

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Авторы номера

Карлов В. А.
Гаврилова С. И.
Калинин В. В.
Петрухин В. А.
Власов П. Н.
Бобров А. Е.
Новикова С. В.
Усюкина М. В.
Лебедева А. В.
Нарциссов Я. Р.
Железнова Е. В.
Земляная А. А.
Корнилова С. В.
Пилипович А. А.
Соколова Л. В.
Малинина Е. В.
Забозлаева И. В.
Цивцивадзе Е. Б.
Лаврущик М. В.
Машковцева Е. В.
и другие

Владимир Алексеевич Карлов

Интервью с членом-корреспондентом РАН, профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Минздрава России читайте на с. 7–8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 8 (137), 2017





Сотрудничество
с Российским
обществом
психиатров

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Неврология Психиатрия
№ 8 (137), 2017 год

Включен в Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ

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,
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Редакционный совет
журнала «Доктор. Ру»
Неврология Психиатрия

Гусев Е. И.,
академик РАН, д. м. н., профессор

Одинак М. М.,
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Тиганов А. С.,
академик РАН, д. м. н., профессор

Турбина Л. Г.,
д. м. н., профессор

Шамрей В. К.,
д. м. н., профессор

Яхно Н. Н.,
академик РАН, д. м. н., профессор

С полной версией списка членов
редакционного совета журнала «Доктор.Ру»
можно ознакомиться на сайте
www.medicina-journal.ru

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
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России

Уважаемые коллеги!

Очередной выпуск журнала посвящен проблемам эпилепсии — заболевания, всегда являвшегося общим клиническим объектом для неврологов и психиатров. В разных странах приоритет в исследовании эпилепсии и в оказании помощи больным эпилепсией неоднозначен.

Сегодня в большинстве стран эпилепсия преимущественно рассматривается как неврологическое заболевание. Для невролога основным ее проявлением являются судорожные приступы, и здесь можно говорить о значительных успехах в достижении стойких ремиссий. Однако было бы неоправданным приравнивать исчезновение припадков к излечению от эпилепсии. Болезнь не исчезает вместе с избавлением от судорожных проявлений, биологические предпосылки эпилепсии чаще всего лишь подавляются терапией и могут давать о себе знать возобновлением судорог или иных пароксизмов, возникающих аутохтонно либо под влиянием каких-либо экзогенных провокаций (травм, интоксикаций и т. п.).

Кроме того, и это особенно важно для психиатров-эпилептологов, эпилепсия нередко проявляется различными психическими нарушениями, в частности эпизодами сумеречного помрачения сознания, депрессиями, зачастую весьма устойчивыми к терапии, дисфорическими реакциями или более длительными дистимическими состояниями типа Unlust, патохарактерологическими изменениями, obsessions. В этих случаях для оценки состояния и выбора адекватной терапии целесообразно использовать не только противосудорожные, но и современные психосоциальные подходы, адаптированные с учетом характерологических, когнитивных особенностей больных эпилепсией. В некоторых случаях необходимость наблюдения и лечения у психиатра обуславливается грубыми изменениями личности по эпилептическому типу.

Можно надеяться, что данный выпуск журнала привлечет внимание и неврологов, и психиатров.

Научные редакторы Бобров А. Е., д. м. н., профессор
Богданов Р. Р., д. м. н., доцент
Железнова Е. В., д. м. н.
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Максимов М. Л., д. м. н.
Рычкова О. В., д. п. н., доцент
Усачёва Е. Л., д. м. н., доцент

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

Проект-директор редакции Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция Белесева Е. А.,
design@rusmg.ru

Фото на первой обложке,
с. 3, 7 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,
на с. 1 из личного архива,
на с. 3 фото
Скворцовой В. И. —
Худасов А. А.

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».

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (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 сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 15 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей.

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

До́ктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ
№ 8 (137), 2017 ГОД

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1 **Профессор В. Н. Краснов:** «Было бы неоправданным приравнять исчезновение припадков к излечению от эпилепсии...»

2–3 **ЖУРНАЛУ «ДОКТОР.РУ» 15 ЛЕТ**

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

7–8 **Член-корреспондент РАН В. А. Карлов:** «Изучение эпилепсии стало импульсом к познанию функций головного мозга в целом, и на ней была апробирована модель подобных исследований»

НЕВРОЛОГИЯ

9–13 **Припадок — всегда беда или иногда благо?**
Карлов В. А.

14–17 **Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы)**
Каймовский И. Л., Журавлёв Д. В., Лебедева А. В.

18–21 **Эпилепсия у детей с синдромом Ретта**
Малинина Е. В., Забозлаева И. В.

22–27 **Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией**
Петрухин В. А., Рязанцева Е. В., Цивцивадзе Е. Б., Власов П. Н., Новикова С. В.

28–31 **Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата**
Нарциссов Я. Р., Машковцева Е. В., Бороновский С. Е.

ПСИХИАТРИЯ

32–37 **Нейробиологические и личностные факторы риска развития обсессивно-компульсивной симптоматики при эпилепсии**
Калинин В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А., Соколова Л. В., Субботин К. Ю.

38–43 **Депрессивные расстройства при эпилепсии**
Усюкина М. В., Корнилова С. В., Лаврущик М. В.

44–49 **Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии**
Гаврилова С. И.

50–58 **Мемантин в терапии когнитивных расстройств**
Пилипович А. А.

59–65 **Опросник когнитивных ошибок как инструмент оценки компонентов патологической тревоги**
Бобров А. Е., Файзрахманова Е. В.

67 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

67–68 **НОВОСТИ**

MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1 **Prof. V. N. Krasnov:** "It would be wrong to equate the disappearance of seizures to epilepsy being cured..."

2–3 DOCTOR.RU'S 15TH ANNIVERSARY

INTERVIEW

- 7–8 **V. A. Karlov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:** "The study of epilepsy has led the way to a better understanding of cerebral functions as a whole, and this condition has been used for testing a research model in this field"

NEUROLOGY

- 9–13 **Is a Seizure Always Bad, or Sometimes Good?**
V. A. Karlov
- 14–17 **The Clinical Significance of Sleep Disturbances in Epilepsy Patients: Review of the Literature**
I. L. Kaimovsky, D. V. Zhuravlev, A. V. Lebedeva
- 18–21 **Epilepsy in Children with Rett Syndrome**
E. V. Malinina, I. V. Zabozaeva
- 22–27 **Management of Pregnancy and Childbirth in Women with Epilepsy**
V. A. Petrukhin, E. V. Ryazantseva, E. B. Tsivtsivadze, P. N. Vlasov, S. V. Novikova
- 28–31 **Impact of Diffusion Parameters on Drug Thresholds in Tissues**
Ya. R. Nartsissov, E. V. Mashkovtseva, S. E. Boronovskiy

PSYCHIATRY

- 32–37 **Neurobiological and Personality Risk Factors for the Development of Obsessive-Compulsive Symptoms in Epilepsy Patients**
V. V. Kalinin, E. V. Zheleznova, A. A. Zemlyanaya, L. V. Sokolova, K. Yu. Subbotin
- 38–43 **Depressive Disorders in Epilepsy Patients**
M. V. Usyukina, S. V. Kornilova, M. V. Lavrushchik
- 44–49 **The Pre-Dementia Period of Alzheimer's Disease: Current Approaches to Diagnosis and Medication Therapy**
S. I. Gavrilova
- 50–58 **Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders**
A. A. Pilipovich
- 59–65 **The Cognitive Mistakes Questionnaire as a Tool for Assessing Components of Pathological Anxiety**
A. E. Bobrov, E. V. Faizrakhmanova

67 LIST OF ABBREVIATIONS

67–68 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Neurology Psychiatry
No. 8 (137), 2017

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

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

Science Editors:
A. E. Bobrov
R. R. Bogdanov
E. V. Zheleznova
I. N. Kostin
M. L. Maksimov
O. V. Rychkova
E. L. Usacheva

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

Director of Editorial Projects
O. V. Elisova, projekt@rusmg.ru

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

Office Manager
reception@rusmg.ru

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

Photos
Front cover and pages 1 and 3: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP
Page 1: Courtesy of the author
Page 3: Photo of V. I. Skvortsova, author:
A. A. Khudasov

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.

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 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 information about themselves and factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 15 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU.

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

«Изучение эпилепсии стало импульсом к познанию функций головного мозга в целом, и на ней была апробирована модель подобных исследований»



Карлов Владимир Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Заместитель председателя Всероссийского общества неврологов, член Королевского медицинского общества (Великобритания), Нью-Йоркской академии наук (США), Европейской академии эпилепсии.

Автор более 700 научных работ, в том числе 14 монографий. Под руководством В. А. Карлова защищены 13 докторских и 35 кандидатских диссертаций.

Награжден Почетной грамотой Президента Российской Федерации, медалью МЗ РФ «За заслуги перед отечественным здравоохранением», золотой медалью Американского библиографического института, Кембриджским сертификатом Международного библиографического института, дипломом основателя Королевского научного общества Великобритании сэра Исаака Ньютона.

— **Уважаемый Владимир Алексеевич, основное направление Вашей научной деятельности — эпилептология. Как изменились в последнее время подходы к диагностике и лечению эпилепсии?**

— Благодаря новым технологиям, в первую очередь инструментальным методикам, появилась возможность получить более глубокие знания о мозге вообще и об «эпилептическом мозге» в частности, о механизмах развития эпилептического припадка. Это позволило прийти к выводу, что в основе эпилепсии лежит органическое повреждение. Макроструктурные изменения описаны уже давно, а микроструктурные обнаружены в последнее время. С учетом новых знаний изменились и стратегия, и тактика лечения. Изучение эпилепсии стало импульсом к познанию функций головного мозга в целом, и на ней была апробирована модель подобных исследований.

Появление целого ряда противоэпилептических лекарственных средств позволило проводить эффективную терапию патологических состояний. Сегодня специалисты имеют возможность выбирать между 20 различными препаратами, каждый из которых имеет свои особенности, показания, противопоказания, побочные эффекты. Задача врача — подобрать лекарствен-

ное средство для конкретного пациента с определенной формой эпилепсии. Например, вальпроаты рекомендованы при генерализованных формах эпилепсии, но их применение ограничено у женщин генеративного возраста. А такой препарат, как левитирацетам, при наличии миоклонических симптомов помогает без выраженных побочных явлений.

«Если раньше эпилепсию лечили исключительно психиатры, то теперь ее считают неврологическим заболеванием, требующим междисциплинарного подхода»

Главная цель терапии у больных эпилепсией — повышение качества жизни, что достигается медикаментозной ремиссией. В 2014 году рабочая группа при Международной противоэпилептической лиге (International League Against Epilepsy) уточнила и дополнила старое определение заболевания от 2005 года. Было введено новое понятие — «разрешение эпилепсии». И если раньше эпилепсию лечили исключительно психиатры, то теперь ее считают неврологическим заболеванием, требующим междисциплинарного подхода. Ребенка должен лечить педиатр, беременную женщину следует наблюдать акушеру-гинекологу, при наличии психических нарушений,

безусловно, необходим психиатр, изучение особенностей биохимии мозга требует привлечения биохимика...

— **Может быть, стоит использовать опыт ряда зарубежных стран, где есть узкий специалист — эпилептолог?**

— На мой взгляд, это правильный подход. В России были попытки наладить работу подобным образом,

однако недостаточное финансирование и ряд других проблем, в том числе организационных, не позволили это осуществить.

Еще недавно в каждом округе Москвы были отдельные эпилептологические кабинеты. Их закрыли, и сегодня данной проблемой занимается врач общей практики. Ему необходимо за очень короткое время справиться с потоком больных и за ответственные на прием 15 минут хотя бы заподозрить эпилепсию и направить пациента к неврологу. Конечно, больным эпилепсией требуется также консультация психиатра, чтобы не пропустить нарушения психических функций. Психиатр должен участвовать в подборе терапии с учетом

сопутствующих заболеваний и состояний, например депрессии и других психических нарушений.

— **Какое внимание проблеме эпилепсии уделяет мировое медицинское сообщество?**

— Огромное! Пятнадцатого февраля 2011 года состоялось специальное заседание Европейского парламента в Страсбурге с участием 26 ассоциаций — членов Международного бюро по эпилепсии (International Bureau for Epilepsy) из 20 стран Старого Света. Четырнадцатое февраля стало Европейским днем борьбы с эпилепсией. К этой дате ВОЗ выпускает специальные бюллетени, посвященные исключительно данному заболеванию. Ведь главное отличие эпилепсии от, например, паркинсонизма, болезни Альцгеймера или детского церебрального паралича — ее потенциальная излечимость. Сейчас возможно стойкое восстановление пациента при своевременном выявлении эпилепсии и соблюдении предписанных врачом назначений. Эпилепсия признана социально значимым заболеванием. ВОЗ рекомендует доступное и бесплатное обследование, особенно на первичном этапе ее диагностики.

«Главное отличие эпилепсии от, например, паркинсонизма, болезни Альцгеймера или детского церебрального паралича — ее потенциальная излечимость...»

— **Насколько возможна социализация больных?**

— Один из крупнейших современных эпилептологов Ansgar Matthes¹ указывает, что «около 50 процентов больных эпилепсией по своим личностным характеристикам не отличаются от среднего уровня популяции, про них можно сказать: эпилептики — это обычные люди, с которыми иногда происходит нечто необычное. Вне приступа они ничем не отличаются от других».

Существуют программы реабилитации, в основном международные, доказывающие, что больные эпилепсией могут быть полноценными членами общества. Если состояние пациента позволяет трудиться, выполнять какие-то функции, он может и должен работать. В первую очередь это важно для самих больных: они понимают, что способны вести активную трудовую

и общественную деятельность. Интересен опыт США, где законодательно закреплена обязанность работодателя принимать на работу больного с диагнозом эпилепсии.

В нашей стране необходимо более эффективно обеспечивать реализацию прав пациентов, страдающих эпилепсией, в частности права на бесплатную диагностику, консультацию социальных работников, юристов и иных специа-

«Сейчас российские ученые — активные участники мирового научного процесса...»

листов. Работа должна быть направлена на то, чтобы социально адаптировать их, научить самостоятельно жить и, что особенно важно, дать инструменты для этого.

— **Хотелось бы отдельно поговорить об особенностях ведения женщин, страдающих эпилепсией. Что было привнесено нашими учеными в изучение гендерных аспектов заболевания?**

— Пристальное изучение особенностей эпилепсии у женщин в нашей стране началось в 80-е годы прошлого века. Мне и коллегам удалось доказать,

что у этих больных течение эпилепсии имеет ряд особенностей. Например, во время менструаций у женщин обостряется пубертатная, катамениальная эпилепсия; заболевание имеет специфику, связанную с беременностью, родами, послеродовым периодом и так далее. Если у женщины нет сильного психического отклонения, она может рожать детей. Конечно, такая беременность должна быть исключительно плановой, чтобы врач имел возможность своевременно подобрать препарат с минимальным риском тератогенного и последующего воздействия на плод и новорожденного. Кроме того, следует разделять тактику ведения бессудорожных и судорожных припадков: первые не угрожают жизни плода, а вторые опасны! Ведь при судорогах у больной апноэ — она не дышит, плод получает кровь с дефицитом кислоро-

да. Не нужно стремиться прекратить все припадки, достаточно устранить судорожные.

Неврологи работают с акушерами-гинекологами, учат их. Далеко не всегда удается добиться абсолютной ремиссии и отсутствия припадков. Чаще наблюдается относительная ремиссия: припадки сохраняются, но они являются бессудорожными, женщина может работать, а также вынашивать малыша.

— **Каковы, на Ваш взгляд, перспективы развития эпилептологии в нашей стране?**

— Развитие любой науки невозможно без поддержки государства. В Советском Союзе достижения в эпилептологии были закрыты для зарубежных коллег, специалистов не выпускали за границу, им не давали возможности публиковаться в иностранных журналах. Сейчас российские ученые — активные участники мирового научного процесса, например, доктор медицинских наук, профессор Алла Борисовна Гехт является вице-президентом Международной противосудорожной лиги, ее работы по эпидемиологии эпилепсии известны в мире.

Прорыв в понимании механизмов эпилепсии, связанный с возможностями хирургии и исследованиями тонких функций мозга, был сделан сотрудниками Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова.

В 2010 году в Тюмени был открыт Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России, который возглавил энтузиаст, врач-нейрохирург, профессор Альберт Акрамович Суфианов. Благодаря его опыту, профессионализму и энергии Центр получил мощное развитие, став одним из ведущих учреждений данной направленности. На базе этого Центра работает единственная региональная кафедра нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Здесь не только выполняют уникальные хирургические операции, но и обучают будущих нейрохирургов.

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

¹ Matthes A. *Epilepsien: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York; 1984.

Припадок — всегда беда или иногда благо?

В. А. Карлов

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России



Обзор



Review

Цель обзора: анализ проблемы общих церебральных механизмов, посредством которых реализуются пароксизмы различных типов (двигательные, рефлекторные, болевые, психогенные), на основании собственных материалов 50-летних исследований.

Основные положения. Болезни мозга многообразны, особняком среди них стоят заболевания, проявляющиеся в виде приступов, или пароксизмов. В статье в качестве клинических моделей рассматриваются эпилептические припадки, кардиогенные синкопы, болевые приступы при невралгии тройничного нерва, паттерн-сенситивные припадки, панические атаки. Показана роль кортикальной гиперсенситивности. Выявлен новый механизм коморбидности: нарушение качества вегетативного регулирования при эпилепсии в сочетании с паническими атаками, — и обосновано выделение коморбидного пароксизма «эпилепсия — синкоп». Обсуждена сущность пароксизма как срыва перенапряженного гомеостаза с включением витальных механизмов компенсации, в результате чего состояние пациента может стать даже лучше исходного; данный механизм используется в клинике при ряде критических состояний.

Заключение. Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать пароксизм как срыв перенапряженного гомеостаза с включением витальных механизмов компенсации.

Ключевые слова: общие церебральные механизмы пароксизмов, эпилептические припадки, кардиогенные синкопы, панические атаки, кортикальная гиперсенситивность, новый механизм коморбидности.

Is a Seizure Always Bad, or Sometimes Good?

V. A. Karlov

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

Objective of the Review: To analyze cerebral mechanisms that various types of paroxysmal events (motor, reflexive, pain, and psychogenic) have in common, based on the author's 50 years of research.

Key Points: There exist diverse brain disorders, but disorders manifesting themselves in attacks, or paroxysms, stand apart. This paper describes the following clinical models: epileptic seizure, cardiogenic syncope, pain attack in patients with trigeminal neuralgia, pattern-sensitive seizure, and panic attack. It also focuses on the role of cortical hypersensitivity. Included are the discovery of a new comorbidity mechanism — the combination of poor autonomic nervous system regulation and panic attacks in epilepsy patients — and the establishment of grounds for defining a comorbid epilepsy/syncope paroxysm. The author describes paroxysms as a disruption of a strained homeostasis followed by the activation of vital compensatory mechanisms, which may even improve the patient's condition. Practicing clinicians utilize this mechanism in treating some critical conditions.

Conclusion: Based on the results of this research, paroxysms may be viewed as a mechanism leading to the disruption of a strained homeostasis and the subsequent activation of vital compensatory mechanisms.

Keywords: common cerebral mechanisms of paroxysms, epileptic seizures, cardiogenic syncope, panic attacks, cortical hypersensitivity, new comorbidity mechanism.

Болезни мозга многообразны, но, пожалуй, особняком среди них стоят заболевания, проявляющиеся в виде приступов, или пароксизмов. Изучение этой проблемы в настоящей статье будет представлено в двух аспектах:

1) повышенная частота сочетания пароксизмов разных типов у одного и того же больного в сравнении с популяционными показателями (проблема коморбидности пароксизмальных проявлений головного мозга) — это закономерность или случайность?

2) выделение в каждом из заболеваний, сопровождающихся приступом (пароксизмом), двух противоположных механизмов: патогенных (болезненных) и саногенных (защитных).

I. ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ

Г. Н. Крыжановский в своих многолетних экспериментальных исследованиях (1960–1990) убедительно показал наличие общих патофизиологических механизмов двигательных и болевых пароксизмов в виде детерминантных очагов, специфически преобразующих деятельность мозга. Н. П. Бехтерева (1978), анализирувшая свойства эпилептического очага, резюмировала результаты во фразе: «Эпилептический очаг управляет функциональным состо-

янием мозга». То обстоятельство, что у одного и того же пациента достоверно чаще, чем в популяции, имеет место сочетание разных пароксизмов (эпилептических и мигренозных, эпилептических и вегетативных и др.), позволило нам и А. М. Вейну еще более 25 лет назад независимо друг от друга выдвинуть проблему пароксизмального мозга (Карлов В. А., 1991; Вейн А. М., 1991).

Данная работа является результатом 50-летних экспериментальных и клинических исследований. Экспериментальные исследования проводились на кафедре нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (ранее — Первый МОЛМИ), клинические — на кафедре нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (ранее — ММСИ), на базах Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского и Московской ГКБ № 6.

