежать заражения; 16,6% высказали мнение, что ВИЧ-инфицированные пациенты ничему не могут научить.

Многие сотрудники психиатрических больниц также полагают, что ВИЧ-инфицированные пациенты ничему не могут научить; 38% анкетированных давали ответы, указывавшие на превосходство врача/медсестры над больным, такие как: «пациенты с ВИЧ научили любить себя», «пациенты вряд ли могут чему-то научить», «это я учу их жить с болезнью». Большинство представителей этой группы затруднялись ответить на данный вопрос.

Анкетированным также предлагался ряд ситуаций, являвшихся продолжением предложения «С ВИЧ-инфицированным я мог(ла) бы... (жить в одном доме, дворе; работать (в качестве коллеги); дружить; познакомиться с родными; оказать первую помощь; принять в семью в качестве родственника; принять в семью в качестве приемного ребенка; выйти за него замуж/жениться)».

Ответы на вопросы о толерантности по отношению к ЛЖВ у специалистов Центра СПИД оказались максимально позитивными. У сотрудников психиатрических и многопрофильных стационаров все ответы на вопросы, выходящие за рамки отношений «медицинский работник — пациент»,

подчеркивали настороженный контекст отношения к больным. Готовность оказать ВИЧ-инфицированному человеку первую помощь — позиция, не имевшая разногласий во всех исследуемых группах.

По другим вопросам среди врачей наиболее низкие показатели толерантности обнаружались в многопрофильных ЛПУ. В психиатрических больницах медсестры и клинические психологи, по сравнению со всеми сотрудниками других медицинских учреждений, гораздо реже ( $p < 0,01$ ) намеревались вступить в какие бы то ни было отношения с ВИЧ-инфицированными, некоторые (7,5%) даже фиксировали отказ от оказания первой медицинской помощи.

Один из ситуационных вопросов был поставлен следующим образом: «Ваш ребенок ходит в детский сад (школу), выясняется каким-то случайным образом (а ведь это случается), что в его группе (классе) есть ВИЧ-позитивный ребенок. Что Вы будете делать?» Четверть от общего числа специалистов многопрофильных больниц посчитали необходимым перевести своего ребенка в другой детский сад или школу; 4,6% сообщили, что постараются ограничить общение своего ребенка с ВИЧ-позитивным; 2,7% ответили, что будут требовать перевода ВИЧ-инфицированного малыша в другой детский сад. Ответы сотрудников Центра СПИД отличались большей лояльностью: 41,2% из них сообщили, что ничего не будут делать, а 20,6% сочли необходимым рассказать своему сыну или дочери о ВИЧ и мерах безопасности, не упоминая об инфицированном ребенке; 4,1% признали возможным перевод своего ребенка в другое детское дошкольное учреждение или школу. Среди сотрудников психиатрических больниц 41,5% затруднялись ответить на этот вопрос.

В одном из вопросов анкеты предлагалось назвать ассоциации к слову «ВИЧ-инфицированный». Варианты ответов условно были распределены по типу отношения к больному с ВИЧ-инфекцией: сопереживание, морализация, неопределенность, рациональный подход (табл. 2).

Варианты ассоциаций, в основе которых лежит рациональное отношение к проблеме ВИЧ-инфекции, чаще встречались у сотрудников Центра СПИД (56,7% ответов против 15,5% в многопрофильных ЛПУ и 15,2% в психиатрических клиниках).

Таблица 2

Отношение к больному в ассоциациях к слову «ВИЧ-инфицированный»

Отношение к больному	Варианты ответов
Сопереживание	плохо; грустно; несчастный, не повезло; неприятно; приговор; пострадавший; обделенный; обреченный; беспомощный; тяжкая ноша; страх; беда; жалость; сострадание; неизлечимый; испуганный; испытание; неожиданно; сочувствие; несчастье; беда для близких; беда нашего общества; трагедия самого человека; нуждается в поддержке; проблема; горе
Морализация	наркоман; распущенный; брезгливость; почти чума; асоциальный; сам выбрал свою судьбу; неправильного поведения; ограничение личных и социальных возможностей; заразно; глупость; разврат; грязь; безалаберность; безответственное поведение; больной морально; алкоголик; из мест лишения свободы; проститутка; сексуально распущенный; потребитель психоактивных веществ; человек с «прошлым»; с ним надо быть осторожнее
Неопределенность	затрудняюсь ответить
Рациональный подход	ничего страшного; не приговор; с этим можно жить и получать удовольствие от жизни; человек может заразиться не по своей вине; обычный человек; проблема, но с этим живут; все мы под Богом ходим; пациент; требует серьезного подхода; хронический больной; диагноз; не крест; не конец жизни; что случилось, то случилось; не такая уж большая проблема; не самое страшное, что может случиться; все не так уж плохо; неприятно, но жить с этим можно; мой пациент; такой же человек, как и другие; нуждается в терапии; похоже на сахарный диабет — необходимо постоянно наблюдать; не опасен для окружающих

Медицинский персонал Центра СПИД реже других специалистов (8,3% ответов против 27,5% и 24,7% соответственно) подвергает больных моральной оценке, но и реже сопереживает им (17,5% ответов против 40,4% и 30,4% соответственно).

Психологическая методика О. Ф. Потемкиной позволила диагностировать социально-психологические установки личности в мотивационно-потребностной сфере [13]. Первая часть методики дает возможность определить, что важнее для личности: процесс или результат, альтруизм или эгоизм. Вторая часть включает оценку значимости свободы и власти, содержания работы и денег. Выраженность каждой из установок описывается по 10-балльной системе. Результаты статистического анализа показали низкий уровень социальной мотивации по всей выборке (ни одна из условно обозначенных установок не достигла выраженности 5 баллов) (рис. 1). Показатели в целом были близки по векторам, но различались количественно.

У сотрудников общих стационаров преобладали ориентации на альтруизм (4,5 ± 2,2 балла), результат (4,2 ± 2,1 балла), труд (3,6 ± 2,1 балла). Среди сотрудников Центра СПИД ведущими были ориентации на альтруизм (3,9 ± 2,5 балла), результат (3,6 ± 2,3 балла), свободу (3,7 ± 2,4 балла). У сотрудников психиатрических больниц преобладали ориентации на альтруизм (4,5 ± 2,3 балла), процесс (3,8 ± 2,3 балла), свободу (3,7 ± 2,5 балла).

Специалисты соматических стационаров отмечали большую ориентацию на труд, чем сотрудники других учреждений (p = 0,02). Чем сильнее было стремление к свободе у сотрудников многопрофильных ЛПУ, тем выше был уровень их толерантности по отношению к больным с ВИЧ (p < 0,05). Наибольшая ориентация на денежное вознаграждение обнаружена у медицинских работников психиатрических учреждений (p = 0,02).

Опросник профессиональных предпочтений Дж. Холланда позволяет выяснить склонности, способности и интересы личности [14]. Опросник базируется на теории профессионального выбора, согласно которой большинство людей могут быть отнесены к одному из шести типов: реалистическому, исследовательскому, артистическому, социальному, предпринимательскому и конвенциональному. Участникам исследования предлагалось выбрать предпочитаемые ими

виды деятельности, способностями к которым они обладают, и карьеры, которые им импонируют.

У всех испытуемых в большинстве случаев выявлялись исследовательский, социальный, артистический типы. Реалистический тип у специалистов многопрофильных стационаров определялся статистически значимо чаще, чем у сотрудников Центра СПИД (p < 0,05), и реже всего встречался у работающих в психиатрических больницах (при сравнении с многопрофильными ЛПУ p = 0,03); при этом у последних реалистический тип был самым редким типом (p ≤ 0,03) (рис. 2).

С возрастом и увеличением стажа работы в медицине у сотрудников Центра СПИД уменьшалась выраженность социального и артистического типов личности (p < 0,05). У представителей Центра СПИД и многопрофильных стационаров с более высокими баллами по исследовательскому, социальному и артистическому типам чаще отмечалось толерантное отношение к ЛЖВ (p < 0,05).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди медицинских работников часто встречаются люди, соответствующие так называемым социальному (до 85%), исследовательскому (до 88%) и артистическому (до 89%) типам по своим профессиональным интересам, установкам и предпочтениям. У сотрудников медицинских учреждений сочетаются гуманистические черты личности, идеализм, ответственность перед людьми, творческий подход к работе и склонность к логическому анализу и рациональным решениям, причем сочетание ведущих черт личности определяет выбор специальности. То, насколько человек сможет удержать и развить свои профессиональные ресурсы, во многом зависит от опыта работы и когнитивных установок. В нашем исследовании обнаружена связь выраженности исследовательского, социального и артистического типов с позитивным отношением к больным с ВИЧ-инфекцией.