Один из наименее исследованных клинических аспектов проблемы коморбидности — эпилепсия и синкоп. Совместно с терапевтом, д. м. н. А. В. Певзнером (Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК Минздрава России) было изучено состояние 52 пациентов

Карлов Владимир Алексеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, профессор. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2, корп. 14, ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана. E-mail: v_karlov@barnsly.ru

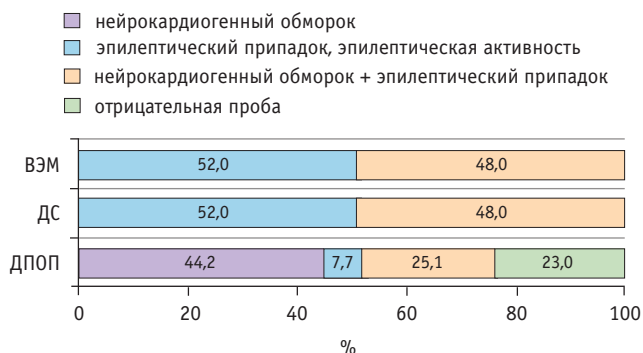
с приступами, у которых после осмотра опытным терапевтом и анализа суточной ЭКГ по Холтеру и после осмотра опытным неврологом и анализа рутинной ЭЭГ диагноз не мог быть установлен. В ходе проведенного исследования характер приступов удалось идентифицировать у 47 из 52 человек, т. е. у 90,4% обследуемых.

Были выделены три группы пациентов: I (n = 23) — с нейрокардиогенными обмороками, II (n = 11) — с эпилептическими припадками (ЭП) и III (n = 13) — с сочетанием нейрокардиогенных обмороков и ЭП. Методы исследования представлены на рисунках 1, 2.

Пациенты с сочетанием нейрокардиогенных обмороков и ЭП отличались высокой частотой наследственного отягощения по синкопальным приступам, наличием перинатальной патологии, присутствием других видов пароксизмов, возникновением заболевания в пубертатном периоде, дебютом с бессудорожного обморока с последующим присоединением ЭП. Характерно отсутствие пароксизмов, развивающихся во сне. Таким образом, была выделена клиническая форма пароксизмальности — синкоп-эпилепсия.

Нами изучались также пациенты с сочетанием ЭП и панических атак, эпилепсии и мигрени, ЭП и альтернативных дисфорий, по результатам этой работы дано определение сущности припадков. Но прежде чем остановиться на сущности припадков, следует поставить вопрос: такие сочетания — это случайность или закономерность?

Рис. 1. Пассивная ортостатическая проба (Tilt-test): видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ); депривация сна (ДС); длительная пассивная ортостатическая проба (ДПОП), %



Очевидные пароксизмальность, более частое сочетание «эпилепсия + мигрень» и нередкий запуск одного патологического состояния другим (что особенно демонстративно для сочетания «мигрень + эпилепсия»), общее функциональное состояние мозга (сон или бодрствование), ответ на одни и те же лечебные средства (невралгия тройничного нерва (НТН) и эпилепсия — карбамазепин; мигрень и эпилепсия — топирамат; панические атаки и эпилепсия — бензодиазепины) позволяют сделать вывод о том, что в данных случаях коморбидность является закономерностью и, по-видимому, связана с определенными патофизиологическими механизмами.

Наиболее сложен вопрос о механизмах пароксизмальных состояний. Очевидно, что механизмы пароксизмальности могут быть различными и реализовываться на разных уровнях. Рассмотрим два конкретных примера.

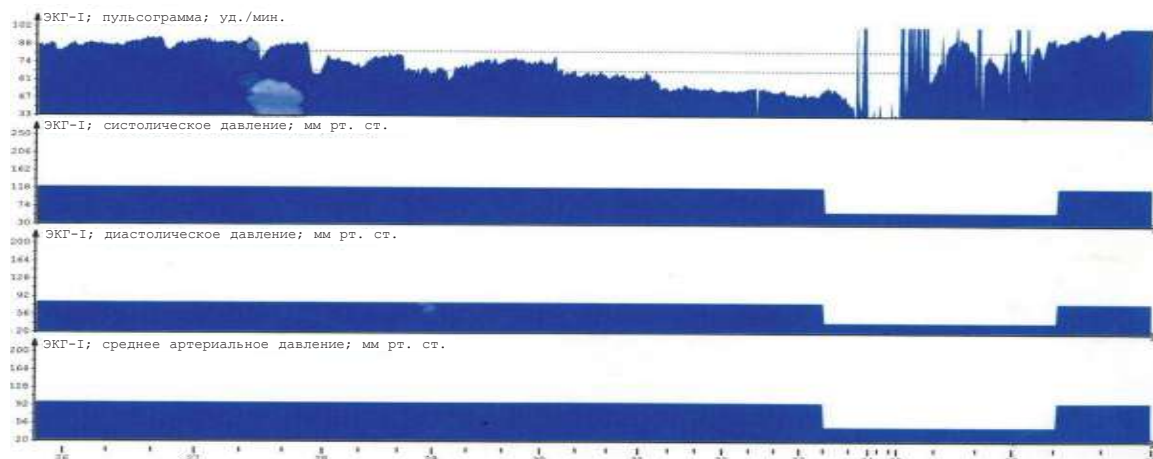
Пациентка Н. С., 34 года, мать троих детей. Два с половиной года назад возник приступ головной боли с фотопсиями и левосторонней гемианопсией. Четыре месяца назад перенесла операцию по удалению каверномы правой затылочной доли. С тех пор часто страдает подобными приступами, вызываемыми ярким светом (если это световой пучок, то при засвечивании им нижнего квадранта левого глаза) или решетчатым паттерном (обычно черной решеткой белой кухонной плиты). Приступов не бывает, когда левый глаз закрывает черной повязкой.

Со стороны психики и неврологического статуса изменений нет. КТ: киста правой затылочной доли. ЭЭГ: асимметрия альфа-ритма, усвоение ритма в диапазоне частот от 6 до 12 Гц, эпилептиформная активность не выявляется. Компьютерная периметрия: левосторонняя гомонимная парциальная (в левом глазу за счет верхневисочного сектора, в нижнем есть скотомы) гемианопсия. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на шахматный паттерн: латентность P100 слева в отведении O1-Fz меньше, чем в отведении O2-Fz, на 4,75 мс — значимая межполушарная асимметрия по латентностям коркового ответа. Приступ во время исследования не возникал.

Особенности случая. Приступы имеют органическую основу (постоперационная киста правой затылочной доли), возникают у пациентки с отсутствием отягощения как по мигрени, так и по эпилепсии, вызываются с левого глаза. Они исключительно зрительные (яркие вспышки, молнии, пульсирующее раскаленное пятно), и их можно избежать,

Рис. 2. Динамика физиологических показателей. Асистолия

Пол: ж Возраст: 57



если надеть темные очки или, что абсолютно надежно, закрыть левый глаз черной повязкой.

Существенное улучшение возникло на фоне приема леветирацетама, антимигренозные средства оказались неэффективны. В противоположность бытовым факторам провокации, адекватные лабораторные методы воздействия ответа не вызывали.

Трудности дифференциальной диагностики между эпилептическим и мигренозным характером приступов очевидны. Триггером является световое воздействие на нижний квадрант сетчатки левого глаза, в котором, согласно данным периметрии, есть слепые и зрячие участки. Это указывает на то, что сохранившиеся нейроны в соответствующей зоне проекционной зрительной коры являются в той или иной степени денервированными, т. е. лишенными нормальных афферентных импульсов. Таким образом, они подчиняются закону денервационной сверхчувствительности, продуцируя чрезмерный и искаженный ответ на стимулы, что подтверждается уменьшением латентного коркового ответа ЗВП Р100. Остается неясным, почему приступы провоцируются именно бытовыми, а не лабораторными воздействиями. Этот вопрос требует специального исследования.

Второй аспект рассматриваемой проблемы — пароксизмальная боль. В качестве модели для изучения была избрана НТН.

Пациент П. М., 62 года. В течение последних нескольких лет страдает артериальной гипертензией с умеренным повышением артериального давления. Церебральных, коронарных кризов не было. Год назад во время утреннего умывания возник левосторонний приступ острой боли — «прострел» в верхней челюстно-скуловой области. В течение нескольких дней развернулась картина невралгии второй и третьей ветвей левого тройничного нерва с приступами, провоцировавшимися умыванием, жеванием, разговором, бритьем. На фоне комплексной терапии, включавшей применение сосудистых препаратов, антиоксидантов и противоэпилептического препарата (800 мг карбамазепина в сутки), а также орошения курковых зон анестетиком, наступила ремиссия. В дальнейшем пациент принимал поддерживающую комплексную терапию, включавшую противоэпилептический препарат (300 мг карбамазепина в сутки).

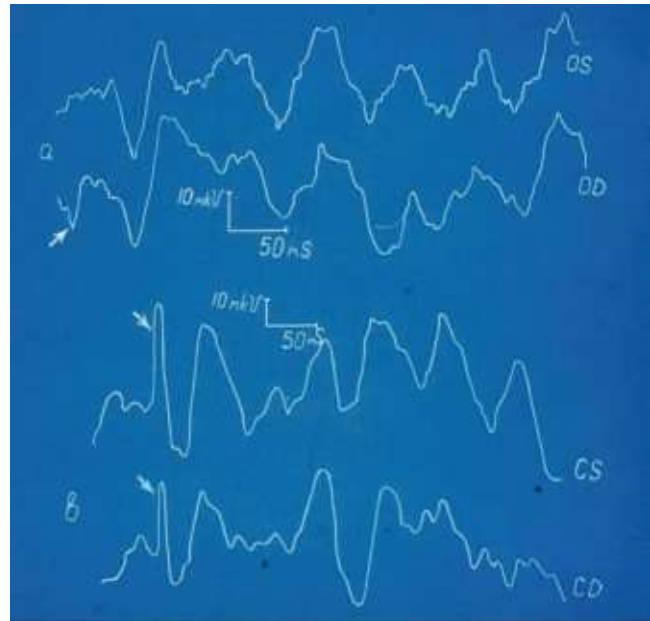
Срыв наступил на фоне переохлаждения лица при работе на сквозняке. При осмотре: выражение лица страдальческое, пациент небрит, объясняется жестами. Характерен паттерн приступа, который был спровоцирован попыткой выполнения трехфаланговой пробы: пациент замер, в мимических мышцах лица на стороне боли возникли клонические подергивания и гиперемия, появилось слезотечение. Разбор заболевания не является сейчас нашей задачей, однако нельзя не проанализировать ЗВП больного.

Нами был обнаружен уникальный феномен — перестройка ЗВП по характерному для эпилепсии спайк-волновому типу не в проекционной зрительной коре, а в центральной области (рис. 3). Тем самым было показано, что важнейшим механизмом пароксизмальности при НТН является центральная сенситизация роландической (сенсомоторной) области (Карлов В. А., Поманцев В. А., Петренко С. Е., 1983). Посредством этого была установлена схожесть механизмов центрального звена патогенеза НТН с иктальными механизмами при эпилепсии и объяснена эффективность при НТН не анальгетиков, а ряда противоэпилептических препаратов.

Как известно, эпилептогенными обычно являются корковые поражения. Согласно упомянутым выше исследованиям,

Рис. 3. Зрительные вызванные потенциалы при невралгии тройничного нерва в стадии обострения.

Примечание. OS — левая и OD — правая затылочная кора; CS — левая и CD — правая роландическая (центральная) кора



ядром гипервозбужденной болевой системы при НТН также является кора, а именно проекционная роландическая кора. Установление этого факта дало возможность объяснить старое название НТН, данное одним из первоописателей этого заболевания Дж. Фозергиллом (John Fothergill): «болевого тик» (франц. le tic de douleur). В связи с этим уместно вспомнить, что все экспериментальные модели пароксизмальных синдромов отрабатывались на животных позднего филогенетического уровня, т. е. обладающих развитой корой. В то же время кора головного мозга, подобно заднему рогу спинного мозга, обладает релейными свойствами, но значительно более сложными, являясь высшим уровнем, по сути, психической интеграции функций проекционных и неспецифических систем, а также вегетативных функций. В связи с этим она стала ключевым элементом ряда защитных мозговых систем, в частности противоболевой и противоэпилептической. При отказе противоболевой системы приступы НТН трансформируются в *status neuralgicus*. Пароксизмальность здесь — свойство именно краниальных невралгий, которые разыгрываются в регионе лица, имеющем для человека особую социальную и биологическую значимость.

Особой заслугой отечественной эпилептологической школы является учение об эпилептических и противоэпилептических системах (Окуджава В. М., 1969; Степанова Т. С., Грачёв К. В., 1976; Карлов В. А., 1980). В наших исследованиях установлена локализация ингибиторной постспайковой медленной волны в медиобазальных отделах лобной доли головного мозга (Карлов В. А., Гнездицкий В. В., 2000), которая выступает ключевым элементом системы противоэпилептической защиты (рис. 4).

Нами совместно с В. В. Гнездицким (Научный центр неврологии РАН) впервые было проведено исследование функционального состояния надсегментарного звена вегетативной нервной системы с помощью регистрации

кожного симпатического вызванного потенциала (КСВП) у пациентов с эпилепсией (группа Э), паническими атаками (группа ПА) и сочетанием ЭП и панических атак (группа Э+). В каждую группу входили по 30 человек. Исследовались качество вегетативного регулирования посредством регистрации КСВП и сопоставления данных с результатами ЭЭГ (индексом пароксизмальности, динамикой медленной активности — фоновой и в ответ на гипервентиляцию) и качество жизни больных согласно опроснику Quality of Life 31.

Во всех группах пациентов выявлены существенные отклонения изученных показателей от нормы. Повышение индекса пароксизмальности и нарастание медленной активности были ранжированы по группам: Э, Э+, ПА. Показатели качества вегетативного регулирования оказались ранжированы несколько иначе: Э+, ПА, Э. Эти изменения объединяют больных всех исследованных групп. При их максимальной выраженности у одного и того же больного реализуются оба вида пароксизмов — эпилептические и панические атаки.

Рис. 4. Данные многошаговой дипольной локализации пациентки М. 34 лет с абсансной эпилепсией, дебютировавшей в 14 лет: спайк локализован справа в медиальной части лобной доли, постспайковая волна — слева в орбитальной коре.

Примечание. PSW — постспайковая волна

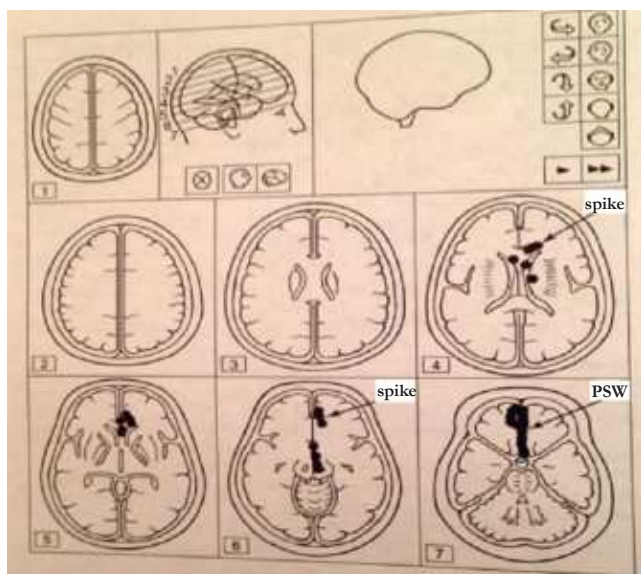
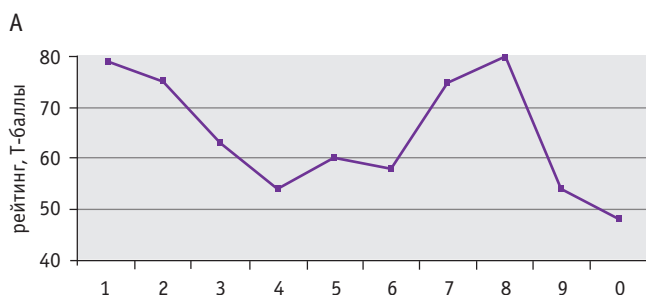


Рис. 5. Результаты исследования по Миннесотскому многоаспектному личностному опроснику (наибольший сдвиг по шкалам ипохондрии, депрессии, истерии, психопатии и шизоидности) у четырех пациентов с мезотемпоральной эпилепсией и периодическими приступами за день до (А) и после (Б) генерализованного судорожного припадка, Т-баллы



В то же время имеются и различия: наибольшее снижение качества вегетативного регулирования максимально сближает группы Э+ и ПА, а нарастание индекса пароксизмальности — Э+ и Э. Указанные различия могут объяснить разницу в адресности клинических проявлений — панических атак в первом случае и ЭП во втором.

Установлены недостаточность симпатического (эрготропного) обеспечения при эпилепсии и крайнее напряжение парасимпатической системы стабилизации гомеостаза при панических атаках и их сочетании с ЭП (Гнездицкий В. В., Карлов В. А., Кудрявцева С. В., 2007; Карлов В. А., Гнездицкий В. В., Деряга И. Н., 2008).

II. СУЩНОСТЬ ПРИПАДКА

Вторым слагаемым эпилепсии является нарушение психики. Последнее обычно рассматривается в рамках коморбидности, однако есть и другой аспект их взаимоотношений. Г. Ландольт в 1960-х годах описал феномен «кнасильственной нормализации» ЭЭГ, отражающий кардинальное изменение в клинической картине заболевания: либо припадки, либо психоз. Поскольку психозы относятся к компетенции психиатров, мы рассматривали эту проблему на модели альтернативных дисфорий. Но все же приведем одно наблюдение продромы альтернативного психоза, поскольку оно в значительной степени уникально.

Пациентка 15 лет, страдает аутизмом и шизофренией, но в то же время полноценно общается путем переписки. Удивительно, что человек, который не говорит, пишет пронзительные стихи. Обращение за неврологической помощью было связано с генерализованными судорожными припадками (ГСП), которыми девочка страдает в течение 4 лет; в конечном счете удалось подобрать эффективную терапию. Через 1,5 года мама с девочкой приходят на прием, и по выражению их лиц видно, что что-то случилось. Мама объясняет: «Психотика пошла» (т. е. у девочки случились два острых психотических эпизода). Растерянная мама спрашивает: «Что же делать?» А девочка пишет: «Может быть, уменьшить дозу противоэпилептических препаратов?»

Этот случай возвращает нас к проблеме: что есть ЭП? Нами наблюдались 10 мужчин с ГСП (частота приступов — один раз в месяц). Приступ устранял у этих пациентов дисфорию и возвращал их в социум, но затем постепенно снова возникали и нарастали дисфорические проявления и больные как избавления ожидали очередного приступа. Эти клинические данные нашли подтверждение при исследовании по Миннесотскому многоаспектному личностному опроснику (англ. Minnesota Multiphasic Personality Inventory) (рис. 5А, Б).