Довольно скромная оценка своих профессиональных знаний и навыков специалистами Центра СПИД обусловлена постоянным обновлением состояния ВИЧ-медицины. Это относительно молодое и стремительно развивающееся направление — чтобы быть специалистом в области ВИЧ/СПИДа, отвечать потребностям пациентов с ВИЧ, врачам,

Рис. 1. Социально-психологические установки личности у сотрудников Центра СПИД, многопрофильных стационаров и психиатрических больниц

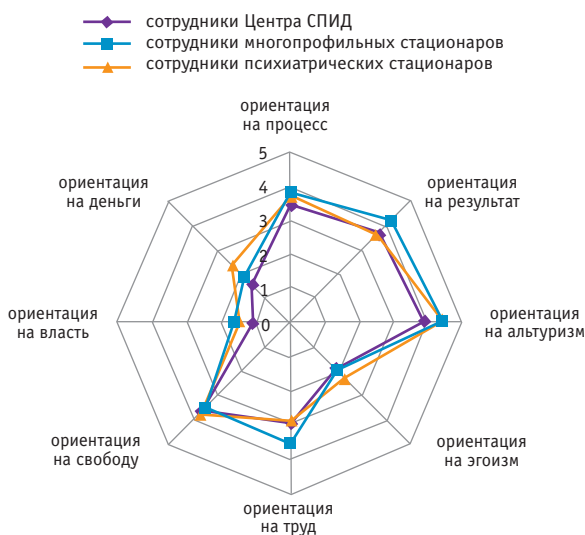
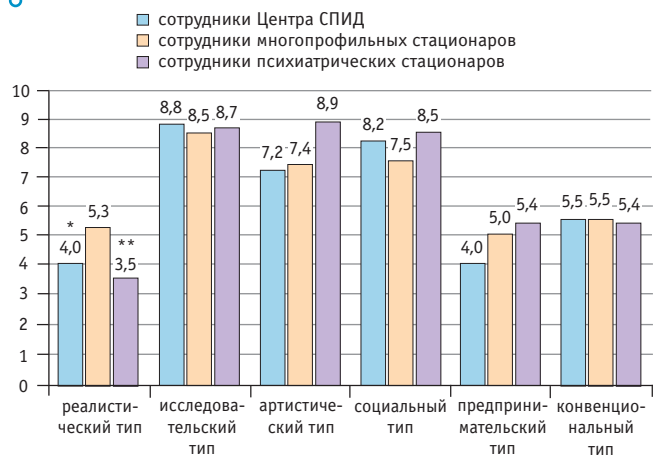


Рис. 2. Профессиональные предпочтения у сотрудников центра СПИД, многопрофильных стационаров и психиатрических больниц.

\* При сравнении с многопрофильными стационарами p < 0,05.

\*\* При сравнении с многопрофильными стационарами p = 0,03



психологам, медсестрам нужно постоянно обновлять и совершенствовать свои знания.

Чувство душевного переутомления, эмоциональное истощение, конфликты с пациентами чаще возникают у сотрудников Центра СПИД, чем у представителей многопрофильных и психиатрических клиник. Это связано с большим числом контактов с ЛЖВ в Центре СПИД: из-за проблем психологической и социальной адаптации, обусловленных болезнью, такие пациенты требуют особого внимания и отдачи со стороны медицинского персонала, что ведет к высокой психологической нагрузке. Проведенный анализ показал, что конфликты с пациентами у специалистов Центра СПИД не приводят к ухудшению отношения к ЛЖВ, но снижают профессиональную самооценку. Выявлен более высокий уровень толерантности к ЛЖВ у специалистов Центра СПИД по сравнению с сотрудниками многопрофильных и психиатрических стационаров.

Страх инфицирования ВИЧ влияет на качество работы сотрудников медицинских учреждений, усиливает чувство утомления от работы. Боязнь заражения связана с тем, что у многих медицинских работников низка или отсутствует осведомленность о ВИЧ-инфекции. Из всех участников исследования наихудшее отношение к носителям ВИЧ-инфекции продемонстрировали медицинские сестры и психологи психиатрических больниц, что заставляет насторожиться в отношении двойной стигмы у пациентов с психическими расстройствами и ВИЧ.


Эволюция отношения к ВИЧ-инфицированным пациентам у медицинских работников характеризуется сменой установок: постепенным уходом от страха заражения ВИЧ-инфекцией, пересмотром моральной оценки больного, фор-

мированием отношения сопереживания и, в итоге, приближением к рациональному подходу к оказанию помощи. Возможно, что данная эволюция отношений в сфере «врач — пациент» характерна для многих других областей медицины, связанных с малокурабельными заболеваниями.

Необходимо качественно повышать уровень образования медицинских работников и психологов в отношении ВИЧ-инфекции, путей и способов ее передачи и лечения. О формировании позитивной установки на взаимодействие с ВИЧ-инфицированным пациентом важно позаботиться еще на этапе обучения студентов в медицинских вузах, чтобы бытовое негативное представление о носителе ВИЧ-инфекции не перешло в профессиональное. Большинству медицинских специалистов, работающих в многопрофильных и специализированных ЛПУ, достаточно повышать свою квалификацию один раз в пять лет. Это улучшит отношение к ВИЧ-инфицированным больным, повысит уровень оказания им медицинской помощи, будет способствовать социальной адаптации таких пациентов и улучшению качества их жизни.

Важна инновационный подход к процессу взаимодействия врача и пациента. Необходимо разрабатывать новые образовательные стратегии высшего профессионального и послевузовского образования, отвечающие психологическим запросам современности и адекватные сложному положению в здравоохранении. Они должны быть ориентированы на формирование коммуникативной гибкости, умения создавать атмосферу ответственности, доверительности и мобильности в профессиональных коммуникациях, способности успешно передавать пациентам медицинскую информацию, мотивируя их к профилактике болезни, укреплению здоровья, правильному образу жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Басненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Баранов А. В., Рассохин В. В. и др. Отношение врачей хирургических специальностей к проблеме распространения ВИЧ-инфекции и оказания помощи этим больным // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3. № 1. С. 89–93.
2. Беляков Н. А. ВИЧ — осознание вселенской опасности, или введение в проблему. СПб.: Балт. мед. образоват. центр, 2011. 28 с.
3. Беляков Н. А., Давыдова А. А., Кутукова О. С., Рассохин В. В. Профессиональная усталость и синдром эмоционального выгорания среди медицинского персонала в центре СПИД // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010. Т. 2. № 2. С. 17–27.
4. Голенков А. В. Опыт использования краткой шкалы СПИД-ассоциированной стигмы // *Мед. психология в России: электрон. науч. журн.* 2010. № 3. URL: [http://www.medpsy.ru/mprj/archiv\\_global/2010\\_3\\_4/poter/poter01.php](http://www.medpsy.ru/mprj/archiv_global/2010_3_4/poter/poter01.php) (дата обращения — 01.04.2016).
5. Голенков А. В. Причины негативного отношения медицинских работников к ВИЧ-инфицированным и пути его преодоления // *Мед. сестра*. 2008. № 8. С. 8–11.
6. Голенков А. В., Щербаков А. А. Сферы дискриминации ВИЧ-инфицированных (по результатам опроса медицинских работников). URL: <http://www.diaagnostika-spид.med.cap.ru/Page.aspx?id=580717> (дата обращения — 01.04.2016).
7. Елисеев О. П. *Практикум по психологии личности*. СПб.: Питер, 2003. С. 386–389.
8. Иоанниди Е. А., Морозова Н. А. Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции у беременных // *Лекарственный вестн.* 2005. № 5. С. 41–42.
9. Киржанова В. В., Аверин Ю. П., Ладная Н. Н., Беляева В. В. О проведении поведенческого надзора среди больных ВИЧ-инфекцией: метод. рекомендации Минздравоохранения России. М., 2007. 121 с.
10. Кольцова О. В., Левина О. С., Рассохин В. В. Психологические основы взаимодействия с людьми, живущими с ВИЧ // *ВИЧ — медико-социальная помощь. Руководство для специалистов* / Под ред. Н. А. Белякова. СПб.: Балт. мед. образоват. центр, 2011. С. 266–271.
11. Кузнецов А. В. Социальные взаимоотношения врачей, пациентов и СМИ в процессе медиализации: Автореф. дис. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2009. 48 с.
12. Покровский В. В., Кожевникова Г. М., Фролова О. П., Юрин О. Г. и др. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний // *Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации*. М., 2007. Т. II. 396 с.
13. Райгородский Д. Я. *Психодиагностика персонала* // *Методики и тесты*. М.: Бахрах-М, 2007. 439 с.
14. Сонин В. А. *Психодиагностическое познание профессиональной деятельности*. СПб.: Речь, 2004. С. 216–218.
15. Стигматизация и дискриминация людей, живущих с ВИЧ, в России. Отчет по результатам социологического исследования. Март 2011. URL: [http://www.positivenet.ru/uploads/2/4/2/9/24296840/stigma\\_index.pdf](http://www.positivenet.ru/uploads/2/4/2/9/24296840/stigma_index.pdf) (дата обращения — 01.04.2016).
16. Gonzalez A., Zvolensky M. J., Parent J., Grover K. W. et al. HIV symptom distress and anxiety sensitivity in relation to panic, social anxiety, and depression symptoms among HIV-positive adults // *AIDS Patient Care STDS*. 2012. Vol. 26. N 3. P. 156–164.
17. *Handbook on HIV and Human Rights for National Human Rights Institutions. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights (2007)*. URL: [http://www.ohchr.org/Documents/Publications/HandbookHIV\\_NHRIsAug2007.pdf](http://www.ohchr.org/Documents/Publications/HandbookHIV_NHRIsAug2007.pdf) (дата обращения — 01.04.2016).
18. Morin S. F., Charles K. A., Malyon A. K. The psychological impact of AIDS on gay men // *Am. Psychol.* 1984. Vol. 39. N 11. P. 1288–1293. 