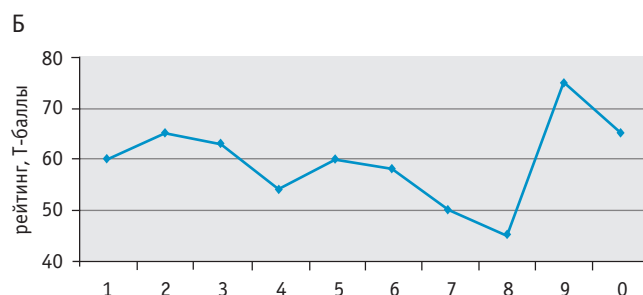


Рис. 6. Патогенетическая схема развития пароксизмального состояния при заболеваниях нервной системы



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы дополняют известные сведения о применении генерализованных судорожных припадков для лечения ряда патологических состояний: шизофрении, невралгии тройничного нерва и даже суперрефрактерного эпилептического статуса. Они послужили основанием для определения пароксизма с точки зрения его биологической сущности, а именно как срыва перенапряженной системы стабилизации гомеостаза, в результате чего могут быть мобилизованы витальные резервы, не только выводящие пациента из приступа, но и компенсирующие его межприступное состояние (рис. 6).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина; 1978. 240 с. [Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdееv V.K. Ustoichivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyakh mozga. L.: Meditsina; 1978. 240 s. (in Russian)]
2. Ве́йн А. М. Материалы пленума правления Всесоюзного общества невропатологов и научного совета по неврологии. Киев, 19–21 июня 1991 г. Киев; 1991: 12. [Vein A.M. Materialy plenuma pravleniya Vsesoyuznogo obshchestva nevropatologov i nauchnogo soveta po nevrologii. Kiev, 19–21 iyunya 1991 g. Kiev; 1991: 12. (in Russian)]
3. Гнездицкий В. В., Карпина О. С., Карлов В. А., Кудрявцева С. В. Особенности ЭЭГ и вегетативных вызванных потенциалов в дифференциальной диагностике эпилептических и вегетативных приступов. Функциональная диагностика. 2007; 2: 40–52. [Gnezditskii V.V., Karepina O.S., Karlov V.A., Kudryavtseva S.V. Osobennosti EEG i vegetativnykh vyzvannykh potentsialov v differentsial'noi diagnostike epilepticheskikh i vegetativnykh pristupov. Funktsional'naya diagnostika. 2007; 2: 40–52. (in Russian)]
4. Карлов В. А. Материалы пленума правления Всесоюзного общества невропатологов и научного совета по неврологии. Киев, 19–21 июня 1991 г. Киев; 1991: 50. [Karlov V.A. Materialy plenuma pravleniya Vsesoyuznogo obshchestva nevropatologov i nauchnogo soveta po nevrologii. Kiev, 19–21 iyunya 1991 g. Kiev; 1991: 50. (in Russian)]
5. Карлов В. А., Гнездицкий В. В. III Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». Украина, Гурзуф, 6–10 октября 2000 г. Ялта; 2001: 18. [Karlov V.A., Gnezditskii V.V. III Vostochno-Evropeiskaya konferentsiya "Epilepsiya i klinicheskaya neurofiziologiya". Ukraina, Gurzuf, 6–10 oktyabrya 2000 g. Yalta; 2001: 18. (in Russian)]
6. Карлов В. А., Гнездицкий В. В., Деряга И. Н. Кожно-симпатический вызванный потенциал (КСВП): его значение в изучении

- эпилепсии. В сб.: Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней. М.: Медицина; 2008: 36–7. [Karlov V.A., Gnezditskii V.V., Deryaga I.N. Kozhno-simpaticheskii vyzvannyi potentsial (KSVP): ego znachenie v izuchenii epilepsii. V sb.: Vegetativnye rasstroista v klinike nervnykh i vnutrennikh boleznei. M.: Meditsina; 2008: 36–7. (in Russian)]
7. Карлов В. А., Певзнер А. В., Сологубова Т. С. Дифференциальная диагностика обморока и эпилептического припадка. Терапевт. арх. 2002; 4: 72–5. [Karlov V.A., Pevzner A.V., Sologubova T.S. Differentsial'naya diagnostika obmoroka i epilepticheskogo pripadka. Terapevt. arkh. 2002; 4: 72–5. (in Russian)]
8. Карлов В. А., Стефани Д. В., Помогаева М. В. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в крови при эпилептических припадках в клинике и эксперименте. Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1985; 8: 833–7. [Karlov V.A., Stefani D.V., Pomogaeva M.V. Soderzhanie tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov v krovi pri epilepticheskikh pripadkakh v klinike i eksperimente. Zhurn. nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1985; 8: 833–7. (in Russian)]
9. Окуджава В. М. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности. Тбилиси: Ганатлеба; 1969. 226 с. [Okudzhava V.M. Osnovnye neurofiziologicheskie mekhanizmy epilepticheskoi aktivnosti. Tbilisi: Ganatleba; 1969. 226 s. (in Russian)]
10. Степанова Т. С., Грачёв К. В. Электрофизиология патогенетического стереотаксиса при эпилепсии. Материалы конференции по проблеме эпилепсии. Ереван; 1976: 87–90. [Stepanova T.S., Grachev K.V. Elektrofiziologiya patogeneticheskogo stereotaksisa pri epilepsii. Materialy konferentsii po probleme epilepsii. Erevan; 1976: 87–90. (in Russian)]
11. Karlov V.A. Systemic mechanisms of antiepileptic protection. Epilepsy Behav. 2015; 49: 90–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.04.026.
12. Kryzhanovsky G.N. General Nervous System Pathology. New York: Consultant Brain; 1987.

Библиографическая ссылка:

Карлов В. А. Припадок — всегда беда или иногда благо? // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 9–13.

Citation format for this article:

Karlov V. A. Is a Seizure Always Bad, or Sometimes Good? Doctor.Ru. 2017; 8(137): 9–13.



Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы)

И. Л. Каймовский¹, Д. В. Журавлёв², А. В. Лебедева^{2,3}

¹ Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы

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

³ Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: привлечь внимание специалистов к проблеме нарушений сна у пациентов с эпилепсией и осветить клиническую значимость взаимосвязи данных патологических состояний.

Основные положения. Качество жизни пациентов с эпилепсией зависит не только и не столько от поддержания ремиссии приступов, сколько от эффективности лечения коморбидных состояний, в том числе нарушений сна. Проблема взаимосвязи эпилепсии и патологии сна изучена крайне мало и редко принимается во внимание практикующими врачами, что может иметь прямые клинические последствия. Вопросы сомнологических нарушений у данной категории больных выходят далеко за рамки роли депривации сна. Сомнологические расстройства как пароксизмального, так и непароксизмального характера могут сосуществовать с эпилепсией, нарушая качество сна, а приступы, имея склонность к возникновению ночью на фоне нарушения структуры сна, могут дополнительно искажать его архитектуру, усугубляя ситуацию и замыкая порочный круг.

Заключение. Крайне важной задачей является решение проблемы рационального подбора противоэпилептической терапии с учетом нарушений сна.

Ключевые слова: эпилепсия, нарушения сна, противоэпилептическая терапия, качество жизни, сомнология.



The Clinical Significance of Sleep Disturbances in Epilepsy Patients: Review of the Literature

I. L. Kaimovsky¹, D. V. Zhuravlev², A. V. Lebedeva^{2,3}

¹ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow

³ Z. P. Soloviev Applied Research Center for Psychoneurology, Moscow City Department of Health

Objective of the Review: To raise the level of awareness among specialists about sleep disturbances in epilepsy patients and discuss the clinical significance of the relationship between these disorders.

Key Points: The quality of life of epilepsy patients depends not only, and not even chiefly, on maintaining seizure remission; effective treatment of comorbid disorders, including sleep disturbances, is a more influential factor. The relationship between epilepsy and sleep disturbances has been very little studied and is rarely taken into consideration by practitioners; this omission may have direct clinical consequences. Sleep disorder problems in this group of patients extend far beyond the role of sleep deprivation. Both paroxysmal and non-paroxysmal sleep disorders may coexist with epilepsy and worsen the quality of sleep. Epilepsy seizures, which tend to occur at night if disturbed sleep patterns are present, may further distort sleep architecture, exacerbating the existing problems and causing a vicious cycle.

Conclusion: It is extremely important to choose the optimal anti epileptic treatment, based inclusively on the patient's sleep disturbances.

Keywords: epilepsy, sleep disturbances, anti epileptic treatment, quality of life, somnology.

В последние годы все большее внимание уделяется многогранному понятию качества жизни пациентов с эпилепсией. Достижение желаемого для пациента качества жизни зависит не только и не столько от поддержания ремиссии приступов на фоне терапии, сколько от эффективности лечения различных коморбидных состояний [1], в том числе нарушений сна.

Вопрос о значимости нарушений сна для пациентов с эпилепсией впервые в истории современной медицины открыто поднял французский эпилептолог Генри Гасто [2]. Однако в дальнейшем проблема взаимосвязи данных патологических состояний получала меньше внимания, чем заслуживает, и в настоящее время она недостаточно освещена в литературе. Еще более редко эта проблема принимается во внимание практикующими врачами, что может иметь прямые клинические последствия.

Одним из первых и самых очевидных связующих звеньев между хронобиологическими процессами и эпилепсией, на которое обратили внимание столетия назад, стало недостаточное количество ночного сна. Еще во II веке нашей эры римский врач Гален советовал больным эпилепсией избегать недосыпания [3], а в настоящее время тот факт, что депривация сна является клинически значимым фактором провокации эпилептических приступов (равно как и обстоятельством, позволяющим более эффективно выявлять эпилептиформную активность при проведении ЭЭГ), считается общепризнанным. Однако при более подробном рассмотрении поднятой темы становится ясно, что взаимосвязь нарушений сна и эпилепсии существенно сложнее и многограннее, чем кажется на первый взгляд, она выходит далеко за рамки роли депривации сна.

Количественная потребность во сне определена генетически, зависит от возраста и не может быть изменена

Журавлёв Дмитрий Викторович — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: dmitry_zhuravlev@list.ru
Каймовский Игорь Леопольдович — к. м. н., врач межклубного отделения пароксизмальных состояний № 2 ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова» ДЗМ. 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: reanimator911@inbox.ru

Лебедева Анна Валерьяновна — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ им. З. П. Соловьева» ДЗМ. 115419, г. Москва, ул. Донская, д. 43.

произвольно. Заслуживает внимания тот факт, что в последние десятилетия в экономически развитых странах наблюдается неуклонно прогрессирующее сокращение времени сна у взрослого населения: с 8,5 часа в 1960-х годах до 6,5 часа в 2000-х, — что приводит к росту частоты встречаемости инсомний и иных расстройств сомнологического характера в популяции [4]. Одновременно все чаще наблюдается недосыпание среди подростков: по данным Национального фонда сна США (англ. National Sleep Foundation) за 2006 год, 20% подростков спят меньше возрастной нормы, а более 50% предъявляют жалобы на дневную сонливость [4].

Недостаточное количество ночного сна влечет за собой возрастание частоты приступов у пациентов с эпилепсией и повышает вероятность обнаружения соответствующих феноменов на ЭЭГ. Многочисленные иные сомнологические расстройства, например обструктивное апноэ сна (см. далее), также влияют на течение эпилепсии. В то же время для некоторых ее видов сон сам по себе является главным провоцирующим фактором: до 20% пациентов с эпилепсией имеют исключительно ночные приступы [5].

На сегодняшний день относительно подробно изучены вопросы, касающиеся эпилептогенного потенциала различных периодов цикла «сон — бодрствование». Давно замечено, что при некоторых формах эпилепсии отчетливо прослеживается зависимость вероятности возникновения приступа от различных стадий сна, которые имеют непосредственное влияние на возбудимость нейронов, их синхронизацию и, следовательно, на эпилептическую активность [5].

Стадия медленного сна (или без быстрых движений глаз; англ. non-rapid eyes movements, NREM) характеризуется состоянием, близким к нейрональной синхронизации, что подразумевает одновременную скоординированную синаптическую активность, вовлечение в которую критического количества нейронов при определенных условиях может привести к возникновению эпилептического приступа [6, 7]. Схожим образом интериктальные эпилептиформные разряды при различных формах эпилепсии могут усиливаться или даже провоцироваться медленноволновым сном, причем преимущественно его 1-й и 2-й стадиями [8–12]. Более того, регистрация ЭЭГ во время NREM-сна позволяет с большей достоверностью определить латерализацию эпилептогенного очага, нежели результаты ЭЭГ во время бодрствования [13]. Эти наблюдения объясняются преобладанием в стадии поверхностного сна физиологических ЭЭГ-феноменов (K-комплексы, сонные веретёна), при возникновении которых задействуются те же механизмы, что и при появлении спайк-волновой активности при генерализованных эпилепсиях [14].

В стадии сна с быстрыми движениями глаз (англ. rapid eyes movements, REM) преобладают асинхронные разряды, что препятствует распространению возбуждения. Из этого следует, что патологические состояния, характеризующиеся уменьшением доли REM-сна, приводят к повышению возбудимости нейронов и могут способствовать возникновению и распространению эпилептической активности.

Кроме того, если регистрация биоэлектрической активности мозга в стадии медленного сна может способствовать выявлению эпилептиформных феноменов, не фиксируемых на ЭЭГ в состоянии бодрствования, то в REM-стадии возможно сужение области патологической активности с приближением ее к реальным границам эпилептогенного очага [11, 13]. Стоит также заметить, что эпилептиформные феномены и эпилептические приступы часто регистрируются в моменты смены стадий сна [5].

Некоторые эпилептические синдромы возникают преимущественно (а иногда и исключительно) в NREM-стадии сна. В качестве примера можно привести синдром электрического эпилептического статуса медленного сна (англ. electrical status epilepticus in sleep), или синдром продолженной спайк-волновой активности во время сна (англ. continuous spike-and-wave during sleep), который определяется по характерной картине ЭЭГ с паттернами спайк-медленноволновой активности, занимающими 85–90% стадии медленного сна и заметно реже возникающими в REM-стадии сна и во время бодрствования [5, 6].

Более того, существует целый ряд иных форм эпилепсии, при которых возникновение приступов четко связано с периодом сна: юношеская миоклоническая эпилепсия, доброкачественная парциальная эпилепсия с центротемпоральными спайками, доброкачественная парциальная эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами, синдромы Веста, Ландау — Клеффнера и др. [5, 15]. Можно заметить, что в наибольшей зависимости от хронобиологических процессов оказываются идиопатические, генетически детерминированные виды эпилепсии.

Приступы при идиопатических генерализованных эпилепсиях имеют тенденцию к более частому возникновению при пробуждении. Например, миоклонические подергивания и генерализованные тонико-клонические судороги при юношеской миоклонической эпилепсии чаще наблюдаются в коротком интервале времени после пробуждения [5, 16].

Убедительных данных в пользу зависимости приступов при симптоматических вторично-генерализованных эпилепсиях от цикла «сон — бодрствование» не найдено. Однако, по мнению ряда авторов, при височной эпилепсии вторичная генерализация легче возникает в период сна, чем во время бодрствования, притом что сами ночные приступы в целом более характерны для лобной, чем для височно-долевой, эпилепсии [6, 8, 9]. Приступы при фокальных эпилепсиях не имеют строгой подчиненности хронобиологическим процессам, но чаще их можно зафиксировать в стадии медленного сна [5].

Стоит обратить внимание также на то, что психогенные неэпилептические приступы (псевдоэпилептические приступы) реже наблюдаются в интервале времени между полночью и 6 часами утра и практически никогда — во время истинного сна [8]. Однако в ряде случаев психогенные неэпилептические приступы возникают при состоянии, лишь субъективно расцениваемом пациентом в качестве сна, — во время так называемого псевдосна. Таким образом, только подтвержденный видео-ЭЭГ-мониторингом сон может помочь в дифференциальной диагностике эпилепсии и психогенных неэпилептических приступов, а также схожих функциональных неврологических расстройств, включая психогенные нарколепсии и «псевдопарасомнии» [17].

Нарушения сна часто упускаются врачами из виду и своевременно не диагностируются, между тем они оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов. При нарушении структуры сна пациенты могут жаловаться, с одной стороны, на бессонницу, а с другой — на патологическую дневную сонливость, что приводит к возникновению эффекта депривации сна. Таким образом, расстройства сомнологического характера могут существенно влиять и на течение эпилепсии, о чем следует помнить при наличии у пациента подобных патологических состояний помимо основного заболевания.

На сегодняшний день из всех сомнологических расстройств наибольшее внимание уделяется обструктивному апноэ сна — одной из наиболее распространенных причин нарушения сна, выявляемой у 24% мужчин и 9% женщин

и не диагностируемой своевременно более чем в 80% случаев [6, 18–20]. По некоторым данным, до 10% больных эпилепсией, не имеющих иных неврологических и соматических заболеваний, страдают обструктивным апноэ сна [21], эта патология особенно характерна для пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии [18].

Обструктивное апноэ сна характеризуется периодическим прекращением или ослаблением дыхания более чем на 10 секунд, что может сопровождаться или не сопровождаться снижением сатурации крови кислородом и пробуждением. Пациенты с данным расстройством не способны достичь качественного сна вследствие частых пробуждений, зачастую остающихся незамеченными ими самими и окружающими, что оказывает отрицательное влияние на установление контроля над приступами [6].

Учитывая то, что некоторые противоэпилептические препараты повышают вероятность возникновения обструктивного апноэ сна и негативно действуют на его течение, пациенты с эпилепсией входят в группу особого риска в отношении этого расстройства [6, 18]. Методом первой линии терапии обструктивного апноэ сна на сегодняшний день признается создание продолжительного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях (англ. continuous positive airway pressure) [22]. Своевременное лечение обструктивного апноэ сна позволяет не только повысить качество жизни пациентов с эпилепсией, но и зачастую усилить контроль над приступами. Есть основания полагать, что, устраняя нарушения сна, можно добиться снижения дозировки противоэпилептических препаратов. По данным ряда исследований, после успешного лечения обструктивного апноэ сна до 30% пациентов полностью избавляются от приступов или достигают клинически значимого снижения их частоты (до 50%) [6, 18, 19, 23].

Если рассматривать обратную взаимосвязь, то и эпилепсия, со своей стороны, нарушает архитектуру сна; это происходит, в частности, за счет ночных пробуждений, вызываемых приступами и обуславливающих частую смену стадий сна. Ночные приступы сокращают общую продолжительность сна, и более всего — долю REM-сна, пролонгируя при этом NREM-сон, преимущественно за счет 1-й стадии [6, 24]. Но даже интериктальная активность, не сопровождающаяся возникновением эпилептического приступа, способна изменять нормальную структуру сна, вызывая нестабильность его стадий [5].

В свою очередь, возникающая вследствие этого прерывистость сна в результате кумулятивного эффекта с течением времени неизбежно вызывает дневную сонливость, которая значительно снижает качество жизни пациентов с эпилепсией и, по некоторым данным, может приводить к учащению дневных приступов, действуя подобно депривации сна [25]. Иногда дневная сонливость является единственным признаком ночных приступов [26].

Архитектуру сна наиболее значительно нарушают височно-долевая эпилепсия и ночная лобная эпилепсия. При этом прерывистость сна часто наблюдается у пациентов до начала противоэпилептической терапии, т. е. при впервые диагностированном заболевании. Уже после первого месяца приема противоэпилептических препаратов наступает клинически значимое улучшение качества сна [25]. Имеются данные о возникновении обструктивных апноэ сна в качестве постиктальных событий ночных лобно-долевых эпилептических приступов [27].

Лекарственные средства, применяемые при эпилепсии, также могут усиливать расстройства сна, при этом, однако,

его нарушения часто обнаруживаются еще до начала лечения основного заболевания.

Фенобарбитал изменяет соотношение стадий сна в пользу NREM-сна (укорачивая, соответственно, REM-сон), а фенитоин продлевает 1-ю и 2-ю стадии медленного сна [28]. Ламотриджин увеличивает продолжительность REM-стадии сна, подавляя при этом эпилептиформную активность на ЭЭГ, но сокращая количество «глубокого» сна [28]. Габапентин усиливает 3-ю и 4-ю стадии NREM-сна, которые в настоящее время не рассматриваются в качестве стадий сна с активизацией процессов синхронизации нейрональной активности [28]. Значимого влияния на сон карбамазепина, вальпроатов и топирамата не выявлено [28].

Имея в арсенале широкий спектр противоэпилептических препаратов, практикующие врачи могут делать свой выбор, не только исходя из основного диагноза и клинической картины эпилептических приступов, но и с учетом влияния лекарственных средств на сон. К примеру, седативные противоэпилептические препараты могут оказать благоприятное действие на пациентов с жалобами на бессонницу, а стимулирующие средства способны помочь больным с выраженной дневной сонливостью.

И, напротив, в некоторых случаях противоэпилептические препараты могут способствовать усугублению расстройств сна. Например, у пациентов с предрасположенностью к обструктивному апноэ сна барбитураты и бензодиазепины способствуют учащению эпизодов апноэ, угнетая тонус мускулатуры верхних дыхательных путей и возбуждают дыхательного центра [6]. Противопоказаны в этом случае и препараты, приводящие к увеличению массы тела, что является фактором риска развития или осложнения течения обструктивного апноэ сна [6].

Что касается немедикаментозных методов лечения эпилепсии, то стимуляция блуждающего нерва может уменьшить дневную сонливость, однако она приводит к угнетению дыхания через центральные и периферические механизмы, усиливая негативные эффекты обструктивного апноэ сна, что требует осторожности при отборе пациентов для данного метода лечения [29]. Есть также данные, согласно которым в ряде случаев наблюдается разрешение обструктивного апноэ сна после резекции лобной доли головного мозга [30].

Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика парасомний и эпилептических приступов, особенно в детском возрасте [31]. Задача осложняется возможностью наличия обеих патологий у одного и того же пациента. Получены данные, свидетельствующие о том, что частота встречаемости парасомний в семьях с наследственной ночной лобной эпилепсией выше, чем в среднем в популяции; это наводит на мысли об общих звеньях в механизмах, участвующих в патогенезе данных состояний [32]. В настоящее время рассматривается теория, согласно которой моторные и эмоциональные феномены как при ночной лобной эпилепсии, так и при парасомниях являются врожденными стереотипными поведенческими паттернами, выходящими из-под ингибирующего контроля неокортекса при различных обстоятельствах, в том числе в результате эпилептической нейрональной активности, которая выступает в роли внутреннего фактора, нарушающего нормальную структуру сна [33, 34].

Несмотря на сложность дифференциальной диагностики даже при наличии данных видео-ЭЭГ-мониторинга (особенно в случае кратковременных феноменов), выявлены

некоторые общие закономерности, помогающие отличать парасомнии от эпилепсии:

- стереотипность и позно-тонические или же дистонические реакции более характерны для эпилептических приступов;
- длительность более 2 минут, зевания, вставания и падения, а также нечеткое, постепенное окончание пароксизма свидетельствуют в пользу парасомний [5, 31].

Таким образом, самые разнообразные сомнологические расстройства как пароксизмального, так и непароксизмального характера могут сосуществовать с эпилепсией, нарушая качество сна, что в конечном счете приводит к дневной сонливости и эффекту депривации сна. Это, в свою очередь, оказывает прямое влияние на возрастание частоты эпилептических приступов и негативно сказывается на эффективности медикаментозной противоэпилептической терапии. Сами же приступы, имея склонность к возникновению ночью на фоне нарушения структуры сна, могут дополнительно исказить его архитектуру, усугубляя ситуацию и замыкая тем самым порочный круг.

ЛИТЕРАТУРА


1. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. M.: Meditsina; 2010. 720 s. (in Russian)]
2. Beran R.G., Plunkett M.J., Holland G.J. Interface of epilepsy and sleep disorders. Elsevier. 1999; 8(2): 97–102. DOI: 10.1053/seiz.1998.0257.
3. Temkin O. Galen's "Advice for an Epileptic Boy". Bull. Hist Med. 1934; 2: 179–90.
4. Foldvary-Schaefer N., Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. Semin. Neurol. 2009; 29(4): 419–28. DOI: 10.1055/s-0029-1237115.
5. Walker M.C., Eriksson S.H. Epilepsy and sleep disorders. Eur. Neurol. Rev. 2011; 6(1): 60–3. DOI: http://doi.org/10.17925/ENR.2011.06.01.60.
6. Malow B.A. The interaction between sleep and epilepsy. Epilepsia. 2007; 48 (Suppl. 9): S36–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01400.x.
7. Steriade M., Contreras D., Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. Trends Neurosci. 1994; 17(5): 199–208.
8. Bazil C.W., Walczak T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia. 1997; 38(1): 56–62.
9. Herman S.T., Walczak T.S., Bazil C.W. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. Neurology. 2001; 56(11): 1453–9.
10. Minecan D., Natarajan A., Marzec M., Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. Sleep. 2002; 25(8): 899–904.
11. Sammaritano M., Gigli G.L., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. Neurology. 1991; 41(2 (Pt. 1)): 290–7.
12. Sinha S., Brady M., Scott C.A., Walker M.C. Do seizures in patients with refractory epilepsy vary between wakefulness and sleep? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006; 77(9): 1076–8. DOI: 10.1136/jnnp.2006.088385.
13. Adachi N., Alarcon G., Binnie C.D., Elwes R.D., Polkey C.E., Reynolds E.H. Predictive value of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep on scalp EEG recordings for the lateralization of epileptogenesis. Epilepsia. 1998; 39(6): 628–32.
14. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. Trends Neurosci. 2005; 28(6): 317–24. DOI: 10.1016/j.tins.2005.03.007.
15. Loiseau P., Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. Epilepsia. 1973; 14(4): 381–9.
16. Asconapé J., Penny J.K. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 1984; 25(1): 108–14.
17. Pavlova M.K., Allen R.M., Dworetzky B.A. Sleep in psychogenic nonepileptic seizures and related disorders. Clin. EEG Neurosci. 2015; 46(1): 34–41. DOI: 10.1177/1550059414560565.
18. Malow B.A., Levy K., Maturen K., Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology. 2000; 55(7): 1002–7.
19. Vaughn B.V., D'Cruz O.F., Beach R., Messenheimer J.A. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. Seizure. 1996; 5(1): 73–8.
20. Grigg-Damberger M.M., Foldvary-Schaefer N. Primary sleep disorders in people with epilepsy: clinical questions and answers. Child Adolesc.

Пациенты с эпилепсией часто предъявляют жалобы на плохой сон, не приносящий свежести и восстановления сил. Тем не менее вопросы нарушений сна у данной категории больных изучены крайне мало. Очевидно, что недостаточно внимания уделяется, в частности, влиянию подобных расстройств на течение эпилепсии и на успешность попыток достижения медикаментозного контроля над приступами. Практически неосвещенной остается и проблема рационального подбора противоэпилептической терапии с учетом нарушений сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленное рассмотрение проблематики коморбидности сомнологических расстройств и эпилепсии позволит снизить частоту неверных диагнозов и ошибок в подборе противоэпилептической терапии. Особенно важно обращать внимание практикующих врачей на необходимость обсуждения с больными эпилепсией вопросов, касающихся гигиены сна, и разъяснения значимости нормализации сна для успешного лечения.

Psychiatr. Clin. N. Am. 2015; 24(1): 145–76. DOI: 10.1016/j.chc.2014.09.001.

21. Manni R., Terzaghi M., Arbasino C., Sartori I., Galimberti C.A., Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia. 2003; 44(6): 836–40.
22. Rosenzweig I., Glasser M., Crum W.R., Kempton M.J., Milosevic M., McMillan A. et al. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. EBioMedicine. 2016; 7: 221–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.03.020.
23. Malow B.A. Foldvary-Schaefer N., Vaughn B.V., Selwa L.M., Chervin R.D., Weatherwax K.J. et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy. Neurology. 2008; 71(8): 572–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000323927.13250.54.
24. Bazil C.W., Castro L.H., Walczak T.S. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. Arch. Neurol. 2000; 57(3): 363–8.
25. Touchon J., Baldy-Moulinier M., Billiard M., Besset A., Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. Epilepsy Res. Suppl. 1991; 2: 73–81.
26. Catarino C.B., Ng G., Walker M.C., Sander J.W. A fitful night's sleep. Pract. Neurol. 2010; 10(4): 233–6. DOI: 10.1136/jnnp.2010.217810.
27. Trotti L.M., Bliwise D.L. Sleep apnea as a transient, post-ictal event: report of a case. Epilepsy Res. 2009; 85(2–3): 325–8. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2009.03.028.
28. Foldvary-Schaefer N., Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. J. Clin. Neurophysiol. 2006; 23(1): 4–20. DOI: 10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb.
29. Ebben M.R., Sethi N.K., Conte M., Pollak C.P., Labar D. Vagus nerve stimulation, sleep apnea, and CPAP titration. J. Clin. Sleep Med. 2008; 4(5): 471–3.
30. Foldvary-Schaefer N., Stephenson L., Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. Epilepsia. 2008; 49(8): 1457–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01677.x.
31. Derry C.P. Sleeping in fits and starts: a practical guide to distinguishing nocturnal epilepsy from sleep disorders. Pract. Neurol. 2014; 14(6): 391–8. DOI: 10.1136/practneurol-2014-000890.
32. Bisulli F., Vignatelli L., Naldi I., Licchetta L., Provini F., Plazzi G. et al. Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? Epilepsia. 2010; 51(9): 1852–60. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02581.x.
33. Tassinari C.A., Rubboli G., Gardella E., Cantalupo G., Calandra-Buonaura G., Vedovello M. et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. Neurol. Sci. 2005; 26 (Suppl. 3): S225–32.
34. Tassinari C.A., Cantalupo G., Högl B., Cortelli P., Tassi L., Francione S. et al. Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: The same central pattern generators for the same behaviours. Rev. Neurol. (Paris). 2009; 165(10): 762–8. DOI: 10.1016/j.neurol.2009.08.002. 

Библиографическая ссылка:

Каймовский И. Л., Журавлёв Д. В., Лебедева А. В. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы) // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 14–17.

Citation format for this article:

Kaimovsky I. L., Zhuravlev D. V., Lebedeva A. V. The Clinical Significance of Sleep Disturbances in Epilepsy Patients: Review of the Literature. Doctor.Ru. 2017; 8(137): 14–17.



Эпилепсия у детей с синдромом Ретта

Е. В. Малинина, И. В. Забозлаева

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск

Цель исследования: изучить клинические особенности эпилепсии при синдроме Ретта в детском возрасте.

Дизайн: простое открытое исследование.

Материалы и методы. Изучено состояние 11 девочек с синдромом Ретта, подтвержденным генетическим верифицирующим обследованием. Возраст больных составлял от 2 до 14 лет.

В ходе исследования применяли клиничко-anamnestический, клиничко-психопатологический и клиничко-динамический методы, электроэнцефалографический (ЭЭГ) видеомониторинг в состоянии бодрствования и сна, компьютерную томографию головного мозга. Выраженность аутистических проявлений и поведенческих нарушений оценивали по Рейтинговой шкале детского аутизма.

Результаты. У 5 из 11 пациенток с синдромом Ретта была зафиксирована эпилепсия. При ЭЭГ-исследовании выявлены диффузная и региональная эпилептиформная активность ($n = 1$ и $n = 2$ соответственно), доброкачественные эпилептиформные паттерны детства ($n = 4$), региональное или диффузное замедление ($n = 4$), электрический эпилептический статус ($n = 1$). Нормальная ЭЭГ-картина отмечена только у 2 девочек.

Заключение. Эпилепсия при синдроме Ретта была фокальной с атипичными абсансами, моторными и вторично-генерализованными приступами, дебютировала на I, II и III стадиях заболевания. Эпилептиформная активность определялась стадией синдрома Ретта и зависела от применения антиэпилептических препаратов.

Ключевые слова: синдром Ретта, ген *MECP2*, эпилепсия, эпилептиформная активность, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.



Epilepsy in Children with Rett Syndrome

E. V. Malinina, I. V. Zabozaeva

South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, Chelyabinsk

Study Objective: To study clinical features of epilepsy in children with Rett syndrome.

Study Design: This was a single-blind, open-label study.

Materials and Methods: The study was designed to evaluate the health status of 11 girls with Rett syndrome confirmed by genetic testing. The patients' age ranged from two to 14 years.

The study methods included review of clinical and medical-history data, clinical examinations, psychopathological assessments, clinical follow-up, video-electroencephalogram (EEG) monitoring, including recording when awake and asleep, and computed tomography of the brain. The severity of autism and behavioral symptoms was assessed using the Childhood Autism Rating Scale.

Study Results: Five out of the 11 patients with Rett syndrome had epilepsy. EEG showed generalized or regional epileptiform activity ($n=1$ and $n=2$, respectively), benign epileptiform discharges of childhood ($n=4$), regional or generalized slowing ($n=4$), and electrical status epilepticus ($n = 1$). Normal EEG activity was observed only in 2 girls.

Conclusion: These children with Rett syndrome had focal epilepsy with atypical absence seizures and motor or secondarily generalized seizures. Onset occurred in stages I, II, or III of the disorder. Epileptiform activity depended on Rett syndrome stage and the use of anti-epileptic medications.

Keywords: Rett syndrome, *MECP2* gene, epilepsy, epileptiform activity, benign epileptiform discharges of childhood.

Синдром Ретта (RTT, MIM 312750) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, обычно спорадическое, связанное с нарушением развития ЦНС. Это самый распространенный X-сцепленный генетический синдром, приводящий к развитию аутизма, умственной отсталости и, нередко, эпилепсии [1–5].

Синдром Ретта сопровождается нарушениями нервно-психического развития пациентов с нормальной динамикой до 6–18 месяцев и последующей утратой сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук. Последние замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Распространенность среди лиц женского пола составляет 1 : 10 000 — 1 : 15 000, у мальчиков встречается крайне редко [1].

Консорциум экспертов в 2010 г. при поддержке Международного фонда синдрома Ретта пересмотрел диагностические критерии заболевания и пришел к новому соглашению. Согласно ему для диагностики типичного варианта синдрома Ретта при наличии регрессии нервно-психического развития достаточно четырех основных критериев [6, 7].

К **обязательным диагностическим критериям** относятся:

- 1) частичная или полная утрата приобретенных целенаправленных движений рук;
- 2) частичная или полная утрата приобретенных навыков экспрессивной речи;
- 3) аномалии походки: нарушенная походка (диспраксия) или отсутствие способности ходить;
- 4) стереотипные движения рук, такие как сжатие/сдавливание, хлопки/постукивание, сосание пальцев, «моющие» движения/автоматическое трение рук.

Критерии исключения:

- 1) повреждение головного мозга в результате травмы (в пери- или постнатальном периоде), нейрометаболических болезней или тяжелой инфекции, которые обуславливают формирование неврологических проблем;
- 2) нарушение психомоторного развития в первые 6 месяцев жизни.

Постнатальное замедление роста головы было исключено из числа критериев диагностики синдрома Ретта, так как наблюдалось не у всех лиц с типичной формой болезни, хотя

Забозлаева Ирина Валентиновна — к. м. н., докторант, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: zabazl@mail.ru

Малинина Елена Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: malinina.e@rambler.ru

данный симптом является клиническим признаком и предупреждает специалиста о возможности развития заболевания [6].

Случаи болезни, удовлетворяющие всем обязательным критериям, получили название *классических*, практически все они наблюдаются у девочек [8].

В 1999 г. была определена генетическая причина синдрома Ретта. Этиология болезни связана с мутациями в гене *MECP2*, расположенном на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирующем метил-СrG-связывающий белок 2 (MECP2); этот ген играет ключевую роль в эпигенетической регуляции активности генов ЦНС [1]. Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (35–90%) индивидуумов с клиническими признаками классической формы синдрома Ретта [4, 7, 9–11].

Специального лечения к настоящему времени не разработано. Симптоматическая и поддерживающая терапия необходима при дыхательных расстройствах, нарушениях сна (мелатонин), возбуждении (атипичный антипсихотик рисперидон), мышечной ригидности (карбидопа, леводопа); для контроля эпилептических приступов применяются антиэпилептические препараты (АЭП).

Прогноз неблагоприятный, зависит от тяжести течения заболевания: некоторые пациенты умирают в детском или юношеском возрасте, в то время как другие доживают до 20–30 лет и даже более.

Самым распространенным заболеванием, ассоциированным с синдромом Ретта, является эпилепсия: она встречается в 50–80% случаев [12]. Дебют эпилептических приступов приходится преимущественно на II и III стадии синдрома Ретта, возраст больных при этом может варьировать в диапазоне от 4 месяцев до 28 лет. Описаны случаи дебюта синдрома Ретта с эпилептических приступов с последующим развертыванием типичных клинических симптомов. Согласно большинству наблюдений, типы эпилептических приступов различны: 60% случаев являются фокальными, из них до 70% — с вторичной генерализацией; есть данные и о преобладании генерализованных приступов (эпилептический миоклонус и абсансы) [2]. Эпилептические приступы возникают с различной частотой; особой характеристикой при синдроме Ретта является их резистентное течение: приступы не купируются или плохо поддаются противосудорожной терапии (но по мере развития заболевания их частота может снижаться). Для синдрома Ретта также типичны рефлекторные приступы, провоцируемые едой, стрессом, гипervентиляцией; нередко отмечается аутоиндукция [13, 14]. В 40% случаев наблюдается развитие эпилептического статуса [14].

Изменения на ЭЭГ могут быть различными, регистрируются как с появлением эпилептических приступов, так и задолго до их дебюта и включают региональную, мультирегиональную и диффузную эпилептиформную активность, а также медленноволновую (тета-) активность (частотой 4–6 Гц) в центральных, главным образом лобно-центральных, отделах [15]. В отдельных случаях развивается гипсаритмия [16]. Региональная эпилептиформная активность, выявляемая в центральных отделах в виде комплексов «острая — медленная волна», «пик — волна», по морфологии нередко соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) с нарастанием представленности во сне [2]. Наиболее часто отмечается сочетание диффузной и региональной активности с преобладанием в центральных отделах [15]. Диффузная активность имеет тенденцию к нарастанию в фазе медленного сна. Иногда регистрируется

электрический эпилептический статус во время фазы медленного сна, особенно при раннем дебюте эпилепсии [16].

Изменения на ЭЭГ могут быть связаны с длительностью течения и отражают стадийность синдрома Ретта: постепенное уменьшение индекса эпилептиформной активности и нарастание тета- и дельта-замедления по мере прогрессирования заболевания в IV стадии [2]. В то же время применение антиэпилептической терапии может уменьшать представленность эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Анализ данных видео-ЭЭГ-мониторинга у 82 пациенток с синдромом Ретта в возрасте 2–30 лет показал наличие изменений на ЭЭГ в 100% случаев [17]. Максимум эпилептиформной активности был зарегистрирован в фазу медленного сна (97%). Пароксизмальные эпизоды отмечались в 28% случаев, причем в 16,8% наблюдений выявлялись эпилептические приступы, а 11,2% эпизодов расценивались как неэпилептические пароксизмы. У 36% пациентов в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептические приступы были выявлены впервые. Показано, что не все пароксизмальные состояния при синдроме Ретта являются эпилептическими приступами, этим обуславливается необходимость проведения видео-ЭЭГ-мониторинга с включением периода сна у пациентов с синдромом Ретта, поскольку он позволяет разграничивать состояния эпилептической и неэпилептической природы [17].

Цель исследования: изучить клинические особенности эпилепсии при синдроме Ретта в детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническом исследовании приняли участие 11 девочек в возрасте от 2 до 14 лет, которые обследовались и получали лечение на кафедре психиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск). Пациентки имели диагноз синдрома Ретта, подтвержденный генетическим верифицирующим обследованием и выявленной мутацией гена *MECP2* и отвечавший критериям рубрики F84.2 «Синдром Ретта» МКБ-10.

Были применены следующие методы:

- 1) клиничко-anamnestический, клиничко-психопатологический и клиничко-динамический с оценкой симптомов согласно диагностическим критериям МКБ-10;
- 2) нейрофизиологический — видео-ЭЭГ-мониторинг в состоянии бодрствования и сна;
- 3) нейрорадиологический — КТ головного мозга.

Оценку степени выраженности аутистических проявлений и поведенческих нарушений проводили с использованием Рейтинговой шкалы детского аутизма (англ. Childhood Autism Rating Scale, CARS). Шкала включает в себя 15 позиций, описывающих все значимые для обследования области проявлений ребенка, по каждому параметру дается оценка от 1 до 4 баллов. Итоговая оценка от 15 до 29 баллов соответствует отсутствию аутизма, от 30 до 36 — легкому/умеренно выраженному аутизму, от 37 до 60 баллов — тяжелому аутизму. В диапазоне тяжелого аутизма в ряде случаев выделяют крайне тяжелый — от 42 до 60 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиничко-психопатологические характеристики. В основу клинической оценки выявленных симптомов были положены стадии течения заболевания. По данным литературы [2], стадия «аутистического регресса» (I) наблюдается в возрасте 6–18 месяцев и характеризуется остановкой развития, аутистическими формами поведения. В стадии «быстрого регресса» (II) в возрасте от 1,5 года до 3 лет появляются

специфические двигательные стереотипии в руках и нарастают неврологические нарушения. В «псевдостационарной» стадии (III) в возрасте 3–8 лет отмечаются стабилизация психопатологических симптомов, появление эпилепсии. На стадии «поздних двигательных нарушений» (IV) после 8 лет жизни развивается полная обездвиженность больных и формируются вторичные костные деформации.

В процессе проведенного исследования было выявлено, что все пациентки в возрасте от 12 до 24 месяцев перенесли «аутистический регресс» с остановкой речевого, психомоторного развития и замедлением роста окружности головы.

На момент обследования у 3 пациенток была II стадия течения синдрома Ретта, характеризующаяся «быстрым регрессом» (табл.). В клинической картине отмечались регресс развития с потерей целенаправленного мануального праксиса, который замещался патогномичными стереотипиями, напоминающими мытье рук, потирание рука об руку,

с периодическим касанием рта рукой и облизыванием рук. Оценка проявлений аутизма по шкале CARS соответствовала тяжелому и крайне тяжелому уровню — 37, 42 и 60 баллов.

В 6 случаях наблюдалась III, или «псевдостационарная», стадия заболевания (см. табл.), возраст пациенток варьировал от 3 лет 10 месяцев до 6 лет. Состояние больных характеризовалось стабилизацией процесса с наличием тяжелой умственной отсталости, аутизмом. На этой стадии пациентки приобретали навыки социального общения, у них увеличивалась двигательная активность, но продуктивного контакта не происходило из-за отсутствия речи. Экспрессивная речь была представлена отдельными звуками, сенсорное восприятие речи практически отсутствовало. Пациентки были безучастны в поведении, со стереотипными движениями в виде сосания пальцев, «моющих» движений руками, с бруксизмом и беспричинным смехом, при ходьбе нуждались в посторонней поддержке. Проявления аутизма по шкале

Таблица

Клинические характеристики обследованных пациенток с синдромом Ретта

Пациентки	Возраст на момент обследования	Возраст дебюта заболевания	Стадии РТТ	Форма эпилепсии	Возраст дебюта эпилептических приступов	Электроэнцефалографические характеристики	Антиэпилептические средства
1. Лиза В.	3 года 10 месяцев	1 год 6 месяцев	III	–	–	эпиактивности нет	–
2. Лиза Г.	2 года 10 месяцев	2 года	II	–	–	эпиактивность диффузная	вальпроевая кислота
3. Маша Ч.	1 год 11 месяцев	1 год 4 месяца	II	–	–	ДЭПД	–
4. Кристина К.	4 года 11 месяцев	2 года	III	фокальная эпилепсия	3 года	региональная эпиактивность в левой и височной областях + ДЭПД; на момент обследования — замедление	вальпроевая кислота
5. Вика П.	3 года 10 месяцев	1 год 3 месяца	III	–	–	норма	–
6. Вика М.	5 лет	2 года	III	–	–	диффузное замедление	–
7. Алина С.	6 лет	1 год 8 месяцев	III	фокальная эпилепсия	4 года	региональная эпиактивность в виде ДЭПД в возрасте 2 лет 8 месяцев; с 3 лет — норма	вальпроевая кислота
8. Женя Г.	14 лет	2 года	IV	–	–	умеренные общемозговые изменения, ДЭПД в левой центрально-височной области с ирритацией в правую гемисферу	вальпроевая кислота
9. Алина М.	1 год	1 год	II	фокальная эпилепсия	1 год	электрический статус	вальпроевая кислота
10. Арина Г.	11 лет	1 год 4 месяца	IV	фокальная эпилепсия	2 года	диффузное замедление в тета-диапазоне	вальпроевая кислота
11. Аня С.	5 лет	1 год 5 месяцев	III	фокальная эпилепсия	3 года	очаг эпиактивности в центральных отведениях; в 5 лет — общемозговые нарушения, периодическое бифронтальное замедление в тета-диапазоне	топирамат

Примечание. ДЭПД — доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; РТТ — синдром Ретта.