Библиографическая ссылка:

Незнанов Н. Г., Халезова Н. Б., Кольцова О. В., Селютина Е. В. и др. О проблеме стигматизации больных с ВИЧ-инфекцией со стороны медицинских работников // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. 2016. № 4 (121). С. 49–54.

# Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы в период ожидания угрожающей информации при рекуррентной депрессии

Е. В. Мнацаканян<sup>1, 2</sup>, М. Г. Шараев<sup>2, 3</sup>, В. В. Крюков<sup>1</sup>, О. С. Антипова<sup>1</sup>, В. Н. Краснов<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования:** изучение нейрофизиологических особенностей неосознанного ожидания угрожающей зрительной информации по сравнению с ожиданием нейтральных зрительных стимулов у пациентов с рекуррентной депрессией (далее — пациенты).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов до начала фармакотерапии и 30 здоровых добровольцев. Многоканальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) записывалась при выполнении испытуемыми категоризации стимулов на изображения людей и животных. Половина изображений была нейтральной, другую половину представляли угрожающие стимулы. Предупреждающие стимулы подавались за 2 секунды до изображений, и их связь не объяснялась испытуемым. Вейвлет-анализ проводился для единичных реализаций, затем спектральная мощность для ожидания нейтральных и угрожающих изображений сравнивалась в двух временных отрезках — 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула.

**Результаты.** Различия между нейтральными и эмоциональными условиями ( $p < 0,01$ ), т. е. эмоциональная модуляция ритмов ЭЭГ (ЭМР), проявились как в росте мощности в отдельных частотах и на определенных латентностях при ожидании изображений угрожающих лиц, так и в ее снижении при ожидании изображений агрессивных животных по сравнению с нейтральными стимулами. ЭМР охватывала бета- и гамма-диапазоны ЭЭГ, но практически не включала альфа- и тета-диапазоны, за исключением ожидания изображений угрожающих лиц у пациентов при  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Обнаруженные отличия ЭМР пациентов от нормы могут быть перспективными биомаркерами депрессивных состояний.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, вейвлеты, рекуррентная депрессия, ожидание, эмоции.

## Wavelet Analysis of Electroencephalogram Recorded During Expectation of Threatening Information in Patients with Recurrent Depression

E. V. Mnatsakanyan<sup>1, 2</sup>, M. G. Sharaev<sup>2, 3</sup>, V. V. Kryukov<sup>1</sup>, O. S. Antipova<sup>1</sup>, V. N. Krasnov<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Moscow Psychiatry Research Institute, Affiliate of the V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Study Objective:** In patients with recurrent depression (hereafter "patients"), to investigate their specific neurophysiological characteristics associated with their unconscious expectation of seeing threatening visual information compared to those characteristics associated with their expectation of neutral visual stimuli.

**Materials and Methods:** The study included 30 patients who were examined before they started medication therapy and 30 healthy volunteers. A multichannel electroencephalogram (EEG) was recorded while the participants were categorizing stimuli as images of humans or animals. Half of the images were neutral, and the rest were images considered threatening. Warning stimuli were given 2 seconds before the images were shown, and the relationship between these stimuli and the images was not explained to the participants. A wavelet analysis was done for single trials; spectral power was then compared in the participants who were expecting neutral and threatening images; these comparisons were done for two time periods (1,000–1,300 and 1,300–2,000 ms after the onset of the warning stimulus).

**Study Results:** Differences between responses to neutral and emotion-inducing stimuli ( $p < 0.01$ ), i.e. emotional modulation (EM) of EEG rhythms, manifested themselves in two ways: 1) an increased power, in some frequency bands, and certain latency ranges when participants were expecting to see angry faces; and 2) as a decreased power when they were expecting to see images of aggressive animals compared to that registered when they were expecting neutral stimuli. Emotional modulation of EEG rhythms was found in the beta and gamma EEG bands, but was almost absent in the alpha and theta bands, except for patients who were expecting to see threatening faces ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** These differences between patients and healthy participants in EM of EEG rhythms may become promising biomarkers of depressive conditions.

**Keywords:** electroencephalogram, wavelets, recurrent depression, expectancy, emotions.

В научной литературе сообщается о многочисленных анатомических или функциональных отличиях мозга пациентов с депрессией от мозга здоровых людей [6, 11, 22]. Эти сообщения иногда противоречивы и не всегда воспроизводимы, что может быть вызвано различиями в парадигмах исследований и стимульном материале,

**Антипова Ольга Сергеевна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: olgaant77@gmail.com

**Краснов Валерий Николаевич** — д. м. н., профессор, директор МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

(Окончание на с. 56.)

а также тем, что во многих работах недостаточно учитываются природа депрессивных состояний и такие характеристики, как тяжесть депрессии, ее клинические, синдромальные особенности и т. д.

Миндалины и префронтальная кора (ПФК) наиболее часто упоминаются в связи с нарушениями в обработке информации (в частности, эмоциональной) при депрессии [9, 28]. Вентромедиальные отделы ПФК являются частью системы вознаграждения [17], которая предположительно нарушена у пациентов с депрессией [26]. В поведении таких пациентов отмечается повышенное беспокойство по поводу возможного негативного исхода событий, а активность их мозга при ожидании эмоциональных картинок [10] или физической боли [27] отличается от таковой у здоровых добровольцев. Нейрофизиологическим коррелятом ожидания является медленный потенциал, который регистрируется со скальпа между предупреждающим и пусковым стимулами. У здоровых людей эта волна ожидания (contingent negative variation — CNV) может модулироваться эмоциональностью ожидаемого стимула [29], при дистимии эффект такой модуляции может отличаться от нормы [7].

Ранее в нашем исследовании с использованием CNV-парадигмы были получены результаты, указывавшие на ПФК как на область, где происходит эмоциональная модуляция медленной волны при неосознанном ожидании предъявления зрительных стимулов в виде изображений угрожающих лиц по сравнению с ожиданием нейтральных стимулов [4]. Анализ усредненной вызванной активности, использованной в нашей работе, является традиционной методикой, которая особенно удобна для оценки динамики активности мозга по времени при выполнении когнитивных заданий. Однако такие усредненные ответы включают только те реакции мозга на стимул, которые синхронизированы с ним по фазе. Вейвлет-преобразование как частный случай частотно-временного анализа позволяет учесть индуцированную активность, которая со стимулом не синхронизирована, и получить спектральную плотность сигнала в привязке ко времени, в отличие от более распространенного Фурье-преобразования [1].

Полученные ранее данные относительно эмоциональной модуляции вызванной медленноволновой активности при ожидании стимулов могли быть дополнены результатами вейвлет-анализа, который учитывает также индуцированную активность (не синхронизированную со стимулом, но связанную с ним). Поэтому имело смысл провести такой анализ на многоканальной ЭЭГ, записанной в той же CNV-парадигме, что была использована нами ранее [4]. Группы тщательно отобранных пациентов с депрессией и здорового контроля были увеличены до 30 человек каждая.

**Цель** данного исследования — оценить различия в спектральной плотности ритмов ЭЭГ при неосознанном ожидании угрожающих стимулов по сравнению с ожиданием нейтральных стимулов, т. е. результат эмоциональной модуляции ритмов ЭЭГ (ЭМР), в выделенных группах. Мы предполагали

обнаружить изменения по ЭМР у пациентов с рекуррентной депрессией относительно здорового контроля.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Испытуемые

Исследование проводилось на базе отдела расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии с соблюдением стандартных предписаний по информированию пациентов и здоровых добровольцев. В нем участвовали пациенты при их поступлении на стационарное лечение ( $n = 30$ ) и здоровые добровольцы ( $n = 30$ ). На момент записи ЭЭГ пациенты не получали фармакотерапию как минимум неделю. Все участники были праворукими с нормальным или скорректированным зрением.