CARS оценивались как крайне тяжелые — от 42 до 60 баллов. На этой же стадии обычно развивалась эпилепсия.

У 2 пациенток болезнь перешла в IV стадию (см. табл.). У одной из пациенток развились контрактуры голеностопных суставов с возможностью передвигаться только на коленях. У другой больной в клинической картине отмечалась стабилизация состояния: она стала спокойнее, улучшилась осанка, появилось больше социальных навыков (научилась петь, читать стихи с помощью матери), пациентка занимается плаванием, катается на лыжах. В интеллектуальном развитии этих больных сформировался умственный дефект, в речи отмечались эхолалии, оценка по шкале CARS составила 42 и 50 баллов (крайне тяжелый аутизм).

Клинико-эпилептические, нейрофизиологические и нейрорадиологические характеристики. Из 11 обследованных пациенток с синдромом Ретта у 5 была зафиксирована эпилепсия, что составило 45,5% (см. табл.). У всех больных отмечалась фокальная форма эпилепсии, в том числе у одной пациентки имел место электрический эпилептический статус в фазе медленноволнового сна. Приступы, соответственно, носили фокальный характер: наблюдались атипичные абсансы, моторные, вторично-генерализованные приступы. Возраст дебюта приступов варьировал от 1 года до 4 лет.

Как показано в таблице, нормальная картина ЭЭГ имела только у 2 девочек, в остальных случаях были обнаружены следующие феномены: диффузная эпилептиформная активность ($n = 1$), региональная эпилептиформная активность ($n = 2$), ДЭПД ($n = 4$), региональное или диффузное замедление ($n = 4$), электрический статус ($n = 1$). Следует отметить, что характер изменений на ЭЭГ был связан со стадией заболевания. Так, как правило, при II стадии регистрировались различные виды эпилептиформной активности с высоким индексом пред-

ставленности, электрический статус (при раннем дебюте эпилепсии), а при III и IV — диффузное и региональное замедление при снижении индекса эпилептиформной активности, что могло свидетельствовать о снижении функциональной активности головного мозга и стабилизации частоты приступов.

КТ головного мозга проведена всем пациенткам с эпилепсией. У трех из них выявлена гидроцефалия, у 2 больных патологии не обнаружено.

Терапия АЭП проводилась у 5 девочек с эпилепсией и у двух без эпилепсии (см. табл.). В первом случае назначение АЭП было обусловлено дебютом эпилептических приступов, рекомендовались вальпроаты в дозе 30–40 мг/кг и топирамат в дозе 3 мг/кг. При этом во всех наблюдениях отмечено снижение частоты приступов на 50%, у пациентки с электрическим статусом снизился индекс эпилептиформности. У 2 пациенток без эпилепсии вальпроаты назначались в связи с высокой представленностью эпилептиформности на ЭЭГ. У одной девочки в возрасте 14 лет при длительном применении вальпроата и выраженных изменениях на ЭЭГ в виде ДЭПД эпилептические приступы отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования, у 45,5% девочек с синдромом Ретта наблюдалась эпилепсия, отмечались фокальные формы с атипичными абсансами, моторными и вторично-генерализованными приступами. Эпилепсия дебютировала на I, II и III стадиях заболевания. Эпилептиформная активность как при эпилепсии, так и без нее определялась стадией синдрома Ретта и зависела от применения антиэпилептических препаратов. Не исключено, что использование вальпроевой кислоты снижало риск возникновения эпилептических приступов у пациенток с синдромом Ретта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Куринная О. С., Воинова В. Ю., Демидова И. А., Юров Ю. Б. Молекулярное карiotипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). *Фундам. исследования.* 2014; 11 (2): 324–8. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Voynova V.Yu., Demidova I.A., Yurov Yu.B. Molekulyarnoe kariotipirovaniye: problemy diagnostiki monogennykh zabolevaniy bez vyvaylennykh mutatsiy na primere sindromov avtisticheskikh rasstroystv (sindrom Retta). *Fundam. issledovaniya.* 2014; 11(2): 324–8. (in Russian)]
2. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд; 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epilepticheskie entshefalopatii i skhozhie sindromy u detei. M.: ArtServis Ltd; 2011. 680 s. (in Russian)]
3. Chahrouh M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.* 2007; 56(3): 422–37.
4. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev.* 2011; 33(8): 627–31. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.007.
5. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench. *Pediatr. Neonatol.* 2011; 52(6): 309–16. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.08.002.
6. Волгина С. Я. Синдром Ретта у детей: клинические критерии диагностики. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (5): 179–82. [Volgina S.Ya. Sindrom Retta u detei: klinicheskie kriterii diagnostiki. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2016; 61(5): 179–82. (in Russian)]
7. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N. et al.; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann. Neurol.* 2010; 68(6): 944–50. DOI: 10.1002/ana.22124.
8. Bebbington A., Downs J., Percy A., Pineda M., Zeev B.B., Bahi-Buisson N. et al. The phenotype associated with a large deletion on MECP2. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(9): 921–7. DOI: 10.1038/ejhg.2012.34.
9. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Сильванович А. П., Демидова И. А., Юров И. Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. *Фундам. исследования.* 2013; 4 (2): 356–67. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Sil'vanovich A.P., Demidova I.A., Yurov I.Yu. Sovremennye predstavleniya o molekulyarnoy genetike i genomike autizma. *Fundam. issledovaniya.* 2013; 4(2): 356–67. (in Russian)]

10. Scala E., Longo I., Ottimo F., Speciale C., Sampieri K., Katzaki E. et al. MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143A(23): 2775–84.
11. Smeets E.E., Pelc K., Dan B. Rett Syndrome. *Mol. Syndromol.* 2012; 2(3–5): 113–27.
12. Cardoza B., Clarke A., Wilcox J., Gibbon F., Smith P.E., Archer H. et al. Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice. *Seizure.* 2011; 20(8): 646–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.06.010.
13. Бобылова М. Ю., Мухин К. Ю., Иванова И. В., Некрасова И. В., Пылаева О. А., Боровикова Н. Ю. и др. Эпилепсия у 11 пациенток с типичным вариантом синдрома Ретта, вызванным мутацией MECP2: клинико-электроэнцефалографические характеристики, течение, терапия (результаты собственных наблюдений). *Рус. журн. детской неврологии.* 2016; 11 (1): 23–8. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu., Ivanova I.V., Nekrasova I.V., Pylaeva O.A., Borovikova N.Yu. i dr. Epilepsiya u 11 patientsok s tipichnym variantom sindroma Retta, vyzvannym mutatsiei MESR2: kliniko-elektroentsefalograficheskie kharakteristiki, techenie, terapiya (rezultaty sobstvennykh nablyudeniy). *Rus. zhurn. detskoi nevrologii.* 2016; 11(1): 23–8. (in Russian)]
14. Roche Martinez A., Alonso Colmenero M.I., Gomes Pereira A., Sanmarti Vilaplana F.X., Armstrong Morón J., Pineda Marfa M. Reflex seizures in Rett syndrome. *Epileptic Disord.* 2011; 13(4): 389–93. DOI: 10.1684/epd.2011.0475.
15. Dolce A., Ben-Zeev B., Naidu S., Kossoff E.H. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(5): 337–45. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.001.
16. Nissenkorn A., Gak E., Vecsler M., Reznik H., Menascu S., Ben Zeev B. Epilepsy in Rett syndrome — the experience of a National Rett Center. *Epilepsia.* 2010; 51(7): 1252–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02597.x.
17. Glaze D.G., Schultz R.J., Frost J.D. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 106(1): 79–83. **D**

Библиографическая ссылка:

Малинина Е. В., Забозлаева И. В. Эпилепсия у детей с синдромом Ретта // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 18–21.

Citation format for this article:

Malinina E. V., Zabozlaeva I. V. Epilepsy in Children with Rett syndrome. *Doctor.Ru.* 2017; 8(137): 18–21.



Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией

В. А. Петрухин¹, Е. В. Рязанцева¹, Е. Б. Цивцивадзе¹, П. Н. Власов², С. В. Новикова¹

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель исследования: улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с эпилепсией посредством изучения течения беременности и родов у женщин, страдающих криптогенной эпилепсией.

Дизайн: проспективное нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ течения беременности и родов у 129 женщин с криптогенной эпилепсией за период с 2014 по 2016 г.

Результаты. Наиболее частыми причинами госпитализации были фетоплацентарная недостаточность (13,2%) и угроза прерывания беременности (27,9). Отеки развились у 38 (29,5%) женщин, умеренная преэклампсия — у 2 (1,6%) пациенток. Срочные самопроизвольные роды произошли у 83,7% беременных, в том числе у одной пациентки с двойней и одной пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения по поводу эпилепсии. Вакуум-экстракция плода произведена у 3 (2,3%) беременных, кесарево сечение — 18 (14%) пациенткам, и лишь у 3 из них эпилепсия была основным показанием к оперативному родоразрешению. В удовлетворительном состоянии родились 97,69% новорожденных, в состоянии асфиксии средней степени тяжести — трое (2,31%) детей. На пятой минуте оценка по шкале Апгар у всех детей составила 8 и 9 баллов.

Заключение. Заболевание эпилепсией не должно препятствовать женщине иметь полноценную семью. Решение о беременности пациентке надо принимать обдуманно, а вопросы планирования и ведения беременности, родоразрешения и дальнейшего наблюдения за женщиной и ребенком требуют индивидуального подхода.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность и роды, противозащитная терапия, врожденные пороки развития.



Management of Pregnancy and Childbirth in Women with Epilepsy

V. A. Petrukhin¹, E. V. Ryazantseva¹, E. B. Tsivtsivadze¹, P. N. Vlasov², S. V. Novikova¹

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

Study Objective: To improve obstetric and perinatal outcomes in pregnant epileptic women by evaluating the course of pregnancy and childbirth in women with cryptogenic epilepsy.

Study Design: This was a prospective nonrandomized study.

Materials and Methods: Pregnancy and labor data collected in 2014-2016 on 129 women with cryptogenic epilepsy were analyzed. These data included reproductive history, duration and type of epilepsy, number and duration of seizures during pregnancy, anti epileptic treatment, pregnancy outcome, term of delivery, babies' weight and height at birth, perinatal complications, birth defects, and hemostasis in the newborns.

Study Results: Management of pregnancy and childbirth in epilepsy patients does not differ from the approaches used for the general population, as long as there is close cooperation between the woman's obstetrician-gynecologist, an epileptologist, and a geneticist, all of them are experienced with epilepsy in pregnant women.

Conclusion: Epilepsy should not prevent women from having a family. Women should give careful thought to their decision to become pregnant. Pregnancy planning and management, approaches to labor and delivery, and further follow-up of mothers and babies should be individually tailored.

Keywords: epilepsy, pregnancy and delivery, anti epileptic treatment, birth defects.

Эпилепсия известна с древнейших времен, в Древней Греции и Риме считалось, что боги посылают эту болезнь на человека, ведущего неправедную жизнь. Уже в 400 г. до н. э. Гиппократом был написан первый трактат «О священной болезни»; величайший врач древности полагал, что приступы провоцируются ветрами, холодом и солнцем, изменяющими консистенцию мозга. В современном понимании эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, харак-

теризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов и их нейробиологическим, когнитивным, психологическим и социальным последствиям. Эпилепсия регистрируется с частотой до 1% в популяции и считается одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний. В России, по данным Минздрава, частота ее встречаемости составляет от 1,1 до 8,9 случая на 1000 человек, а в Московской области — 3,9 на 1000 населения [1].

Власов Павел Николаевич — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: vrn_neuro@mail.ru

Новикова Светлана Викторовна — д. м. н., руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: sv_novikova@list.ru

Петрухин Василий Алексеевич — д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Рязанцева Елена Валерьевна — научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: ev_rjazantseva@mail.ru

Цивцивадзе Екатерина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: katerinabrandt@yahoo.com

Дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола пациента обусловлен физиологическими, психологическими и гормональными различиями между женщиной и мужчиной [1, 2]. Женщина и эпилепсия — это особый аспект проблемы, поскольку в биологическом плане ее организм чрезвычайно сложен, а эпилептические приступы и длительный прием противосудорожных препаратов (ПЭП) могут приводить к нарушениям в женской репродуктивной сфере [3]. Специфика течения эпилепсии у женщин обусловлена рядом структурно-функциональных особенностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с суточным и месячным циклическими ритмами, а также присущими только женщинам физиологическими периодами жизни: беременностью, родами, лактацией [3].

По данным российских исследователей, от 25% до 40% больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста [1, 3]. Отмечено многократное возрастание числа беременностей и родов у женщин, больных эпилепсией, что обусловлено увеличением доли медикаментозной ремиссии, а также существенным снижением стигматизации больных [4, 5]. Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», показаниями для искусственного прерывания беременности при эпилепсии являются труднокурабельная эпилепсия с частыми генерализованными припадками, статусное течение заболевания, выраженные изменения личности больной [6].

Цель исследования: улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с эпилепсией посредством изучения течения беременности и родов у женщин, страдающих криптогенной эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе акушерских отделений Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ). В группу исследования вошли 129 беременных с криптогенной эпилепсией, наблюдение и родоразрешение которых проводились в условиях МОНИИАГ в период с 2014 по 2016 г. Средний возраст обследованных нами пациенток составил 27,7 (17–41) года.

Критерием исключения являлась симптоматическая эпилепсия.

В ходе исследования были изучены репродуктивный анамнез, динамика судорожных приступов, вид противоэпилептической терапии, исход беременности, методы родоразрешения, состояние, в том числе показатели гемостаза, новорожденных при рождении. При исследовании показателей гемостаза были выделены две группы: *первая группа* — новорожденные от матерей, принимавших ПЭП во время беременности; *вторая* — новорожденные от матерей, страдающих эпилепсией, но не получавших антиконвульсанты. В обеих группах матери пренатально не получали витамин К. Проводили анализ плазменно-коагуляционной системы гемостаза и функциональной активности тромбоцитов. Гемостаз исследовали при помощи реагентов фирмы Dade Behring (США — Германия) на аппарате фирмы Amelung KC10 A, использовали 9 мл пуповинной крови. Анализировали следующие показатели системы гемостаза: протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, активность факторов антитромбиновой системы (по антитромбину III), содержание эндогенного гепарина, активность анти-Ха.

Функциональную активность тромбоцитов оценивали на агрегометре фирмы Chrono-Log (США).

При анализе результатов применяли непараметрический метод Вилкоксона. Для получения нормативных данных у взрослых и тестирования реагентов фирмы Dade Behring были обследованы все 129 беременных, включенных в исследование.

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов (критерий Вилкоксона — Манна — Уитни). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

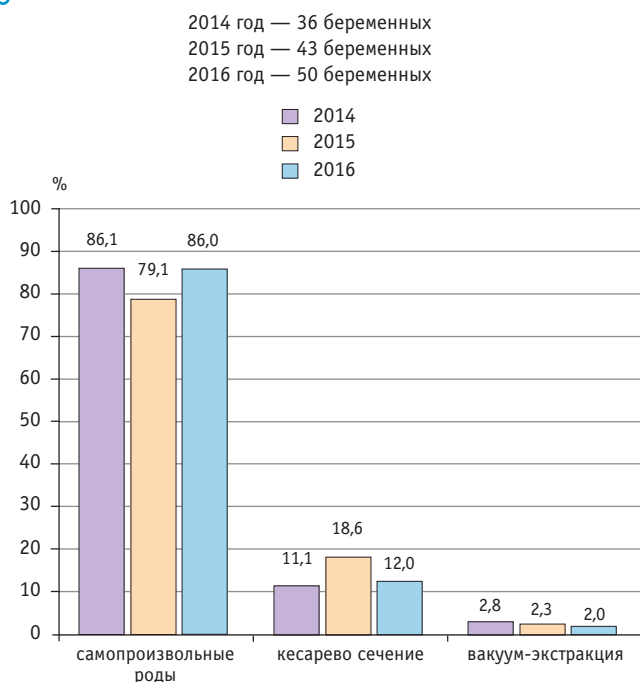
Анализ исходной противоэпилептической терапии пациенток показал, что в режиме монотерапии, определяемой как «золотой стандарт» лечения эпилепсии, препараты получали 74 женщины. Среди обследованных 3 пациентки самостоятельно отменили ПЭП, а одна снизила дозировку после установления факта беременности. Наиболее часто в режиме монотерапии использовались традиционные антиконвульсанты: вальпроевая кислота у 21 из 74 женщин (28,4%) и карбамазепин у 15 (20,3%) пациенток. Из современных антиконвульсантов у 36 (48,6%) наблюдавшихся применялся леветирацетам. В группе исследования ($n = 129$) 14 (10,8%) беременных получали вальпроаты в суточной дозировке 1000 мг и более в режиме монотерапии или в комбинации с другими антиконвульсантами на этапе зачатия. Анализ собственных данных свидетельствует, что учащение приступов происходило у каждой четвертой беременной, чаще во II и III триместрах (26,3% и 22,5% соответственно), что потребовало введения дополнительного ПЭП у 9 беременных (7,0%).

У 58 (45,0%) обследованных нами пациенток роды были первыми, первородящих старше 30 лет было 12 (9,3%). Наиболее частыми причинами госпитализации являлись фетоплацентарная недостаточность ($n = 17$; 13,2%) и угроза прерывания беременности в различные сроки гестации ($n = 36$; 27,9%), однако в 11 из 36 наблюдений (30,6%) беременные госпитализировались в стационар с формулировкой «угроза прерывания беременности» после развития судорожного приступа. Отеки, обусловленные беременностью, развились у 38 (29,5%) женщин. У 2 пациенток (1,6%) беременность осложнилась умеренной преэклампсией.

Результаты собственных исследований свидетельствуют, что срочные самопроизвольные роды произошли у 108 пациенток (83,7%), в том числе в одном наблюдении у беременной с двойней и в одном — у беременной с рубцом на матке после кесарева сечения по поводу эпилепсии. Вакуум-экстракция плода произведена у 3 (2,3%) женщин. Кесарево сечение выполнено 18 (14,0%) пациенткам, из них лишь у 3 женщин эпилепсия явилась основным показанием к оперативному родоразрешению. Судорожных приступов во время родов зарегистрировано не было. Данные о методах родоразрешения беременных с эпилепсией в условиях МОНИИАГ за 2014–2016 гг. представлены на рисунке.

Анализ данных о методах обезболивания рожениц с эпилепсией в условиях МОНИИАГ свидетельствует о почти 100%-ном применении спинальной анестезии при абдоминальном родоразрешении. В 73 из 108 случаев самопроизвольных родов (67,6%) применялось медикаментозное обезболивание. Роды под длительной перидуральной анальгезией (ДПА) были проведены у 7 (6,5%) родоразрешенных пациенток, комбинированная анальгезия (ДПА

Рис. Методы родоразрешения беременных с эпилепсией в 2014–2016 гг. в условиях Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, %



в сочетании с наркотическими анальгетиками) использовалась у 27 (25,0%) рожениц.

За период с 2014 по 2016 г. были рождены 2 ребенка с врожденными пороками развития (ВПР): в одном наблюдении отмечена аномалия развития наружных половых органов (при лечении беременной вальпроевой кислотой 1500 мг/сут и леветирацетамом 1000 мг/сут), в другом — *spina bifida* (при терапии карбамазепином 800 мг/сут и фенобарбиталом 100 мг/сут).

Изучение клинического состояния новорожденных показало, что дети родились с весом от 2100 до 4250 г. Задержка внутриутробного роста I–II степени была отмечена у 26 из 130 (20,0%) детей. В удовлетворительном состоянии (с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7 баллов и более) родились 97,7% детей, в состоянии асфиксии средней степени тяжести (с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 5–6 баллов) — трое (2,3%) детей. На пятой минуте оценка

состояния по шкале Апгар у всех новорожденных составила 8 и 9 баллов.

У всех родильниц было неосложненное течение послеродового периода, они выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Грудное вскармливание проводилось в 98,4% наблюдений (у 127 из 129 женщин), 2 родильницы с сохранявшимися судорожными приступами с применением политерапии подавили лактацию по собственному желанию.

Работы, посвященные изучению возможной связи между приемом ПЭП матерями во время беременности и геморрагическими осложнениями у новорожденных, появились в печати в 1970-е годы. В 2002 г. E. Kaaja и соавт. провели первое научно обоснованное исследование влияния ПЭП-ферментоиндукторов, принимаемых матерями во время беременности, на риск геморрагических осложнений у новорожденных [7]. Анализ выявил, что случаи геморрагий связаны с рождением на сроках менее 32 недель гестации либо со злоупотреблением матери алкоголем, но не с использованием ПЭП. В 2004 г. S. Choulika и соавт. исследовали целесообразность назначения витамина К в качестве дородовой профилактики беременным, получающим антиконвульсанты [8]. Ретроспективно была рассмотрена медицинская документация 204 новорожденных, матери которых во время беременности получали ПЭП; контрольную группу составили 77 новорожденных от матерей, не страдающих эпилепсией. Как в основной, так и в контрольной группе новорожденных геморрагических осложнений не наблюдалось. В 2009 г. Американская академия неврологии обновила свои рекомендации по ведению женщин, страдающих эпилепсией, во время беременности [9]. В работе C. L. Harden проведен сравнительный анализ работ, опубликованных в 1985–2007 гг. и посвященных риску геморрагических осложнений у новорожденных от матерей, страдающих эпилепсией и принимающих ПЭП [10]. Автором сделан вывод об отсутствии достоверной связи риска неонатальных геморрагий с приемом ПЭП и вынесено заключение о том, что в настоящее время нет достаточных данных, в соответствии с которыми можно подтвердить либо опровергнуть необходимость назначения витамина К во время беременности женщинам, принимающим ПЭП, с целью предотвращения геморрагических осложнений у новорожденных.

Результаты проведенного нами анализа показателей плазменно-коагуляционной системы гемостаза у новорожденных и их матерей представлены в таблице.

Таблица

Показатели плазменно-коагуляционной системы гемостаза

Показатели	Новорожденные		Взрослые (n = 129)
	от матерей, получавших ПЭТ (n = 100)	от матерей, не получавших ПЭТ (n = 30)	
Протромбиновый индекс, %	78 (60–85)	70 (54–87)	95–105
АЧТВ, сек.	57,3 (43,4–76,5)	54,0 (44,8–70,0)	28,0–36,0
Антитромбин III, %	63,0 (42,9–77,1)	54,0 (41,0–70,0)	87,0–114,0
Гепарин, ед/мл	0,07 (0,05–0,08)	0,10 (0,06–0,10)	0,08–0,12
Анти-Ха-фактор, ЕД/мл	0,09 (0,07–0,10)*	0,10 (0,07–0,11)*	0,15–0,25
Фибриноген, г/л	1,77 (1,65–2,64)*	1,86 (1,52–2,45)*	2,0–3,0

* P < 0,05 в сравнении со взрослыми.

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПЭТ — противоэпилептическая терапия.

При анализе полученных данных установлено, что значения ПТИ у новорожденных первой и второй групп не различались и находились в пределах 54–87%, это ниже значений данного параметра у взрослых. АЧТВ в обеих группах новорожденных было почти в 2 раза больше, чем у взрослых. Отмечено достоверное снижение концентрации фибриногена у новорожденных в сравнении с таковой у взрослых ($p < 0,05$). Параметры коагулограммы ПТИ и АЧТВ, а также показатель фибриногена у новорожденных могут быть расценены как тенденция к гипокоагуляции.

Противосвертывающую систему оценивали по уровню антитромбина III, концентрации гепарина и активности анти-Ха-фактора. Различий между первой и второй группами новорожденных по уровню антитромбина III не установлено, однако значения этого показателя у детей были приблизительно на 20% ниже, чем у взрослых. Концентрация гепарина у взрослых и детей оказалась одинаковой. Вместе с тем активность анти-Ха-фактора не имела различий в исследуемой и контрольной группах детей, но у новорожденных была статистически значимо ниже, чем у взрослых ($p < 0,05$).

При сравнении показателей гемостаза новорожденных от матерей, которые получали антиконвульсанты, и от матерей, которые их не получали, статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, у детей антикоагулянтная система оказалась функционально адекватной показателям коагулограммы, опосредованно свидетельствующим о снижении уровня коагулянтов: сниженному уровню коагулянтов соответствовала сниженная активность антикоагулянтов. Система была сбалансирована и находилась в состоянии относительной нормы коагуляции независимо от приема матерью ферментиндуцирующих ПЭП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неврологи и эпилептологи должны проводить постоянную и планомерную работу среди женщин, больных эпилепсией, учитывая возможность материнства. Прежде всего с больными обсуждают вопросы контрацепции с учетом взаимовлияния противосудорожных и контрацептивных гормональных препаратов. Необходимо помнить: некоторые антиконвульсанты снижают эффективность контрацепции, что в 10% случаев может привести к нежелательной беременности. Беременность у женщин с эпилепсией должна планироваться, а для ее успешного вынашивания необходимо тесное сотрудничество невролога, акушера-гинеколога, генетика, самой пациентки и ее родственников [2, 4, 11]. Все беременные с активной эпилепсией подлежат лечению, основная цель медикаментозной терапии при эпилепсии — достижение ремиссии заболевания [1, 11].

Нельзя исключать и тот фактор, что во время беременности некоторые женщины могут уменьшить или отменить прием антиконвульсантов в порядке самолечения. По данным ряда авторов, тератогенный эффект вальпроатов прямо пропорционален дозе: при дозировке препаратов вальпроевой кислоты выше 1000 мг/сут риск тератогенности повышается в 3 раза и более [12].

Неконтролируемые генерализованные судорожные приступы представляют серьезную опасность для жизни и здоровья матери и плода. Фокальные эпилептические приступы считаются относительно безопасными для плода. В литературе имеются противоречивые данные о динамике судорожных приступов во время беременности [2, 13, 14]. Популяционные исследования показывают, что в 15–30%

наблюдений происходит учащение приступов, другие исследования со схожим дизайном свидетельствуют об обратном. Учащение приступов объясняется возрастанием объема распределения, более высокой почечной элиминацией ПЭП, измененной активностью печеночных ферментов, а также сниженным уровнем белка в плазме крови [15–18].

ВПР — одно из самых опасных осложнений беременности, которое выходит на первое место среди факторов, приводящих к детской инвалидности и летальным исходам у детей. Важным этапом в изучении этой проблемы стало создание в 90-х годах прошлого века национальных и международных регистров беременности по эпилепсии и ПЭП, которые позволили централизовать и систематизировать информацию о безопасности антиконвульсантной терапии. Крупнейшие из них: Европейский регистр антиэпилептических препаратов и беременности (англ. European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP), который охватывает 42 страны; Североамериканский регистр (англ. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry), регистры Великобритании, Австралии и др. [19, 20]. В настоящее время известно, что все ПЭП в большей или в меньшей степени обладают потенциальным тератогенным эффектом и могут вызывать ВПР: мальформации и микрономалии, — а также оказывать негативное влияние на постнатальное развитие когнитивных функций ребенка [21–24]. Частота встречаемости врожденных мальформаций в общей популяции составляет 2–3%. У детей, рожденных женщинами с эпилепсией на фоне приема ПЭП, этот риск возрастает до 4–9% и более [20]. Большинство исследователей отмечают дозозависимый тератогенный эффект ПЭП, а также указывают на то, что политерапия во время беременности сопряжена со значительно более высоким риском, чем монотерапия. Механизмы тератогенного воздействия ПЭП разнообразны и окончательно не изучены. Однако исследователи едины во мнении, что существенным звеном в реализации тератогенного эффекта антиконвульсантов является нарушение метаболизма фолатов, приводящее к дефициту фолиевой кислоты [15, 25].

Количество фолиевой кислоты, рекомендуемое для женщин с эпилепсией, до настоящего времени является предметом бурной дискуссии. В Российской Федерации пациенткам группы высокого риска рекомендован прием фолиевой кислоты в суточной дозе 4–5 мг. Дополнительно к проводимой терапии признается целесообразной диета с высоким содержанием фолатов в продуктах питания [12, 26].

Данные литературы о риске акушерских осложнений у женщин, страдающих эпилепсией, противоречивы. Результаты ретроспективного исследования I. Borthen и соавт. (2011) свидетельствуют о повышенном риске развития тяжелой преэклампсии, кровотечений на ранних сроках беременности и операции кесарева сечения с поправкой на возраст матери, уровень образования, состояние здоровья, курение и наличие ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) [27]. Диагностика и лечение акушерских осложнений проводятся по стандартным протоколам.

Учащение эпилептических приступов во время и после родов наблюдается в 5% случаев и обусловлено изменением дыхания, депривацией сна, болью и эмоциональным стрессом [2, 28]. Однако эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

Анализ исследований И. Е. Поверенновой показал, что роды через естественные родовые пути произошли в 34,4% наблюдений, в остальных случаях проводилось плановое

кесарево сечение. Во время родов эпилептических приступов у пациенток не возникло [5, 28].

По данным Д. В. Дмитренко и соавт. [29], случаи абдоминального родоразрешения в связи с эпилепсией в 2011 г. составили 21% от всех операций кесарева сечения, обусловленных экстрагенитальными заболеваниями. В 43,2% наблюдений родоразрешение осуществилось через естественные родовые пути, в 50,0% — путем операции кесарева сечения, в том числе в связи с фоновым заболеванием у матери. В 6,8% случаев способ родоразрешения был неизвестен.

Методы обезболивания женщин с эпилепсией не отличаются от общепринятых, предпочтение отдается регионарным методам анальгезии. Ферментиндуцирующие антиконвульсанты увеличивают распад опиоидов, миорелаксантов и ингаляционных анестетиков, что, в свою очередь, влияет на дозу лекарственного средства и продукцию токсических метаболитов. Амидные местные анестетики в низкой концентрации обладают противосудорожным эффектом, а в высокой вызывают судорожные приступы. Активность неполяризующих миорелаксантов повышается при приеме ПЭП [19].

Послеродовой период для женщин, страдающих эпилепсией, уязвим в связи с изменением фармакокинетики ПЭП, нарушением качества и продолжительности ночного сна, проблемами грудного вскармливания и послеродовой депрессией, что приводит к учащению эпилептических

приступов. Женщины с эпилепсией, принимающие ПЭП, могут кормить грудью. Часть женщин отказываются от грудного вскармливания, опасаясь негативного влияния ПЭП на ребенка, однако к настоящему времени убедительно показано, что через грудное молоко ребенок получает меньшее количество ПЭП, чем через плаценту во время своего внутриутробного развития [30].

Организация режима сна и бодрствования, сохранение необходимой продолжительности ночного сна являются важными шагами для предотвращения эпилептических приступов [4, 29]. Уход за ребенком в ночное время, включая его кормление, могут осуществлять родственники пациентки. Кормление ребенка после родоразрешения матери рекомендуется осуществлять в положении лежа или сидя с целью профилактики травм младенца при возникновении эпилептических приступов в послеродовом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание эпилепсией не должно препятствовать женщине иметь полноценную семью. Решение о беременности пациентке надо принимать обдуманно, а вопросы планирования и ведения беременности, родоразрешения, а также дальнейшего наблюдения за женщиной и ребенком требуют индивидуального подхода с учетом всех медицинских, социальных и психологических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Карлов В. А., Власов П. Н., Краснополянский В. И., Петрухин В. А. *Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности: Методические указания № 2001/130. М., 2001. 15 с.* [Karlova V.A., Vlasov P.N., Krasnopol'skii V.I., Petrukhin V.A. *Terapevticheskaya taktika pri epilepsii vo vremya beremennosti: Metodicheskie ukazaniya № 2001/130. М., 2001. 15 s. (in Russian)*]
- Власов П. Н. *Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 4: 45–4.* [Vlasov P.N. *Beremennost' pri epilepsii, problemy i perspektivy. Epilepsiya i parokszimal'nye sostoyaniya. 2011; 4: 45–4. (in Russian)*]
- Карлов В. А., Адамьян Л. В., Жидкова И. А. *Эпилепсия и материнство. Новая аптека. 2009; 3: 89–93.* [Karlova V.A., Adamyan L.B., Zhidkova I.A. *Epilepsiya i materinstvo. Novaya apteka. 2009; 3: 89–93. (in Russian)*]
- Власов П. Н. *Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией. Лечащий врач. 2004.* URL: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531462/> (дата обращения — 01.11.2017). [Vlasov P.N. *Planirovanie i vedenie beremennosti u zhenshchin, stradayushchikh epilepsiei. Lechashchii vrach. 2004.* URL: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531462/> (data obrashcheniya — 01.11.2017). (in Russian)]
- Повереннова И. Е., Якунина А. В., Калинин В. А. *Оптимизация тактики ведения женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией. Мед. альманах. 2011; 14 (1): 180–3.* [Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A. *Optimizatsiya taktiki vedeniya zhenshchin detородного vozrasta, stradayushchikh epilepsiei. Med. al'manakh. 2011; 14(1): 180–3. (in Russian)*]
- Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 3 декабря 2007 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12058174/> (дата обращения — 01.11.2017). [Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii № 736 ot 3 dekabrya 2007 "Ob utverzhenii perechnya meditsinskikh pokazanii dlya iskusstvennogo preryvaniya beremennosti". URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12058174/> (data obrashcheniya — 01.11.2017). (in Russian)]
- Kaaja E., Kaaja R., Matila R., Hiilesmaa V. *Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology. 2002; 58(4): 549–53.*
- Choulika S., Grabowski E., Holmes L.B. *Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190(4): 882–3.*
- Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S., Hovinga C.A., Gidal B., Meador K.J. et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. *Management issues for women with epilepsy — focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009; 50(5): 1247–55.*
- Harden C.L. *Pregnancy and epilepsy. Semin. Neurol. 2007; 27(5): 453–9.*
- Yerby M. *Pregnancy and the mother with epilepsy. North Pacific Epilepsy Research. 2006.* URL: <https://neupsykey.com/pregnancy-and-the-mother-with-epilepsy/> (дата обращения — 01.11.2017).
- Барашнев Ю. И. *Эмбриофетопатии: патогенез, клиника, диагностика, профилактика. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2010; 55 (4): 6–12.* [Barashnev Yu.I. *Embriofetopatii: patogenez, klinika, diagnostika, profilaktika. Ros. vest. perinatologii i pediatrii. 2010; 55(4): 6–12. (in Russian)*]
- Battino D., Tomson T., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A. et al.; EURAP Study Group. *Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia. 2013; 54(9): 1621–7. DOI: 10.1111/epi.12302.*
- Richmond J.R., Krishnamoorthy P., Andermann E., Benjamin A. *Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190(2): 371–9.*
- Vajda F.J., Hitchcock A., Graham J., O'Brien T., Lander C., Eadie M. *Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. Epilepsia. 2008; 49(1): 172–6.*
- Reisinger T.L., Newman M., Loring D.W., Pennell P.B., Meador K.J. *Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. Epilepsy Behav. 2013; 29(1): 13–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026.*
- Nakken K.O., Lillestolen K.M., Tauboll E., Engelsen B., Brodtkorb E. *Epilepsy and pregnancy: drug use, seizure control, and complications. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2006; 126(19): 2507–10.*
- Pennell P.B. *Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology. 2003; 61(6; suppl. 2): S35–42.*
- Holmes L.B., Wyszynski D.F. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Epilepsia. 2004; 45(11): 1465.*

20. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology*. 2006; 66(3): 354–60.
21. Meador K. Anatomical and behavioral effects of in utero exposure to antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr*. 2005; 5(6): 212–6.
22. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A. et al.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10(7): 609–17. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
23. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9): 803–13. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5.
24. Adab N., Kini U., Vinten J., Ayres J., Baker G., Clayton-Smith J. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(11): 1575–83. DOI: 10.1136/jnnp.2003.029132.
25. Wilson R.D., Davies G., Désilets V., Reid G.J., Summers A., Wyatt P. et al.; Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2003; 25(11): 959–73.
26. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода. *Фарматека*. 2007; 1: 26–8. [Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. Printsipy profilaktiki razvitiya defektov nervnoi trubki ploda. *Farmateka*. 2007; 1: 26–8. (in Russian)]
27. Borthen I., Eide M.G., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*. 2011; 118(8): 956–65. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03004.x.
28. Повереннова И. Е., Якунина А. В., Калинин В. А., Кузнецова Т. В., Кордонская И. С. Результаты работы противоэпилептической службы на территории Самарской области. *Саратов. науч.-мед. журн*. 2012; 8 (2; Прил.: Нервные болезни): 505–9. [Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., Kuznetsova T.V., Kordonskaya I.S. Rezul'taty raboty protivoepilepticheskoi sluzhby na territorii Samarskoi oblasti. *Saratov. nauch.-med. zhurn*. 2012; 8 (2; Pril.: Nervnye bolezni): 505–9. (in Russian)]
29. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Егорова А. Т., Бочанова Е. Н., Веселова О. Ф., Кантимирова Е. А. и др. Эпилепсия и беременность: монография. М.: Медика; 2014. 142 с. [Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Egorova A.T., Vochanova E.N., Veselova O.F., Kantimirova E.A. i dr. *Epilepsiya i beremennost': monografiya*. М.: Медика; 2014. 142 с. (in Russian)]
30. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108(3): 776–89. [D](#)

Библиографическая ссылка:

Петрухин В. А., Рязанцева Е. В., Цивцивадзе Е. Б., Власов П. Н., Новикова С. В. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 22–27.

Citation format for this article:

Petrukhin V. A., Ryazantseva E. V., Tsivtsivadze E. B., Vlasov P. N., Novikova S. V. Management of Pregnancy and Childbirth in Women with Epilepsy. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 22–27.



Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата

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

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

Цель исследования: выявить общие закономерности формирования в ткани области, содержащей лекарственный препарат в концентрации, превышающей пороговую.

Дизайн: открытое аналитическое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Выполнено моделирование пространственно-временных градиентов концентрации лекарственных препаратов вблизи их источника (кровеносный сосуд или область инъекции). Для моделирования использован универсальный виртуальный фантом локальной области ткани. Результаты представлены в виде зависимостей размеров области диффузии с концентрацией, превышающей пороговое значение, от сочетания физико-химических параметров среды и плотности источников.

Результаты. Установлено, что вне зависимости от класса лекарственного препарата градиент диффундирующего вещества существенно снижается вблизи поверхности источника при условии, если отношение коэффициента диффузии к константе поглощения препарата тканью меньше квадрата среднего радиуса элементарного источника. Повышение плотности источников в фантоме будет приводить к увеличению области с повышенной концентрацией лекарственного средства. При этом превышение порогового уровня рассматриваемого вещества в упомянутой области в значительной степени зависит от фиксированного содержания лекарственного средства на поверхности источника.

Заключение. Для получения терапевтического эффекта от лекарственного средства в локальной области необходимо не только увеличивать дозу введения, но и применять химические соединения с оптимальным сочетанием диффузионных свойств.

Ключевые слова: диффузия метаболитов, лекарственные средства, пороговая доза.



Impact of Diffusion Parameters on Drug Thresholds in Tissues

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

Scientific and Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow

Study Objective: To determine the common rules of formation of an area in tissues where the drug concentration exceeds the threshold value.

Study Design: Open analytical comparative study.

Materials and Methods: Spatiotemporal gradients were modelled for drug concentration near its source (a blood vessel or an injection site). A universal virtual phantom of a local tissue area was used for modelling. The results are presented as the dependence of the diffusion area size with the concentration exceeding the threshold value, on the combination of physical and chemical parameters of the environment and source density.

Study Results: It has been found out that irrespective of the drug class, the diffusing material gradient significantly drops in the vicinity of the source surface provided that the ratio of the diffusion coefficient to the constant of drug absorption by tissue is less than the square of the mean radius of an elementary source. Growth in phantom source density will cause increase in the area with higher drug concentration. At the same time, increase in the threshold value of the drug in the test area is greatly dependant on the constant drug concentration on the source surface.

Conclusion: In order to reach the therapeutic effect of a drug in a local area it is required not only to raise the dose, but also to use chemical compounds with the optimal combination of diffusive properties.

Keywords: metabolite diffusion, drugs, threshold dose.

При применении лекарственных препаратов особое внимание необходимо уделять эффективности и безопасности используемого средства. Баланс этих двух параметров формирует в фармакологии представление о пороговой дозе (или эффективном диапазоне). Минимальная пороговая величина характеризует содержание рассматриваемого химического соединения, при котором уже наблюдается терапевтический эффект, а при превышении максимальной дозы у пациента наблюдаются токсические явления. Чтобы обеспечить достижение в тканях эффективной дозы и ее поддержание в течение определенного временного периода, требуется подобрать наилучшие условия. Это особенно актуально в отношении психотропных лекарствен-

ных средств, для которых минимальное значение эффективной дозы не определено в достаточной степени [1, 2].