*Пациенты* (23 женщины и 7 мужчин; возраст от 21 до 64 лет, среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение:  $41 \pm 13$  лет) проходили клинико-психопатологическое и психометрическое обследование, которое проводилось квалифицированными психиатрами. У всех них заболевание классифицировалось как рекуррентное депрессивное расстройство (РДР). Клинический вариант депрессивного состояния соответствовал критериям тревожно-тоскливой депрессии с признаками витализации аффекта [2]. Продолжительность заболевания от его клинической манифестации до обращения за помощью варьировала от 1 месяца до 2,5 года. Критериями исключения были расстройства шизофренического спектра, депрессивные нарушения психотического уровня, биполярные аффективные расстройства, суицидальный риск, аддитивные расстройства, эпилепсия и эпилептиформные синдромы, деменции, соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации.

Психометрическую оценку уровней тревоги и депрессии проводили с использованием шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HARS) и шкалы депрессии Гамильтона в варианте из 17 пунктов (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS-17) [15, 16]. Значения по HDRS-17 составляли  $25,8 \pm 6,2$  балла, что укладывалось в диапазон умеренной и тяжелой степени выраженности депрессивного состояния (умеренная — от 16 до 27 баллов, тяжелая — выше 27 баллов). Общая тревога по HARS составила  $23,2 \pm 6,8$  балла, что соответствовало диапазону умеренных и выраженных значений. При этом показатель психической тревоги ( $13,8 \pm 3,6$  балла) преобладал над выраженностью соматической тревоги ( $9,4 \pm 4,0$  балла).

*Добровольцы* в контрольной группе соответствовали по полу и возрасту (22 женщины и 8 мужчин; возраст от 24 до 67 лет, среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение:  $41 \pm 13$  лет); их социальный и образовательный уровни также были сопоставимы с таковыми в группе пациентов. Испытуемые из контрольной группы не обращались за врачебной или психиатрической помощью, не страдали неврологическими или тяжелыми соматическими заболеваниями. По результатам скрининга с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

**Крюков Вадим Викторович** — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований расстройств аффективного спектра МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: vkrjukov@yandex.ru

**Мнацаканян Елена Владимировна** — к. б. н., старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН ИВНД и НФ РАН. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3/10. E-mail: koala2006@mail.ru

**Шараев Максим Геннадьевич** — аспирант ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова; лаборант ФГБУН ИВНД и НФ РАН. 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2. E-mail: msharaev@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 55.)

в программе «Психотест» (Нейрософт, Россия) у всех добровольцев значения подшкал тревоги и депрессии не достигали 7 баллов, т. е. находились в пределах нормы.

**Стимулы и общий план исследования**

В качестве стимулов использовались черно-белые фотографии людей и животных, взгляд которых был направлен на смотрящего на изображение. Всего было 160 изображений на сером фоне. Использовались стимулы четырех категорий, по 40 фотографий в каждой: НН — нейтральные изображения людей; НЕ — эмоциональные изображения людей; АН — нейтральные изображения животных; АЕ — эмоциональные изображения животных. Стимулы из каждой категории предъявлялись с равной вероятностью в случайном порядке и без повторов.

Испытуемые сидели в затемненной комнате и с расстояния 90 см смотрели на экран компьютера, на котором предъявлялись зрительные стимулы (размер на экране — 16,8 × 13,4 см). Их инструктировали фиксировать взгляд в центре экрана и избегать морганий при предъявлении изображений. По инструкции они должны были нажимать на кнопку 1 при появлении изображений людей и на кнопку 2 при появлении изображений животных. Стимулы подавались блоками по 40 с короткими перерывами на отдых. За 2 секунды до появления каждой фотографии подавался предупреждающий стимул (ключ), связь которого с фотографиями не объяснялась испытуемым. Каждой из четырех категорий соответствовал свой ключ: крест для людей и квадрат для животных, которые для эмоциональных стимулов были повернуты на 45 градусов. Длительность ключа была 17 мс, фотография оставалась на экране до нажатия на кнопку, ожидание ответа составляло 5 секунд, и между единичными реализациями был промежуток длительностью от 1500 до 2000 мс. Для подачи стимулов и сбора поведенческих показателей использовалась программа E-Prime Professional, версия 2 (PST Inc., США).

**Запись и анализ электроэнцефалограммы**

ЭЭГ записывалась на оборудовании Net Station 4.4 (Electrical Geodesics Inc., США) от 128 каналов с частотой дискретизации 500 Гц в диапазоне частот 0–200 Гц. Запись ЭЭГ фильтровалась в диапазоне 1–45 Гц и сегментировалась относительно момента подачи ключа — 200 мс до подачи и 2200 мс после. Набор безартефактных единичных реализаций для каждого испытуемого только для правильных ответов был получен по четырем категориям отдельно. Исходный монтаж заменялся на монтаж с усредненным референтом, что в результате добавляло 129-й канал — вертекс, прежний референтный канал, затем из 129 выбирались 70 электродов по международной системе 10–10.

Сегментированные данные без усреднения экспортировались для вейвлет-анализа и статистической обработки в программу FieldTrip [20]. Вейвлет-анализ (материнский вейвлет Морле) проводился с шагом по времени 10 мс и с шагом по частоте 1 Гц в диапазоне 3–45 Гц; коэффициент масштабирования — 7. Спектральные мощности по единичным реализациям усреднялись для каждой категории и для каждого испытуемого и далее обрабатывались статистически. Сравнивались пары условий: АН относительно АЕ и НН относительно НЕ — отдельно для групп пациентов и контроля. Была использована процедура, которая позволяла также учесть поправки на множественность сравнений, — пермутация полученных Т-значений, основанная на кластерах (cluster-based permutation analysis). Процедура и программа FieldTrip

описаны в статье разработчиков [18]. В качестве порога достоверности было принято значение р-уровня, равное 0,01. Анализировался участок 1000–2000 мс от начала ключа, включавший активность, вызванную ожиданием предъявления изображений людей и животных. В соответствии с полученными ранее данными для пациентов с РДР были выделены два временных окна: 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предъявления ключа [4]. Пермутационный анализ был выполнен отдельно для данных каждого временного окна.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анализ выполнялся в период ожидания (ПО) стимулов для двух временных окон: 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула (ПО-1 и ПО-2 соответственно). ПО-1 соответствовал ранней фазе CNV, которая может начинаться до 1000 мс, а ПО-2 — поздней фазе CNV. Результаты по частотным кластерам представлены в таблице.

Ожидание изображений животных в группе контроля привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в теменно-затылочной области скальпа, в основном в срединных отделах, на частотах 21–23 Гц в начале ПО-2 — на латентностях 1300–1400 мс. Менее строгий критерий ( $p < 0,05$ ) позволяет увидеть, что этот локус затрагивает частоты 20–24 Гц, хотя топографически остается таким же. Топография ЭМР совместима с описанной ранее для CNV [4], хотя в ЭМР не обнаружено такой явной асимметрии. У пациентов различия (обнаруживавшиеся только при уровне значимости, равном 0,05) локализовались также в теменной области, но на частотах 43–45 Гц и в самом конце ПО-2; по площади они были значительно меньше, чем в кон-

Таблица

**Различия между ожиданием нейтральных и угрожающих стимулов по частотам электроэнцефалограммы на разных уровнях значимости**

Условия	Группы	P	Частоты ЭЭГ, Гц	
			ПО-1 (1000–1300 мс)	ПО-2 (1300–2000 мс)
Изображения животных (АН — АЕ)	пациенты	$< 0,01$	нет	нет
		$< 0,05$	нет	43–45
	контроль	$< 0,01$	нет	21–23
		$< 0,05$	21–23	20–24
Изображения людей (НН — НЕ)	пациенты	$< 0,01$	14–19 24–32	14–24 27–35 38–45
		$< 0,05$	6 12–20 23–36	4, 6 10–45
	контроль	$< 0,01$	14–15 22–23	13 17–18 26–29
		$< 0,05$	14–17 21–24 28–30, 33	13–19 25–29

Примечание. ПО-1 и ПО-2 — периоды ожидания; АЕ — эмоциональные изображения животных; АН — нейтральные изображения животных; НЕ — эмоциональные изображения людей; НН — нейтральные изображения людей.

троле. Наблюдалась небольшая асимметрия в сторону левого полушария, хотя и не такая явная, как описанная для CNV.

Ожидание изображений людей в группе контроля привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в начале ПО-1 в правой центральной области на частотах 14–15 и 22–23 Гц. В конце ПО-2 ЭМР ( $p < 0,01$ ) обнаружена на частоте 13 Гц в вертексе, на частотах 17–18 Гц в лобных и центральных областях со смещением влево и в теменных и затылочных областях со смещением вправо, на частотах 26–29 Гц также в теменных и затылочных областях со смещением вправо. При менее строгом критерии ( $p < 0,05$ ) ЭМР отмечена на более широких диапазонах частот (см. табл.), но в основном за счет более высокочастотных ритмов, например, в ПО-1 появляются различия в частотах выше 28 Гц.