Для описания динамики изменения концентрации лекарственного средства в ткани необходимо использовать диффузионный подход. В качестве источников, как правило, выступают малые сосуды и средние капилляры. Ранее было показано, что симметричность геометрии элементарной бифуркации в значительной степени влияет на падение содержания метаболитов в прилегающих тканях [3]. Данное обстоятельство может являться существенным фактором при формировании локального ишемического очага [4]. В то же время возникает вопрос: возможно ли сформулировать общие закономерности для градиента медиатора,

Бороновский Станислав Евгеньевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: ictrph@yandex.ru

Машковцева Елена Валерьевна — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: elenamash@gmail.com

Нарциссов Ярослав Рюрикович — к. ф.-м. н., доцент, заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов НУ НИИЦиМФ. 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24/14. E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

метаболита или ксенобиотика, возникающего вблизи сосуда, которые позволили бы предсказать превышение некоторого порогового значения концентрации в ткани. В данной работе предложен наглядный и простой способ оценки подобной ситуации на основании сопоставления физико-химических параметров.

Цель исследования: выявить общие закономерности формирования в ткани области, содержащей лекарственный препарат в концентрации, превышающей пороговую.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения общих зависимостей было использовано моделирование пространственно-временного распределения концентрации химического соединения в локальной области на примере универсального трехмерного фантома (рис. 1). В качестве математической постановки задачи применялась первая краевая задача для однородного уравнения диффузии с линейным стоком, решение которой для фантома биологического объекта было подробно описано ранее [5].

Предполагалось, что на поверхности источника (источников) наблюдается однородное распределение лекарственного средства, приводящее к некоторому постоянному значению — X_0 . Пороговое значение концентрации в области ткани обозначали как X_{th} . Область рассматриваемого биологического объекта (ρ_{th}), в которой концентрация лекарственного средства превышала пороговое значение, оценивали как отношение количества узлов трехмерной сетки (N_{th}) к общему числу узлов пространства диффузии (N_{λ}). Долю источников (ρ_{ω}) определяли как отношение узлов сетки, попадающих в область источников (N_{ω}), к общему числу узлов ($N_{total} = N_{\lambda} + N_{\omega}$). В качестве простейших параметров среды использовали коэффициент диффузии — D , коэффициент поглощения лекарственного средства тканью — k , а также радиус элементарного сферического источника — r_0 . Для наглядности выявления зако-

номерности применяли безразмерный параметр, предложенный ранее [5]:

$$\alpha = \sqrt{\frac{k}{D}} \times r_0.$$

На основе полученных объемных пространственно-временных градиентов концентрации лекарственного средства проводили расчет доли узлов сетки с превышением значения X_{th} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

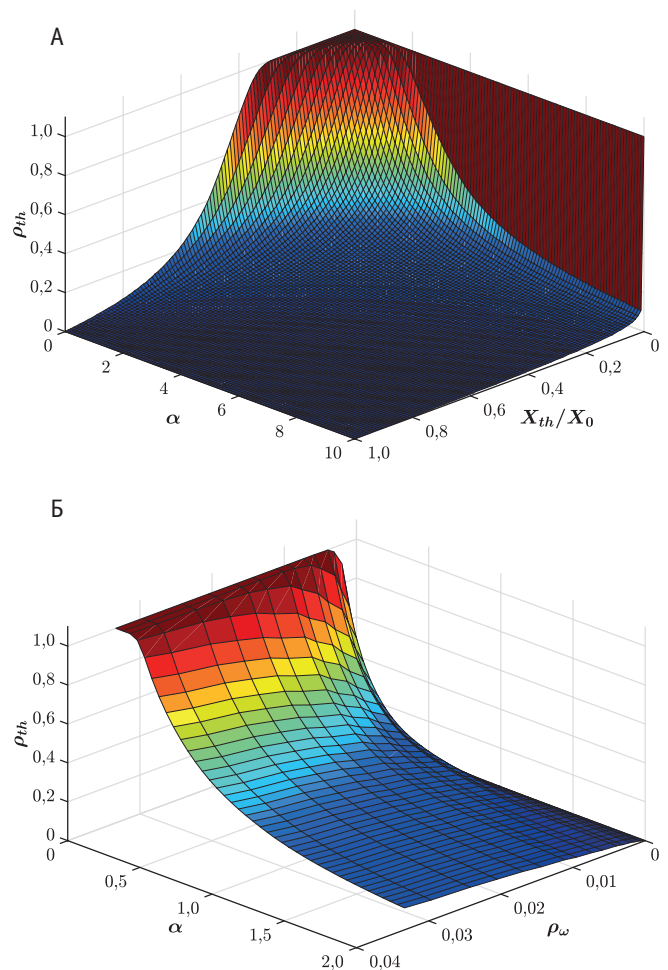
Зависимость доли узлов сетки пространства диффузии фантома, в которых концентрация лекарственного средства превышает некоторое пороговое значение, как функция от α , X_{th} и ρ_{ω} представлена на рисунке 2.

В выбранной постановке задачи в любой точке фантома концентрация лекарственного средства не может превысить значение X_0 . Данное обстоятельство не ограничивает общности рассуждений, но позволяет наглядно продемонстрировать, что при высокой способности вещества диффундировать и при низком его поглощении тканью (высокое значение D , низкое значение k — низкое

Рис. 1. Схематическое изображение универсального трехмерного виртуального фантома локальной области ткани. В качестве элементарного источника диффузии рассматривается сфера заданного радиуса — r_0 . Значения концентрации лекарственного средства оцениваются в узлах сетки из пространства диффузии. Сетка однородна и пересекает как пространство диффузии, так и область источника



Рис. 2. Зависимость доли узлов сетки пространства диффузии (ρ_{th}), в которых концентрация лекарственного средства превышает пороговое значение, от α и относительной пороговой концентрации (X_{th}/X_0) (А) и от α и доли пространства фантома, занимаемого источником (ρ_{ω}) (Б)



Экспериментальные значения коэффициентов диффузии и константы поглощения лекарственных средств в различных тканях

Название вещества	Тип среды	Коэффициент диффузии, $\times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$	Коэффициент поглощения, $\times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$	$\sqrt{\frac{k}{D}}$, см^{-1}	Источники
Ганцикловир	стекловидное тело	9,890	2,740	5,26	[6, 7]
Дексаметазона метасульфобензоат натрия	стекловидное тело	5,100	0,120	1,53	[6]
Доксорубин	печень	0,670	9,600	37,85	[8]
Доксорубин	опухоль печени	0,501	0,580	10,80	[8]
Хлорамфеникол	кора головного мозга	0,039	0,944	49,20	[9, 10]
Метронидазол	кора головного мозга	0,114	0,208	13,51	[9, 11]
Пиперациллин	кора головного мозга	0,121	0,250	14,37	[9]
Тирапазамин	слой опухолевых клеток	0,400	–	–	[12]
Аналог тирапазамина 1	слой опухолевых клеток	0,350	0,194	7,44	[12]
Аналог тирапазамина 2	слой опухолевых клеток	0,670	9,470	37,59	[12]
Вертепорфин	клетки опухоли	0,0088	0,361	64,05	[13, 14]

Примечание. D — коэффициент диффузии; k — коэффициент поглощения лекарственного средства тканью.

значение α) даже относительно высокая пороговая концентрация будет достигаться в большей части фантома. Если же среда существенным образом «противится» формированию градиента ($\alpha > 1$), то в большом количестве узлов будут достигаться только относительно невысокие концентрации. Чтобы добиться такого же эффекта, как и для легко диффундирующего соединения, необходимо существенно увеличить значение X_c .

Еще одним способом добиться расширения области с концентрацией выше пороговой является увеличение доли источника в фантоме, однако влияние данного параметра на представленность лекарственного средства в рассматриваемом образце в значительной степени уменьшается при возрастании α .

Полученные результаты указывают на существенное влияние масштаба диффузионного процесса на достижение более высокой концентрации. В частности, для препаратов с высоким $\sqrt{k/D}$ можно получить $\alpha < 1$ за счет выбора области биологической системы и соответствующего фантома с низкой долей источника ($\rho_{\text{ист}}$). Примеры некоторых лекарственных средств и соответствующих физико-химических параметров для различных тканей приведены в таблице. Из нее видно, что вне зависимости от типа соединения достаточно высокие относительные значения пороговых концентраций достигаются для систем вблизи артериол и венул (10–50 мкм).

Вопросы моделирования диффузии лекарственных препаратов в организме человека и животного являются важнейшим аспектом разработки лекарственных средств, и сегодня существует целый комплекс подходов к оценке выбора моделей в зависимости от вида лекарственной формы [15]. Представленный в работе подход позволяет дать

простую рекомендацию практикующим врачам: если лекарственные средства принадлежат к одному классу химических соединений (являются производными какого-то одного соединения), наилучшим выбором для поддержания порогового содержания в ткани пациента будет препарат с наименьшим поглощением. Данное утверждение в первую очередь относится к препаратам с длительным курсом приема.

На основании полученных в работе результатов можно наглядно объяснить особенности применения психотропных препаратов. По мере проведения курса лечения подобными лекарственными средствами в ткани мозга происходит активация различных (в том числе неспецифических) систем, окисляющих ксенобиотики [16]. При неизменных остальных физико-химических параметрах это приводит к росту поглощения и, как следствие, к увеличению α , что, в свою очередь, обуславливает уменьшение области ткани, содержащей лекарственное средство в концентрации выше порогового значения. Для компенсации подобного эффекта, как упоминалось выше, необходимо увеличивать X_c , а это означает повышение дозы лекарства, принимаемого пациентом. Данное заключение полностью подтверждается результатами клинических наблюдений, в частности у больных, получавших терапию трициклическими антидепрессантами [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в работе теоретический анализ показал, что для получения терапевтического эффекта от лекарственного средства в определенной локальной области необходимо не только увеличивать дозу введения, но и применять химические соединения с оптимальным сочетанием диффузионных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remington G., Agid O., Foussias G., Ferguson L., McDonald K., Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013; 225(3): 505–18. DOI: 10.1007/s00213-012-2922-7.

2. Kuroki T., Tanaka T. Threshold of application of antidepressant drugs for treatment of depressive disorder. *Seishin Shinkeigaku*

- Zasshi = *Psychiatria et neurologia Japonica*. 2015; 117(4): 269–76.
3. Нарциссов Я. Р., Бороновский С. Е., Машковцева Е. В. Влияние геометрии ветвления сосудов на уровень трофических нарушений при формировании очага ишемии. *Доктор.Ру. Неврология и Психиатрия*. 2015; 5 (106): 18–20. [Nartsissov Ya.R., Boronovskii S.E., Mashkovtseva E.V. Vliyaniye geometrii vetvleniya sosudov na uroven' troficheskikh narushenii pri formirovaniy ochaga ishemii. *Doctor.Ru. Nevrologiya i Psikiatriya*. 2015; 5(106): 18–20. (in Russian)]
 4. Nartsissov Y.R. Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion. *Biochem. Soc. Trans.* 2017; 45(5): 1097–103. DOI: 10.1042/BST20160418.
 5. Нарциссов Я. Р., Тюкина Е. С., Бороновский С. Е., Шешегова Е. В. Моделирование пространственно-временных распределений концентраций метаболитов в фантомах биологических объектов на примере пилльных оболочек головного мозга крыс. *Биофизика*. 2013; 58 (5): 887–96. [Nartsissov Ya.R., Tyukina E.S., Boronovskii S.E., Sheshhegova E.V. Modelirovaniye prostranstvenno-vremennykh raspredelenii kontsentratsii metabolitov v fantomakh biologicheskikh ob"ektov na primere pial'nykh obolochek golovnoy mozga krys. *Biofizika*. 2013; 58(5): 887–96. (in Russian)]
 6. Kakuji Tojo, Akiharu Isowaki. Pharmacokinetic model for in vivo/in vitro correlation of intravitreal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 52(1): 17–24.
 7. Caldés A., Colom H., Armendariz Y., Garrido M.J., Troconiz I.F., Gil-Vernet S. et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(11): 4816–24. DOI: 10.1128/AAC.00085-09.
 8. Weinberg B.D., Patel R.B., Exner A.A., Sidel G.M., Gao J. Modeling doxorubicin transport to improve intratumoral drug delivery to RF ablated tumors. *J. Control. Release*. 2007; 124(1–2): 11–9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.08.023.
 9. Meulemans A., Paycha F., Hannoun P., Vulpillat M. Measurement and clinical and pharmacokinetic implications of diffusion coefficients of antibiotics in tissues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33(8): 1286–90.
 10. Spika J.S., Davis D.J., Martin S.R., Beharry K., Rex J., Aranda J.V. Interaction between chloramphenicol and acetaminophen. *Arch. Dis. Child.* 1986; 61(11): 1121–4.
 11. Lau A. Pharmacokinetics of metronidazole in hospitalized patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24(12): 643–5.
 12. Pruijn F.B., Sturman J.R., Sarath Liyanage H.D., Hicks K.O., Hay M.P., Wilson W.R. Extravascular transport of drugs in tumor tissue: effect of lipophilicity on diffusion of tirapazamine analogues in multicellular layer cultures. *J. Med. Chem.* 2005; 48(4): 1079–87.
 13. Xiaodong Zhou, Brian W. Pogue, Bin Chen, Tayyaba Hasanb. Analysis of effective molecular diffusion rates for verteporfin in subcutaneous versus orthotopic prostatic tumors. *Photochem. Photobiol.* 2004; 79(4): 323–31.
 14. Houle J.M., Andrew Strong A. Clinical pharmacokinetics of verteporfin. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42(5): 547–57.
 15. Siepmann J., Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release*. 2012; 161(2): 351–62. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.006.
 16. Garcíá-Suástegui W.A., Ramos-Chávez L.A., Rubio-Osornio M., Calvillo-Velasco M., Atzin-Méndez J.A., Guevara J. et al. The role of CYP2E1 in the drug metabolism or bioactivation in the brain. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: article ID 4680732, 14 pages. DOI: 10.1155/2017/4680732.
 17. Brown W.A., Rosdolsky M. The clinical discovery of imipramine. *Am. J. Psychiatry.* 2015; 172(5): 426–9. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101336. ■

Библиографическая ссылка:

Нарциссов Я. Р., Машковцева Е. В., Бороновский С. Е. Влияние параметров диффузии на формирование в ткани области пороговых значений лекарственного препарата // *Доктор.Ру*. 2017. № 8 (137). С. 28–31.

Citation format for this article:

Nartsissov Ya. R., Mashkovtseva E. V., Boronovskiy S. E. Impact of Diffusion Parameters on Drug Thresholds in Tissues. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 28–31.



Нейробиологические и личностные факторы риска развития обсессивно-компульсивной симптоматики при эпилепсии

В. В. Калинин, Е. В. Железнова, А. А. Земляная, Л. В. Соколова, К. Ю. Субботин

Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России

Цель исследования: поиск возможных связей между личностными конструктами и обсессивно-компульсивным синдромом (ОКС) у больных эпилепсией с различными комбинациями стороны фокуса и моторной латерализации.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 103 пациента с разными формами эпилепсии. Диагноз ОКС был выставлен 19 больным. Тяжесть симптоматики навязчивостей и компульсий оценивали по опроснику Symptom Check List 90 (конструкт обсессий), личностную структуру преморбидного периода — по Мюнхенскому личностному тесту и Торонтской алекситимической шкале. В зависимости от сочетания руки и стороны фокуса эпилептической активности больных распределили на четыре группы, в каждой группе был проведен многоступенчатый регрессионный анализ.

Результаты. У больных эпилепсией с ОКС в преморбидном периоде выявлены менее выраженная экстраверсия и меньшая переносимость фрустрации при большей выраженности невротизма, эзотерических тенденций и шизоидии при сравнении с больными без ОКС. Алекситимия может быть фактором риска развития ОКС строго у больных с доминантной левой рукой, особенно у больных-левшей с правосторонним фокусом эпилептической активности, и, напротив, может оказывать защитное действие в отношении развития ОКС у больных-правшей с левосторонним фокусом.

Заключение. Личностные характеристики преморбидного периода у больных эпилепсией имеют значение для развития ОКС лишь в определенном сочетании со стороной фокуса и характером руки.

Ключевые слова: эпилепсия, обсессивно-компульсивное расстройство, преморбидные личностные характеристики, сторона фокуса, рука.



Neurobiological and Personality Risk Factors for the Development of Obsessive-Compulsive Symptoms in Epilepsy Patients

V. V. Kalinin, E. V. Zheleznova, A. A. Zemlyanaya, L. V. Sokolova, K. Yu. Subbotin

Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health

Study Objective: To search for possible interactions between personality constructs and obsessive-compulsive syndrome (OCS), in epilepsy patients with various combinations of seizure focus lateralization and motor lateralization.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: One hundred and three patients with various types of epilepsy were examined. OCS was diagnosed in 19 patients. The severity of obsessive and compulsive symptoms (a construct of obsessions) was assessed by Symptom Checklist 90 and premorbid personality traits were evaluated using the Munich Personality Test and Toronto Alexithymia Scale. The patients were divided into four groups by combinations of handedness and seizure focus lateralization. Multi-step regression analysis was conducted on the data collected from each group.

Study Results: In the premorbid phase, epilepsy patients with OCS presented with less extraversion and lower frustration tolerance, but more neuroticism, esoteric tendencies, and schizoid personality traits than patients without OCS. Alexithymia may be a risk factor for OCS only in left-handed patients, especially those with right-sided seizure focus. In right-handed patients with left-sided seizure focus, however, alexithymia may be protective against the development of OCS.

Conclusion: In epilepsy patients, premorbid personality traits are a prognostic factor for OCS only in cases of a certain combination of focus lateralization and handedness.

Keywords: epilepsy, obsessive-compulsive disorder, premorbid personality traits, focus lateralization, handedness.

Эпилепсия, являясь неврологическим заболеванием, сопряжена с развитием ряда психопатологических расстройств, которые осложняют ее течение и снижают качество жизни больных.

К таким расстройствам относятся аффективные и тревожные нарушения, встречающиеся не менее чем у 8–50% больных с парциальными формами эпилепсии [1–6]. В ис-

следовании G. I. Perini и соавт. показано, что риск развития аффективных и личностных нарушений при парциальных формах намного превышает таковой при юношеской миоклонической эпилепсии [1].

В то же время следует подчеркнуть, что вопрос о факторах риска развития коморбидных психопатологических расстройств при височной эпилепсии не получил пока одно-

Железнова Елена Валерьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: e_zheleznova@mail.ru

Земляная Анна Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru

Калинин Владимир Вениаминович — д. м. н., профессор, руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: doct.kalinin@mail.ru

(Окончание на с. 33.)

значного решения. Отмеченное в полной мере относится и к обсессивно-компульсивному синдрому (ОКС), который также является одним из осложнений парциальной эпилепсии [7].

По данным D. M. Veag и P. Fedio [8], сторона фокуса (СФ) при височной эпилепсии предопределяет характер психопатологической симптоматики в межприступном периоде: у больных с правосторонним фокусом преобладают симптомы тоски, возбуждения и навязчивостей, тогда как при левостороннем фокусе преобладают такие явления, как паранойяльные переживания, гнев и низкая самооценка. Однако в последующем эти результаты подвергались многократной критике, поскольку не были воспроизведены в исследованиях других авторов [9, 10].

Таким образом, самой по себе СФ невозможно объяснить происхождение некоторых психопатологических переживаний, и в частности явлений навязчивостей, во всех без исключения случаях при височной эпилепсии. Очевидно, что некоторые другие нейробиологические факторы и личностные характеристики также могут играть роль в развитии ОКС у пациентов с височной эпилепсией. Кроме того, остается неясным, имеет ли значение семиотика эпилептических приступов для формирования ОКС, хотя в XIX веке сообщалось, что навязчивости часто встречаются в семьях больных эпилепсией [11, 12].

Соответственно, данные о СФ эпилептической активности не всегда позволяют определить вероятность развития психопатологической симптоматики, в данном контексте могут быть значимы и другие факторы, такие как моторная латерализация (МЛ) и преморбидная структура личности.

В одном из наших исследований установлено, что личностный конструкт алекситимии оказывает выраженное влияние на развитие депрессии по данным опросника Symptom Check List 90 (SCL-90), при этом максимальные значения депрессии отмечались в случаях сочетания алекситимии с доминантной левой рукой и алекситимии с правосторонним фокусом эпилептической активности [13]. Следует отметить, что алекситимия представляет собой лишь один из векторов личностной многовекторной структуры преморбидного периода и другие личностные конструкты также могут иметь значение для развития психопатологической симптоматики у больных височной эпилепсией. Возможное взаимодействие между личностными характеристиками, нейробиологическими показателями и ОКС при эпилепсии до настоящего времени не привлекало должного внимания и, по существу, не исследовалось.