Ожидание изображений людей в группе пациентов привело к ЭМР ( $p < 0,01$ ) в первые 100 мс ПО-1 в лобных областях с некоторым смещением влево на частотах 15–17 Гц и в конце ПО-1 (100–120 мс) в затылке с некоторым смещением влево на частотах 14–19 Гц. На частотах 24–32 Гц в начале ПО-1 (100 мс) ЭМР ( $p < 0,01$ ) обнаружена в теменно-затылочных областях со смещением в левую затылочную область на более высоких частотах. В ПО-2 при  $p < 0,01$  ЭМР была получена практически по всем частотам от 14 до 45 Гц, а при менее строгом критерии ( $p < 0,05$ ) — на всех частотах от 10 до 45 Гц, а также на частотах 4 и 6 Гц. Таким образом, в этот период при ожидании предъявления изображений угрожающих лиц у пациентов наблюдался рост мощности в широкой полосе ритмов, включая высокочастотный альфа-ритм (10–13 Гц).

При  $p < 0,05$  локализация ЭМР на частотах 10–12 Гц отмечалась в начале ПО-2 в затылочных отделах и в конце ПО-2 в лобных отделах с преобладанием правого полушария. На частоте 6 Гц ЭМР локализовалась в затылке и по времени пришлось на границу двух ПО. На частоте 4 Гц ЭМР наблюдалась в правой центральной области в самом конце ПО-2.

При  $p < 0,01$  на частотах 14–15 Гц ЭМР была отмечена у пациентов только в лобных областях в период 1300–1400 мс. На частотах 16–17 Гц определялись два локуса: в лобных областях в период 1600–1800 мс и в левой задней области скальпа в последние 100 мс ПО-2. Далее на частотах 18–24 Гц локус ЭМР находился в задних отделах левого полушария для латентностей от 1600 до 2000 мс. На этих же латентностях на частотах 27–35 и 38–45 Гц локус ЭМР находился преимущественно сзади и справа на скальпе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе использовалась многоканальная запись ЭЭГ, которая дает высокое пространственное разрешение. Было применено сравнение реакции испытуемых на нейтральные и угрожающие зрительные стимулы. Участники не были информированы о связи предупреждающего стимула (ключа) с определенной категорией изображений, тем не менее неосознанная ассоциация между ключом и изображением вырабатывалась, что соответствует литературным данным о неосознанном ожидании изображений лиц с негативной экспрессией [19, 30].

Проводилось сравнение спектральной мощности ЭЭГ в динамике в период 1000–2000 мс от подачи ключа в условиях ожидания угрожающего и нейтрального стимулов отдельно для разных типов стимулов (люди или животные) и отдельно для контроля и пациентов. Статистически значимые различия между нейтральными и эмоциональными условиями определялись как ЭМР.

Как при эмоциональной модуляции CNV [4], в данной работе ЭМР кардинально различалась в зависимости от типа

стимулов, что подтвердило высказанное нами ранее предположение о разных механизмах ожидания биологической и социальной угрозы. Главные различия состояли в том, что при ожидании изображений животных спектральная мощность ЭЭГ для нейтральных стимулов была выше, чем для угрожающих, а при ожидании изображений людей наблюдалось обратное соотношение.

При ожидании изображений животных в контроле и у пациентов наблюдалось сходство в топографии, но были выявлены различия ЭМР по частоте и латентности, а также по амплитуде (величине). ЭМР на частотах бета-ритма в контроле могла отражать различия в ожидании стимулов и в подготовке моторного ответа [5], а также переработку информации о лицах [21], так как изображения животных в нашем исследовании представляли собой головы анфас и напоминали лица людей. У пациентов небольшие различия в диапазоне гамма-ритма непосредственно перед подачей изображения могли отражать беспокойство, вызванное ожиданием увидеть агрессивное животное. Гамма-ритм в литературе достаточно часто связывают с негативными эмоциями в норме и у пациентов [3]. Латентности ЭМР как для изображений животных, так и для лиц подтверждают правомерность выделения нами ПО-1 и ПО-2, тем более что ЭМР в эти периоды качественно различалась.

При ожидании изображений людей ЭМР была значительно больше, чем при ожидании изображений животных, и у пациентов она превосходила таковую в норме. Основные различия для контроля в нашем исследовании лежали в бета-диапазоне, который отражает и ожидание стимула, и обработку информации о лицах [5, 21]. Для ожидания изображений лиц ЭМР в лобных областях обнаружена нами в ПО-1 и ПО-2 для частот 14–17 Гц у пациентов (и для частот 17–18 Гц в норме), а более высокие частоты стабильно различались по мощности в задних отделах скальпа. Это не противоречит предыдущим результатам, а скорее дополняет полученные ранее данные о том, что у пациентов при ожидании изображений угрожающих лиц эмоциональная модуляция усредненного медленного потенциала наблюдается в основном над передними областями скальпа и что в контроле такая модуляция сильно редуцирована [4]. Сходство контроля и пациентов состояло в том, что в обеих группах ЭМР была больше в ПО-2, чем в ПО-1: высокодостоверный ( $p < 0,01$ ) рост мощности бета- и гамма-ритмов наблюдался в основном за 300–400 мс до предъявления изображения угрожающего лица. Эта ЭМР предположительно отражает беспокойство, обусловленное предупреждающим стимулом, и негативные переживания при неосознанном ожидании неприятной информации.

В литературе можно найти ссылки на участие практически всех ритмов ЭЭГ как в эмоциональных реакциях, так и при предъявлении социально значимых стимулов, а также при исследованиях пациентов [3, 14]. Латерализация ЭМР по разным частотам предположительно отражает сложную картину асимметрии фронтальных и парietальных областей, отмеченную другими авторами при предъявлении угрожающих стимулов и связанную ими с разной чувствительностью к угрозе как черте (trait) [12, 23]. В ожидание негативных стимулов, по данным метаболических исследований, вовлечены такие структуры, как поясная извилина, орбитофронтальная кора, миндалина, островковая кора и т. п. [13, 24]. Они могли внести свой вклад в наблюдавшиеся на скальпе эффекты ЭМР, учитывая возможную проекцию их активности на скальп.

В отличие от других исследователей, нами не была обнаружена ЭМР на альфа-частотах [8, 25]. Единственным



исключением явились результаты для пациентов в ПО-2 при ожидании изображений угрожающих лиц, когда при использовании менее строгого критерия ( $p < 0,05$ ) были выявлены также различия в высокочастотном альфа-ритме. Возможно, дело в том, что мы анализировали ожидания стимулов, а не реакцию на реальные изображения. Тем не менее ЭМР на частотах 10–12 Гц в лобной области в конце ПО-2, видимо, отражает изменения во фронтальной асимметрии у пациентов в данном исследовании. Результаты по ЭМР ( $p < 0,05$ ) на частотах 6 Гц и особенно 4 Гц у пациентов должны рассматриваться с осторожностью. Примененная методика статистического анализа хорошо зарекомендовала себя и широко используется в современных исследованиях [18], но нельзя исключить возможности артефакта. С другой стороны, участие низкочастотных ритмов в эмоциональных реакциях отмечается другими авторами [3, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При ожидании угрожающих и нейтральных зрительных стимулов эмоциональная модуляция ритмов ЭЭГ (ЭМР) наблюдается в бета- и гамма-ритмах, но практически отсутствует в альфа-диапазоне и на более низких частотах (для уровня значимости, равного 0,01).

2. Различия ЭМР для нормы и пациентов с рекуррентной депрессией согласуются с модуляцией усредненного медлен-

ного потенциала (волны ожидания, или contingent negative variation), описанной нами ранее, и дополняют эти данные новой информацией. В группе контроля ЭМР в основном наблюдалась в диапазоне бета-ритма, в то время как у пациентов она включала как более низкие, так и более высокие частоты. ЭМР на низких частотах наблюдалась при уровне значимости, равном 0,05.


3. Различия между ЭМР для ожидания изображений животных и для ожидания изображений людей отражают различия в ожидании биологической и социальной угрозы. В норме при ожидании изображений агрессивных животных наблюдалось падение мощности в бета-диапазоне, в отличие от роста мощности при ожидании изображений угрожающих лиц.

4. Выделение в периоде ожидания двух временных окон — 1000–1300 и 1300–2000 мс от начала предупреждающего стимула — по-видимому, оправданно, так как эти периоды имеют качественные различия, в том числе по топографии ЭМР. Многие эффекты ЭМР наблюдаются на стыке выделенных периодов; в связи с ожиданием угрозы в этот момент может происходить включение или выключение некоторых когнитивных процессов, что более четко проявляется у пациентов.

5. Обнаруженные отличия ЭМР пациентов от нормы могут быть перспективными биомаркерами депрессивных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н. М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения // Успехи физич. наук. 1996. Т. 166. № 11. С. 1145–1170.
2. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
3. Лапин И. А., Алфимова М. В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний // Соц. и клин. психиатрия. 2014. Т. 24. № 4. С. 81–89.
4. Мнацаканян Е. В., Антипова О. С., Крюков В. В., Краснов В. Н. Нейрофизиологические корреляты ожидания угрожающей информации при непсихотической эндогенной депрессии // Психология. Журн. ВШЭ. 2014. Т. 11. № 1. С. 7–26.
5. Androutidakis A. G., Doyle L. M., Yarrow K., Litvak V. et al. Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 25. N 12. P. 3758–3765.
6. Bylsma L. M., Morris B. H., Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder // Clin. Psychol. Rev. 2008. Vol. 28. N 4. P. 676–691.
7. Casement M. D., Shestyuk A. Y., Best J. L., Casas B. R. et al. Anticipation of affect in dysthymia: behavioral and neurophysiological indicators // Biol. Psychol. 2008. Vol. 77. N 2. P. 197–204.
8. Coan J. A., Allen J. J. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion // Biol. Psychol. 2004. Vol. 67. N 1–2. P. 7–49.
9. Diener C., Kuehner C., Brusniak W., Uhl B. et al. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression // Neuroimage. 2012. Vol. 61. N 3. P. 677–685.
10. Feeser M., Schlagenhaut F., Sterzer P., Park S. et al. Context insensitivity during positive and negative emotional expectancy in depression assessed with functionalmagnetic resonance imaging // Psychiatry Res. 2013. Vol. 212. N 1. P. 28–35.
11. Fitzgerald P. B., Laird A. R., Maller J., Daskalakis Z. J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression // Hum. Brain Mapp. 2008. Vol. 29. N 6. P. 683–695.
12. Grimshaw G. M., Foster J. J., Corballis P. M. Frontal and parietal EEG asymmetries interact to predict attentional bias to threat // Brain Cogn. 2014. Vol. 90. P. 76–86.
13. Grupe D. W., Oathes D. J., Nitschke J. B. Dissecting the anticipation of aversion reveals dissociable neural networks // Cereb. Cortex. 2013. Vol. 23. N 8. P. 1874–1883.
14. Güntekin B., Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures // Neuropsychologia. 2014. Vol. 58. P. 33–51.
15. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967. Vol. 6. N 4. P. 278–296.
16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. N 1. P. 50–55.

17. Keedwell P. A., Andrew C., Williams S. C., Brammer M. J. et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58. N 6. P. 495–503.
18. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // J. Neurosci. Methods. 2007. Vol. 164. N 1. P. 177–190.
19. Ohman A. Nonconscious control of autonomic responses: a role for Pavlovian conditioning? // Biol. Psychol. 1988. Vol. 27. N 2. P. 113–135.
20. Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J. M. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data // Comput. Intell. Neurosci. 2011. Vol. 2011. Article ID: 156869. DOI: 10.1155/2011/156869.
21. Özgören M., Başar-Eroğlu C., Başar E. Beta oscillations in face recognition // Int. J. Psychophysiol. 2005. Vol. 55. N 1. P. 51–59.
22. Price J. L., Drevets W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders // Trends Cogn. Sci. 2012. Vol. 16. N 1. P. 61–71.
23. Schutter D. J., Putman P., Hermans E., van Honk J. Parietal electroencephalogram beta asymmetry and selective attention to angry facial expressions in healthy human subjects // Neurosci. Lett. 2001. Vol. 314. N 1–2. P. 13–16.
24. Simmons A., Matthews S. C., Stein M. B., Paulus M. P. Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula // Neuroreport. 2004. Vol. 15. N 14. P. 2261–2265.
25. Stewart J. L., Coan J. A., Towers D. N., Allen J. J. Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder // J. Affect. Disord. 2011. Vol. 129. N 1–3. P. 167–174.
26. Stoy M., Schlagenhaut F., Sterzer P., Bermpohl F. et al. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26. N 5. P. 677–688.
27. Strigo I. A., Matthews S. C., Simmons A. N. Decreased frontal regulation during pain anticipation in unmedicated subjects with major depressive disorder // Transl. Psychiatry. 2013. Vol. 3. P. e239.
28. Stuhrmann A., Suslow T., Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings // Biol. Mood Anxiety Disord. 2011. Vol. 1. N 1. P. 10.
29. Takeuchi S., Mochizuki Y., Masaki H., Takasawa N. et al. Stimulus preceding negativity represents arousal induced by affective picture // Intern. Congress Series. 2005. Vol. 1278. P. 385–388.
30. Wong P. S., Shevrin H., Williams W. J. Conscious and nonconscious processes: an ERP index of an anticipatory response in a conditioning paradigm using visually masked stimuli // Psychophysiology. 1994. Vol. 31. N 1. P. 87–101. 

Библиографическая ссылка:

Мнацаканян Е. В., Шараев М. Г., Крюков В. В., Антипова О. С. и др. Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы в период ожидания угрожающей информации при рекуррентной депрессии // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016. № 4 (121). С. 55–59.

# Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста с хронической болезнью почек

Н. В. Фомина<sup>1</sup>, М. В. Егорова<sup>1, 2</sup>, Л. Д. Чеснокова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

<sup>2</sup> Кемеровская областная клиническая больница

**Цель исследования:** оценить когнитивные функции у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

**Дизайн:** проспективное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 108 пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом на I–III стадиях ХБП и 36 человек сопоставимого возраста без почечной патологии (группа сравнения). Когнитивные нарушения оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) и программного комплекса Status PF.

**Результаты.** Тестирование по опроснику MMSE выявило когнитивные нарушения, соответствовавшие преддеменции, у 3 (2,8%) пациентов с ХБП, они были исключены из дальнейшего наблюдения.

У больных ХБП определялись легкие нарушения нейродинамики, внимания, памяти по результатам тестирования на Status PF. В группе сравнения когнитивные нарушения по данным MMSE, Status PF не определялись. Корреляционный анализ показал, что показатели нейродинамики зависят от возраста, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня цистатина С в сыворотке крови, суточной протеинурии. Получена статистически значимая отрицательная связь между возрастом и распределением внимания ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,001$ ). Корреляционных связей между уровнем цистатина С и вниманием, памятью не установлено. У пациентов с II–III стадиями ХБП нарушения когнитивных функций выявлялись статистически значимо чаще, чем у пациентов с I стадией ХБП.

**Заключение.** Появление когнитивных нарушений коррелирует с СКФ, суточной протеинурией, уровнем цистатина С, возрастом пациента.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек.

## Cognitive Impairment in Young and Middle-Aged Patients with Chronic Kidney Disease

N. V. Fomina<sup>1</sup>, M. V. Egorova<sup>1, 2</sup>, L. D. Tchesnokova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital

**Study Objective:** To assess cognitive functioning in patients with chronic kidney disease (CKD).

**Study Design:** This was a prospective study.

**Materials and Methods:** The study included 108 young and middle-aged patients with chronic glomerulonephritis associated with stage I-III CKD and 36 age-matched subjects who did not have renal disease (control group). Cognitive impairment was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and PF-Status software.

**Study Results:** The Mini-Mental State Examination showed that 3 (2.8%) patients with CKD had pre-dementia cognitive impairment; these patients were not followed up.

Testing using the PF-Status showed that CKD patients had mild impairment of neurodynamics, attention, and memory. In the control group, subjects did not have any cognitive problems, as assessed by MMSE and PF Status. A correlation analysis demonstrated that neurodynamic parameters depend on a person's age, glomerular filtration rate (GFR), serum cystatin C levels, and 24-hour protein excretion. The study revealed a significant negative correlation between age and attention sharing ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.001$ ). No correlation was seen between cystatin C levels and attention, and cystatin C levels and memory. Stage II-III CKD was more often accompanied by cognitive disorders than stage I CKD.

**Conclusion:** There is a correlation between the occurrence of cognitive impairment and a patient's age and his/her GFR, 24-hour protein excretion, and cystatin C levels.

**Keywords:** cognitive impairment, chronic kidney disease.

Когнитивные функции мозга — это способность понимать, познавать, изучать, осознавать, воспринимать и перерабатывать (запоминать, передавать, использовать) внешнюю информацию [2]. Согласно современной классификации выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства (к последним принадлежит деменция) [3]. Диагностика когнитивных нарушений имеет большое медицинское и социально-экономическое значение. Это объясняется увеличением продолжительности жизни в экономически развитых странах и, соответственно, ростом распространенности когнитивных нарушений — от легких

расстройств до деменции [14]. Каждые 4 секунды в мире «происходит» один эпизод деменции, что эквивалентно 7,7 млн случаев в год [4]. Пожилой возраст является самым сильным независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. Вместе с тем наличие у лиц молодого и среднего возраста хронических заболеваний может стать причиной раннего нарушения когнитивных функций.

Механизмы ухудшения когнитивных функций при хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время до конца не изучены, но доказана роль повреждающего действия уремических токсинов на нейроны головного мозга [6].

**Егорова Марина Викторовна** — врач-нефролог ГАУЗ КОКБ; аспирант кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22. E-mail: marina-egorova-85@bk.ru

**Фомина Наталья Викторовна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: natafotin11@mail.ru

**Чеснокова Людмила Даниловна** — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: lches48@mail.ru

Прогрессирование ХБП повышает риск развития сердечно-сосудистых и других осложнений, которые, в свою очередь, усугубляют течение самой ХБП и приводят к прогрессированию когнитивных нарушений. К сожалению, до сих пор у части пациентов ХБП диагностируется поздно, нередко уже на терминальной стадии. Наличие терминальной почечной недостаточности требует дорогостоящих альтернативных методов лечения (гемодиализ, аллотрансплантация почки), повышает инвалидизацию и смертность населения в трудоспособном возрасте. В настоящее время чрезвычайно важны своевременная диагностика и раннее начало терапии когнитивных расстройств у лиц молодого и среднего возраста с ХБП.

**Цель исследования:** оценить когнитивные функции у пациентов с ХБП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 108 пациентов с хроническим гломерулонефритом на I, II, IIIA и IIIB стадиях ХБП, наблюдавшихся в нефрологическом отделении Кемеровской областной клинической больницы: 49 (45,4%) женщин и 59 (54,6%) мужчин, средний показатель возраста —  $37,2 \pm 1,5$  года. Патология почек в виде хронического гломерулонефрита морфологически подтверждена у 71 (65,7%) пациента; у 43 (60,6%) из них диагностирован мембранозный вариант, у 15 (21,1%) — мезангио-пролиферативный, у 13 (18,3%) — фокально-сегментарный.

Всем пациентам были выполнены общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови (калий, натрий, креатинин, мочевины, общий белок), определение содержания белка в суточной моче. Исследовался также уровень цистатина С сыворотки крови методом иммуноферментного анализа с применением набора RD191009100 Human Cystatin C ELISA (Бельгия), верхняя референсная граница при данной методике — 900 нг/мл. В группе больных с ХБП I он составил 1141 (914; 1474) нг/мл, в группе с ХБП II и III — 1164 (921; 1561) нг/мл ( $p = 0,0001$ ).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по расчетной формуле СКД-ЕРІ [1]. Среди обследуемых с I стадией ХБП было 70 (64,8%) пациентов, со II стадией ХБП — 18 (16,7%), с III (А и Б) стадией ХБП — 20 (18,5%). У 65 (60,2%) пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, в качестве антигипертензивной терапии больные получали ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов или их комбинацию.

Сравнение проводилось с группой лиц без почечной патологии ( $n = 36$ ), средний возраст которых составил  $37,5 \pm 1,7$  года. Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия.

Из исследования были исключены пациенты с наличием в анамнезе заболеваний ЦНС, травмы головного мозга, эпизодов нарушения мозгового кровообращения различной степени выраженности, нефротического синдрома, хронической соматической патологии (а именно сахарного диабета), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности; беременные женщины; лица, злоупотребляющие алкоголем; пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании. Следует отметить, что все обследуемые были праворукими.

Все участники исследования были протестированы по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений. Критерием исключения из исследования на данном этапе было снижение количества баллов до 28 и менее [3]. У 3 (2,8%) пациентов с хроническим гломерулонефритом результат MMSE составил 24–27 баллов

(преддементные когнитивные нарушения), таким образом, продолжили обследование 105 из 108 больных ХБП.

Психофизиологическое обследование проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса Status PF, предназначенного для персонального компьютера типа IBM, совместного с адаптером регистрации ответных реакций, разработанным на базе Кемеровского государственного университета (Иванов В. И., 2001). В числе параметров когнитивных функций изучались показатели нейродинамики, включавшие время простой (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакцию на движущийся объект (РДО), а также память и внимание.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные, имевшие нормальное распределение признака, представляли средним значением ( $M$ ) и стандартным отклонением ( $\sigma$ ). Если распределение признака отличалось от нормального, то центральная тенденция была представлена медианой, 25-м и 75-м квартилями. Сравнение двух независимых групп проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, если признак распределялся нормально, и путем проверки статистической гипотезы с помощью критерия Манна — Уитни при распределении, отличном от нормального. Взаимосвязь двух количественных признаков изучали с применением непараметрического метода Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Локальным этическим комитетом при Кемеровской государственной медицинской академии работа признана соответствующей стандартам Хельсинкской декларации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп пациентов с ХБП и лиц без почечной патологии выявлены статистически значимые различия минимальной экспозиции ПЗМР, отражающей нейродинамический статус пациента. Данный показатель у пациентов с ХБП составил  $198,7 \pm 9,6$  мс, а в группе сравнения —  $151,0 \pm 20,0$  мс ( $p = 0,0019$ ). При оценке показателей нейродинамики, отражающих предельно быстрый ответ на внезапно исчезающий объект, у лиц с ХБП получена средняя экспозиция ПЗМР  $430,0 \pm 18,5$  мс, в группе сравнения аналогичный показатель составил  $298,0 \pm 54,3$  мс ( $p = 0,0001$ ).

Статистически значимые различия были получены и в более сложном тесте СЗМР. Показатель минимальной экспозиции СЗМР у больных ХБП был  $336,9 \pm 7,2$  мс, а в группе сравнения —  $421,1 \pm 23,4$  мс ( $p = 0,0001$ ). Средняя экспозиция СЗМР у пациентов с ХБП составила  $541,9 \pm 11,9$  мс, тогда как в группе сравнения —  $401,0 \pm 10,7$  мс ( $p = 0,0001$ ). Количество ошибок у пациентов с ХБП было больше, чем у лиц группы сравнения ( $p = 0,0001$ ).

Была проведена также оценка РДО, позволяющая судить о соотношении возбудительного и тормозного процессов в коре головного мозга. Пациенты с ХБП демонстрировали худшие показатели РДО в сравнении с лицами без патологии почек, выявленные различия были статистически значимы ( $p = 0,0001$ ). Так, количество опережений и сумма запаздываний у пациентов с ХБП составили  $5,0 \pm 0,33$  и  $1061,0 \pm 97,6$  мс, а в группе сравнения —  $8,0 \pm 2,97$  и  $1749,0 \pm 110,3$  мс соответственно.

Показатель механической памяти (запоминание 10 чисел) в группе пациентов с ХБП составил  $4,5 \pm 0,18$  балла, в группе сравнения —  $6,5 \pm 0,5$  балла ( $p = 0,0001$ ). Объем смысловой

памяти (запоминание 10 слов) у пациентов с ХБП также был статистически значимо ниже: у пациентов с ХБП —  $4,5 \pm 0,2$  балла, у лиц без почечной патологии —  $5,7 \pm 0,7$  балла ( $p = 0,0001$ ). Существенных различий в результатах теста запоминания бессмысленных слогов, отражающего долговременную память, не выявлено. Объем внимания в сравниваемых группах также не различался.

На следующем этапе работы проводилось сравнение пациентов с хроническим гломерулонефритом на стадиях ХБП I и II–III. В группе пациентов с ХБП I средняя экспозиция ПЗМР составила 347 (290; 459) мс, а в группе ХБП II–III — 441 (399; 504) мс ( $p = 0,008$ ). Сопоставление других показателей представлено в *таблице*.

В частности, обращает на себя внимание увеличение количества запаздываний со снижением числа точных движений при прогрессировании ХБП. В группе ХБП II–III наблюдался также меньший объем внимания ( $p = 0,027$ ). Таким образом, пациенты с ХБП I имели лучшие показатели нейродинамики и внимания в сравнении с группой пациентов с ХБП II–III. Показатели, характеризующие память, в сравниваемых группах пациентов с ХБП статистически значимых различий не имели (см. *табл.*).

В ходе корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между возрастом и показателями нейродинамики и внимания у пациентов с ХБП I–III. Получена положительная связь средней силы между средней экспозицией ПЗМР и возрастом ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,001$ ); менее тесная корреляция выявлена между количеством ошибок при выполнении ПЗМР и возрастом ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,03$ ). Кроме того, обнаружены значимые взаимосвязи между средней экспозицией СЗМР и возрастом и между минимальной экспозицией СЗМР и возрастом ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,46$ ,  $p = 0,001$ ).

При оценке РДО, отвечающей за точность реагирования личности, получена отрицательная корреляционная связь средней силы между количеством точных движений и возрастом ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,001$ ). В свою очередь, положительная взаимосвязь средней силы выявлена между количеством запаздываний и возрастом ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,001$ ), более сильная — между суммарным временем запаздываний при выполнении теста и возрастом ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,001$ ).

Что касается внимания, выявлены отрицательные взаимосвязи возраста и объема внимания, возраста и распределения внимания ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,50$ ,  $p = 0,001$ ). Статистически значимых корреляционных связей между возрастом и памятью у пациентов с ХБП I–III не обнаружено.

Отрицательные корреляционные связи средней силы выявлены между минимальными экспозициями ПЗМР, СЗМР и СКФ ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,38$ ,  $p = 0,001$ ), а также между средней экспозицией СЗМР и СКФ ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,001$ ). Получены отрицательная корреляционная связь между количеством запаздываний и суммарным временем запаздываний по результатам РДО и СКФ ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,01$ ;  $r = -0,40$ ,  $p = 0,001$ ) и положительная связь средней силы между количеством точных движений (РДО) и СКФ ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ).

Выявлена положительная взаимосвязь средней силы между минимальной экспозицией ПЗМР и уровнем цистатина С ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ). Кроме того, у пациентов с ХБП I–III обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между минимальной экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С и между средней экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), а также отрицательная связь между количеством ошибок при выполнении СЗМР и уровнем цистатина С ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,02$ ). При оценке точности реагирования пациентов получена положительная

Таблица

Показатели нейродинамики, памяти и внимания у пациентов с хронической болезнью почек первой и второй — третьей стадий

Показатели когнитивных функций	Хроническая болезнь почек		P
	стадия I	стадии II–III	
ПЗМР: • минимальная экспозиция, мс • средняя экспозиция, мс • количество ошибок	219 (172; 257) 347 (290; 459) 0 (0; 1)	234 (63; 250) 441 (399; 504) 1 (0; 2)	0,475 <b>0,008</b> <b>0,035</b>
СЗМР: • минимальная экспозиция, мс • средняя экспозиция, мс • количество ошибок	328 (296; 344) 499 (450; 541) 2 (1; 3)	375 (297; 391) 561 (532; 665) 1 (0; 2)	<b>0,004</b> <b>0,0001</b> 0,178
РДО: • количество опережений • количество запаздываний • количество точных движений	3 (3; 7) 15 (12; 21) 8,5 (6; 12)	5 (3; 6) 18 (15; 20) 6 (4; 8)	0,437 <b>0,049</b> <b>0,002</b>
Внимание: • объем внимания, баллы • распределение внимания (1 мин) • распределение внимания (4 мин) • распределение внимания, коэффициент внимания	7 (5; 8) 81 (59; 121) 115 (97; 151) 41,9 (30; 55)	5 (3; 7) 72,5 (56; 92) 84 (74; 115) 41,6 (23; 49)	<b>0,027</b> 0,105 <b>0,003</b> 0,289
Зрительная память: • количество чисел • количество слогов • количество слов	4 (3; 6) 3 (2; 4) 4 (3; 5)	5 (4; 5) 3 (2; 3) 5 (4; 5)	0,563 0,142 0,351

Примечание. ПЗМР — простая зрительно-моторная реакция; РДО — реакция на движущийся объект; СЗМР — сложная зрительно-моторная реакция.

корреляционная взаимосвязь между суммарным временем запаздываний и уровнем цистатина С ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,001$ ). Статистически значимых корреляций уровня цистатина С с показателями, характеризующими внимание, не получено.

Определялись положительные взаимосвязи средней силы между минимальной экспозицией ПЗМР и суточной протеинурией, суммарным временем запаздываний при оценке РДО и суточной протеинурией ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,00$ ;  $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ). Положительная взаимосвязь выявлена также между распределением внимания и суточной протеинурией ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ). Статистически значимых взаимосвязей суточной протеинурии и памяти не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом на I–III стадиях ХБП имеются нарушения когнитивных функций (нейродинамика, внимание), усиливающиеся по мере прогрессирования ХБП. Выраженность нарушений памяти не зависела от стадии ХБП. Возможно, потому, что в исследовании не вошли пациенты с IV и V стадиями ХБП.

Выявлено нарушение аналитико-синтетической деятельности головного мозга, включающей в себя переработку информации, принятие решений и анализ данных. У пациентов с ХБП I–III снижена способность головного мозга удерживать длительное концентрированное возбуждение и замедлена скорость генерации процессов возбуждения и торможения. Свидетельством этого является увеличение количества пропущенных сигналов и совершаемых ошибок в проведенных нами тестах, направленных на оценку нейродинамического статуса пациентов.

В последнее время все больше исследований указывают на то, что ХБП является серьезным и независимым фактором риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений. В метаанализе T. Etgen и соавт. (54 779 пациентов в возрасте от 36 лет до 81 года) выявлено ухудшение когнитивных функций по мере развития ХБП, снижения СКФ [7].

Имеются данные о том, что начальные проявления ХБП увеличивают риск развития деменции на 37% [15]. Ранее установлено, что степень выраженности когнитивных нарушений зависит от стадии ХБП [6]. Данный факт объясняется не только непосредственным влиянием уремических токсинов

на нейроны, но и высокой распространенностью цереброваскулярных поражений при ХБП [5, 8]. В других исследованиях выявлена связь между маркерами поражения сосудов (эндотелиальная дисфункция) почек и головного мозга [9, 12].

Патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений при ХБП — хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, анемия [6]. Что касается последнего фактора, то доказательством служит регресс когнитивных нарушений на фоне терапии анемического синдрома [16]. Вместе с тем на фоне приема эритропоэтинов повышается риск развития ОНМК, а это увеличивает риск развития деменции в последующем [13].

В качестве предикторов когнитивных нарушений помимо СКФ рассматривают уровень креатинина крови, гораздо реже протеинурию, картину гистологического исследования биоптата почки [10]. Результаты нашего исследования подтвердили данные о связи СКФ и когнитивных функций головного мозга.

Следует отметить особую роль белка плазмы цистатина С, который, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, пола, возраста, физической активности. K. Yaffe и соавт. в своем исследовании, которое включало 821 пациента, пришли к выводу, что более высокие уровни сывороточного цистатина С напрямую коррелируют с худшими показателями когнитивных функций у пожилых пациентов [11]. Авторы отметили, что цистатин С независимо от СКФ может быть использован как маркер нарушения когнитивных функций.


Полученные нами данные указывают на то, что у пациентов молодого и среднего возраста с ХБП I–III по мере возрастания уровня цистатина С наблюдается ухудшение показателей нейродинамики. Однако параметры памяти и внимания не зависят от уровня цистатина С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов молодого и среднего возраста на I–III стадиях хронической болезни почек имеются легкие нарушения когнитивных функций, не выявляемые по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination), но диагностируемые при использовании программного комплекса Status PF. Из когнитивных нарушений в первую очередь наблюдается нарушение нейродинамических процессов головного мозга, внимания и, реже, памяти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации // *Клин. нефрология*. 2014. № 2. С. 4–29.
2. Старчина Ю. А. Когнитивные нарушения и их лечение у пациентов с артериальной гипертензией // *Актуальн. вопр. болезней сердца и сосудов*. 2007. № 3. С. 14–17.
3. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н. и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
4. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's Dement.* 2012. Vol. 8. N 2. P. 131–168.
5. Bugnicourt J. M., Godefroy O., Chillon J. M., Choukroun G. et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 24. N 3. P. 353–363.
6. Da Matta S. M., Janaina Matos M., Kummer A. M., Barbosa I. G. et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update // *J. Bras. Nefrol.* 2014. Vol. 36. N 2. P. 241–245.
7. Etgen T., Chonchol M., Förstl H., Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Nephrol.* 2012. Vol. 35. N 5. P. 474–482.
8. Helmer C., Stengel B., Metzger M., Froissart M. et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study // *Neurology*. 2011. Vol. 77. N 23. P. 2043–2051.

9. Knopman D. S. Invited commentary: Albuminuria and microvascular disease of the brain — a shared pathophysiology // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171. N 3. P. 287–289.
10. Koushik N. S., McArthur S. F., Baird A. D. Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic renal failure // *Neuropsychol. Rev.* 2010. Vol. 20. N 1. P. 33–51.
11. Yaffe K., Kurella-Tamura M., Ackerson L., Hoang T. D. et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function among older adults with chronic kidney disease the chronic renal insufficiency cohort cognitive study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014. Vol. 62. N 9. P. 1623–1629.
12. Murray A. M. The brain and the kidney connection: A model of accelerated vascular cognitive impairment // *Neurology*. 2009. Vol. 73. N 12. P. 916–917.
13. Pfeiffer M. A., Burdman E. A., Chen C. Y., Cooper M. E. et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. N 21. P. 2019–2032.
14. Raphael K. L., Wei G., Greene T., Baird B. C. et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* 2012. Vol. 35. N 1. P. 49–57.
15. Seliger S. L., Siscovick D. S., Stehman-Breen C. O., Gillen D. L. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. N 7. P. 1904–1911.
16. Stivelman J. C. Benefits of anaemia treatment on cognitive function // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 3. P. S29–35. 

Библиографическая ссылка:

Фомина Н. В., Егорова М. В., Чеснокова Л. Д. Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста с хронической болезнью почек // *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. 2016. № 4 (121). С. 60–63.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	РЭГ	— реоэнцефалография, реоэнцефалограмма
АТФ	— аденозинтрифосфат	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита человека
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ЦНС	— центральная нервная система
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ДИ	— доверительный интервал	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	АМРА	— α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	NMDA	— N-метил-D-аспартат
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		
ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение		
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		