Личностные характеристики преморбидного периода в аспекте риска развития психопатологических расстройств достаточно подробно изучались во многих исследованиях. Преимущественное внимание уделялось роли преморбидного периода при аффективной патологии, шизофрении и органической патологии, и однозначных результатов получено не было.

Так, H. Tellenbach предложил концепцию «меланхолического типа» (МТ), который и сегодня рассматривается как преморбидная констелляция характеристик, специфических для развития униполярной рекуррентной депрессии [14–16]. Подобный подход широко использовался в Германии и Японии, но полученные при этом данные носят неоднозначный и порой

противоречивый характер. Если одни авторы согласны с тем, что МТ имеет существенное значение для развития рекуррентной депрессии [14–17], то другие более осторожно отмечают, что только от 30% до 70% больных униполярной депрессией имеют преморбидный период в форме МТ [18, 19].

Так, в исследовании T. Furukawa и соавт., выполненном с применением специальных шкал для оценки МТ, у 140 психически больных не было обнаружено статистически значимых различий с контрольной группой по выраженности МТ, хотя у пациентов с рекуррентной депрессией наблюдалась более низкая выраженность МТ, чем в контроле [19]. К сожалению, аналогичное исследование не было выполнено среди больных эпилепсией, вопрос о том, имеет ли МТ в структуре преморбидного периода значение для развития психопатологической симптоматики, остается открытым.

В настоящее время полагают, что для развития психических расстройств значимы несколько личностных векторов, в этой связи разработаны специальные формализованные тесты для оценки структуры личности преморбидного периода. Примером такого теста является так называемый Мюнхенский личностный тест (МЛТ, англ. Munich Personality Test) [20], описание которого представлено далее в разделе «Материалы и методы».

Хотя подобный многомерный подход широко использовался в психиатрии, данные о его применении у больных эпилепсией практически отсутствуют. С учетом того что такие нейробиологические характеристики, как СФ и МЛ, имеют значение для развития коморбидной психопатологической симптоматики при эпилепсии [13], правомерно предположить, что личностные характеристики преморбидного периода у больных височной эпилепсией могут участвовать в развитии психопатологической симптоматики, в том числе ОКС, при условии их взаимодействия с названными нейробиологическими параметрами.

Целью исследования стал поиск возможных связей между личностными конструктами и ОКС у больных эпилепсией с различными нейробиологическими параметрами, т. е. с разными комбинациями СФ и МЛ.

Основная гипотеза состояла в предположении, что различные комбинации СФ и МЛ могут представлять нейробиологический базис, обуславливающий взаимосвязи между личностными конструктами с одной стороны и симптоматикой ОКС с другой, у больных височной эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с участием 103 больных эпилепсией — 33 мужчин и 70 женщин. У 40 из них была диагностирована симптоматическая эпилепсия, у 54 — криптогенная эпилепсия, у 9 больных — идиопатическая височная эпилепсия.

Локализацию и латерализацию фокуса эпилептической активности определяли строго с помощью ЭЭГ-исследования. При этом левосторонний фокус был установлен у 48 больных (12 мужчин и 36 женщин), правосторонний — у 55 (22 мужчин и 33 женщин).

Все больные проходили исследование у психиатра с целью постановки психиатрического диагноза согласно

Соколова Людмила Васильевна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: krilo_221160@mail.ru

Субботин Кирилл Юрьевич — младший научный сотрудник отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: katatonik@list.ru (Окончание. Начало см. на с. 32.)

рекомендациям МКБ-10. В соответствии с критериями этой классификации диагноз обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) был выставлен 19 больным эпилепсией.

Для оценки психического статуса больных использовали опросник SCL-90, разработанный L. R. Derogatis и соавт. [21, 22]. Опросник содержит 90 вопросов по характеристикам психического статуса, ответы даются самими больными в баллах от 0 до 4. На основании полученных ответов формируются конструкты-синдромы, которые включают соматизацию, ОКС, межличностную чувствительность, депрессию, тревогу, враждебность, фобическую тревогу, параноидные идеи и психотические переживания.

Тяжесть симптоматики навязчивостей и компульсий определяли по опроснику SCL-90 (конструкт обсессий), заполнявшемуся врачом-психиатром. Средние значения обсессивно-компульсивного конструкта при наличии ОКР составили $20,16 \pm 4,13$ балла, тогда как у больных без ОКР — $6,31 \pm 3,72$ балла.

Личностную структуру преморбидного периода оценивали с применением МЛТ [20]. Тест был разработан D. von Zerssen и соавт. в 1988 г. и представляет собой опросник, на вопросы которого отвечают сами больные. Он включает 51 вопрос, отражающий различные личностные векторы. Ответы больных преобразуются в шесть конструктов, характеризующих соответствующие личностные особенности: «экстраверсия», «невротизм», «ригидность», «переносимость фрустрации», «тенденции к изоляции» и «эзотерические тенденции». Два последних конструкта объединяют, и таким образом формируется конструкт «шизоидия». Две контрольные шкалы МЛТ («Ориентация на социальные нормы» и «Мотивация») в окончательный анализ не включались.

Указанные конструкты МЛТ были получены на основе классических данных о личностных характеристиках больных. Так, «экстраверсия» и «невротизм» разрабатывались на базе данных Н. J. Eysenck и S. B. G. Eysenck [23]. Конструкт «ригидность» является фактическим аналогом конструкта МТ, разработанного Н. Tellenbach [14–17], «тенденции к изоляции» и «эзотерические тенденции» основаны на классическом исследовании E. Kretschmer о взаимосвязях между конституцией и личностью [24]. «Переносимость фрустрации» указывает на стратегию борьбы со стрессовыми ситуациями [18].

Наряду с МЛТ для определения выраженности алекситимии в структуре личности применяли Торонтскую алекситимическую шкалу, состоящую из 26 пунктов (англ. Toronto Alexithymia Scale, TAS-26) [25, 26]. Каждый пункт в этой шкале может быть оценен в диапазоне от 1 до 5 баллов,

общая выраженность алекситимии — от 26 до 130 баллов. Больные, суммарная оценка по TAS-26 у которых превышала 74 балла, относились к лицам с алекситимией. Средняя оценка по TAS-26 в группе неалекситимиков ($n = 78$) составила $58,5 \pm 11,5$ балла, в группе алекситимиков ($n = 22$) — $80,0 \pm 4,8$ балла.

Определение руки проводили с помощью шкалы M. Annett [27]. При глобальной оценке по этой шкале менее 5 баллов больные расценивались как левши, при оценке более 5 баллов — как правши. Среди больных было 73 человека с доминантной правой рукой (средняя оценка по шкале Annett — $19,2 \pm 6,0$) и 31 — с доминантной левой рукой (средняя оценка по шкале Annett — $-11,2 \pm 10,9$).

В целях анализа больные были разделены на четыре группы в зависимости от сочетания СФ и моторной асимметрии. При этом в группу с левосторонним фокусом и левой ведущей рукой были включены 13 больных, с левосторонним фокусом и правой ведущей рукой — 33, с правосторонним фокусом и левой ведущей рукой — 17 и с правосторонним фокусом и правой ведущей рукой — 36 больных.

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе проводили сравнение частоты припадков различной семиотики у больных с наличием и отсутствием ОКС. На втором сравнивали средние значения выраженности личностных характеристик, включавших конструкты МЛТ и алекситимии, у больных с ОКС и без него.

На завершающем этапе к каждой из четырех созданных групп больных с различными комбинациями СФ и руки применяли уравнение ступенчатой множественной регрессии, где в качестве зависимой переменной выступала выраженность ОКС по SCL-90, а независимыми переменными были конструкты МЛТ и алекситимии. О силе связи между личностными конструктами и ОКС судили по величине дисперсии в каждой выделенной группе.

Все полученные данные подвергали статистическому анализу с помощью программы «Статистика» (10-я версия) Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные итоги исследования представлены в *таблицах 1–3*.

При сравнении средних частот приступов разной семиотики у больных с ОКС и без него статистически значимых различий установлено не было (см. *табл. 1*). Таким образом, согласно полученным данным, семиотика приступов не предопределяет развитие ОКС при эпилепсии.

Статистически значимой связи между СФ и ОКС также выявлено не было ($\chi^2 = 2,25$; $p = 0,13$), что указывало

Таблица 1

Средняя частота приступов (число в год) у больных эпилепсией с обсессивно-компульсивным синдромом и без него

Тип приступов	Больные с ОКС (n = 19)	Больные без ОКС (n = 84)	Статистическая значимость различий
Первичные ГТКП	$0,05 \pm 0,23$	$0,27 \pm 0,76$	н. з.
Простые парциальные	$25,68 \pm 69,48$	$49,23 \pm 136,30$	н. з.
Сенсорные простые парциальные	$5,21 \pm 10,11$	$37,58 \pm 120,67$	н. з.
Моторные простые парциальные	$20,68 \pm 70,30$	$14,10 \pm 74,63$	н. з.
Сложные парциальные	$31,47 \pm 71,44$	$21,36 \pm 57,71$	н. з.
Вторичные ГТКП	$6,89 \pm 13,69$	$7,20 \pm 12,57$	н. з.

Примечание. ГТКП — генерализованные тонико-клонические приступы; ОКС — обсессивно-компульсивный синдром.

на отсутствие влияния латерализации фокуса на развитие ОКС при эпилепсии.

Личностная структура преморбидного периода, напротив, имела значение для развития ОКС (см. табл. 2). При этом больные с ОКС, в сравнении с больными без него, в целом характеризовались, с одной стороны, меньшей выраженностью экстраверсии и меньшей переносимостью фрустрации (в обоих случаях $p < 0,01$), а с другой — большей выраженностью невротизма ($p < 0,001$), эзотерических тенденций и шизоидии (в обоих случаях $p < 0,05$). Статистически значимых различий между группами по показателям алекситимии, ригидности и тенденций к изоляции не установлено.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что для развития ОКС при эпилепсии имеет значение взаимодействие различных личностных факторов. С целью их выявления был проведен многоступенчатый регрессионный анализ в каждой из четырех групп, выделенных в зависимости от сочетания СФ и руки.

Как следует из таблицы 3, в окончательной прогнозируемой оценке ОКС играют роль несколько личностных конструктов. В большинстве случаев они охватывают характеристики алекситимии, экстраверсии и невротизма. Существенно, что алекситимия была включена в уравнение регрессии с положительной нагрузкой в группе левшей

Таблица 2

Средние значения конструктов Мюнхенского личностного теста и алекситимии у больных эпилепсией с обсессивно-компульсивным синдромом и без него

Личностный конструкт	Больные с ОКС (n = 19)	Больные без ОКС (n = 84)	Статистическая значимость различий
Экстраверсия (МЛТ)	11,74 ± 5,61	16,38 ± 5,64	p = 0,0016
Невротизм (МЛТ)	18,26 ± 3,69	12,37 ± 5,44	p = 0,000012
Переносимость фрустрации (МЛТ)	5,58 ± 2,85	8,19 ± 3,98	p = 0,0081
Ригидность (МЛТ)	12,53 ± 3,91	13,00 ± 4,56	н. з.
Тенденции к изоляции (МЛТ)	5,37 ± 2,65	4,67 ± 2,50	н. з.
Эзотерические тенденции (МЛТ)	3,37 ± 2,29	2,27 ± 2,08	p = 0,044
Шизоидия (МЛТ)	8,89 ± 3,59	6,93 ± 3,72	p = 0,039
Алекситимия (TAS-26)	68,94 ± 13,69	62,35 ± 13,66	н. з.

Примечание. МЛТ — Мюнхенский личностный тест; ОКС — обсессивно-компульсивный синдром; TAS-26 — Toronto Alexithymia Scale (Торонтская алекситимическая шкала).

Таблица 3

Многоступенчатый регрессионный анализ для обсессивно-компульсивного синдрома как зависимой переменной в группах больных эпилепсией

Группа	Алекситимия	Экстраверсия	Невротизм	Переносимость фрустрации	Ригидность	Тенденции к изоляции	Эзотерические тенденции	Шизоидия	R ²
Все больные (n = 99)	—	-0,24	0,48	—	—	—	—	—	0,49
Правши (n = 69)	—	-0,25	0,55	—	—	-0,25	—	—	0,56
Левши (n = 30)	0,51	—	—	—	—	—	—	—	0,50
ПФ (n = 53)	—	-0,23	0,62	—	—	-0,35	—	—	0,69
ЛФ (n = 46)	—	—	—	—	—	—	—	—	0,35
ПРПФ (n = 36)	—	-0,35	0,67	—	—	-0,27	—	—	0,74
ПРЛФ (n = 33)	-0,41	—	0,41	-0,37	—	—	—	—	0,51
ЛРПФ (n = 17)	0,53	—	0,38	—	—	—	—	—	0,60
ЛРЛФ (n = 13)	0,145	-0,64	—	—	0,168	0,983	0,79	-0,92	0,78

Примечания.

1. ЛРЛФ — леворукость с левосторонним фокусом; ЛРПФ — леворукость с правосторонним фокусом; ЛФ — левосторонний фокус; ПРЛФ — праворукость с левосторонним фокусом; ПРПФ — праворукость с правосторонним фокусом; ПФ — правосторонний фокус; R² — доля объясненной дисперсии.

2. Статистически значимые коэффициенты регрессии отмечены полужирным шрифтом.

в целом и в группе левшей с правосторонним фокусом, причем во втором случае коэффициент регрессии был больше. Это означает, что алекситимия является фактором риска развития ОКС при эпилепсии у больных с левой доминантной рукой, и особенно у левшей с правосторонним фокусом эпилептической активности.

С другой стороны, алекситимия была включена в уравнение регрессии с отрицательной нагрузкой в группе больных-правшей с левосторонним фокусом. Из этого следует, что у данной категории больных алекситимия снижает итоговую выраженность ОКС и, таким образом, оказывает протективное действие в отношении его развития.

Примечательно, что экстраверсия и невротизм включались в уравнение регрессии в одних группах больных (см. табл. 3). При этом экстраверсия постоянно имела отрицательную весовую нагрузку — как в общей группе больных, так и у лиц с правосторонним фокусом, больных-правшей и больных с комбинацией этих признаков. Данный факт указывает на то, что, в противоположность интроверсии, экстраверсия оказывает протективное действие в отношении развития ОКС, причем, по результатам регрессионного анализа, это особенно проявляется у больных-правшей с правосторонним фокусом.

Невротизм же был включен в уравнение регрессии с положительной весовой нагрузкой и тем самым предопределял развитие ОКС у тех же категорий больных. Это свидетельствует о том, что экстраверсия и невротизм оказывают противоположное влияние на развитие ОКС и невротизм при этом является фактором риска.

На заключительном этапе было проведено сравнение величин совместной дисперсии между личностными векторами и ОКС у разных категорий больных (см. табл. 3). Максимальные значения дисперсий наблюдались у больных с правосторонним фокусом, особенно у правшей с правосторонним фокусом ($R^2 = 0,74$), и у левшей с левосторонним фокусом ($R^2 = 0,78$). Однако значение максимальной дисперсии у последней категории больных не следует переоценивать, поскольку у левшей с левосторонним фокусом не было установлено статистически значимых нагрузок (коэффициентов) ни для одной личностной характеристики.

Минимальные значения совместной дисперсии были получены в общей группе больных, где СФ и факторы руконости не принимались в расчет ($R^2 = 0,49$), и в сборной группе больных с левосторонним фокусом без учета МЛ ($R^2 = 0,35$). При этом в сборной группе лиц с левосторонним фокусом также не было отмечено статистически значимых коэффициентов (нагрузок) ни для одного личностного конструкта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой одну из немногих работ, где личностные характеристики преморбидного периода у больных эпилепсией изучались как факторы риска дальнейшего развития ОКС. Немаловажно, что изучение личностных характеристик происходило не изолированно, а в сочетании с определенными комбинациями латерализации фокуса эпилептической активности и моторной асимметрии.

Ранее нами была выполнена аналогичная работа по изучению роли преморбидных личностных конструктов в развитии депрессивных и тревожных расстройств у больных височной эпилепсией [28].

Основным недостатком данного исследования является малый размер выборки больных-левшей в комбинации как

с левосторонним, так и с правосторонним фокусом. Это не позволило безоговорочно раскрыть статистически значимые связи и различия в сравниваемых группах. Тем не менее полученные результаты показали, что, основываясь на так называемых преморбидных характеристиках больных, субъективно оцениваемых самими пациентами, вполне возможно предсказать развитие ОКС у лиц с височной эпилепсией.

Немаловажно, что квалификация и выявление симптоматики ОКС выполнялись врачами-психиатрами, которые не знали личностных особенностей больных в преморбидном периоде. Такой подход был использован для того, чтобы избежать какого-либо предубеждения в оценке преморбидного периода.

Работу можно критиковать и за то, что использованные в ней личностные конструкты отражали не преморбидную структуру личности, а изменения личности, возникшие у больных эпилепсией в течение болезни. Однако подобный подход широко применялся в ряде зарубежных исследований у разных контингентов больных, включая лиц с органической патологией мозга, и авторы этих исследований однозначно подчеркивали, что конструкты МЛТ позволяют оценивать именно преморбидную структуру личности, а не изменения личности вследствие патологического процесса [15–18].

Более того, изменения личности у больных височной эпилепсией, как правило, включают другие особенности, а именно вязкость и обстоятельность, которые не включены ни в один из конструктов МЛТ. Таким образом, МЛТ не отражает структуру эпилептической личности; хотя конструкт «кригидность» и имеет некоторое сходство с особенностями личности при эпилепсии, он не является идентичным им.

Результаты исследования показали, что ни тип приступов, ни СФ, оцениваемая вне связи с личностными характеристиками, не имеют значения для развития ОКС. Но если использовать личностные характеристики в определенном взаимодействии с нейробиологическими параметрами, то предсказание развития ОКС становится возможным.

По полученным данным, преморбидные личностные характеристики оказывают неоднозначное и многофакторное влияние на развитие ОКС. Так, симптоматика навязчивостей при височной эпилепсии может возникнуть у лиц со столь разными личностными особенностями, как алекситимия, низкая выраженность экстраверсии (интроверсия), невротизм и эзотерические тенденции. Вместе с тем эти преморбидные личностные особенности играют роль в развитии ОКС лишь при условии их особого сочетания с нейробиологическими параметрами, такими как латерализация фокуса и моторная асимметрия, и их комбинациями. Особое взаимодействие между отдельными личностными паттернами и определенными нейробиологическими параметрами реально существует и является доказанным фактором риска.

Алекситимия может быть фактором риска развития ОКС строго у больных с доминантной левой рукой, особенно у больных-левшей с правосторонним фокусом, и, напротив, может оказывать защитное действие в отношении развития ОКС у больных-правшей с левосторонним фокусом эпилептической активности. Таким образом, роль алекситимии в развитии ОКС может иметь диаметрально противоположную направленность и зависит от взаимодействия руконости и СФ.

Невротизм и экстраверсия проявили себя как факторы риска развития ОКС у больных-правшей с правосторонним фокусом, хотя невротизм был фактором риска и для больных-правшей с левосторонним фокусом эпилептической

активности. Очевидно, что при сочетании с невротизмом фактор праворукости более важен для развития ОКС, чем СФ. Из этого следует, что невротизм как личностный конструкт максимально выражен у правой, а не у не левой, т. е. является прерогативой лиц с нормальной МЛ.

Полученные результаты подтверждают наши более ранние данные, согласно которым алекситимические и невротические характеристики указывают на противоположные, практически исключающие друг друга структуры личности [29]. В этом контексте развитие ОКС с внешне одинаковой симптоматикой у больных височной эпилепсией, характеризующихся взаимоисключающими личностными конструктами в преморбидном периоде, выглядит противоречивым и труднообъяснимым. К сожалению, для разрешения этого противоречия можно использовать лишь спекулятивные допущения.

ОКС, аффективные и тревожные расстройства представляют собой формы адаптивного поведения в ответ на внешнюю и внутреннюю угрозу, появившиеся в ходе эволюции животных и *Homo sapiens*. Они необходимы для индивидов,

наделенных разными нейробиологическими механизмами, включающими МЛ и СФ при височной эпилепсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из данных, полученных в настоящем исследовании и нашей более ранней работе [28], следует вывод, что преморбидный личностный профиль больных эпилепсией с коморбидными аффективными, тревожными расстройствами и обсессивно-компульсивным синдромом (ОКС) однотипен. Он включает высокую выраженность невротизма, низкий уровень экстраверсии (высокий уровень интроверсии) у больных-правшей с правосторонним фокусом эпилептической активности. Высокий уровень алекситимии также является необходимым условием для развития ОКС, депрессии и тревожных расстройств у лиц с аномальной моторной латерализацией. Очевидно, что сочетание невротизма с низким уровнем экстраверсии, с одной стороны, и наличие алекситимии, с другой стороны, могут способствовать развитию однотипной психопатологической симптоматики у лиц с различной нейробиологической предрасположенностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perini G.I., Tosin C., Carraro C., Bernasconi G., Canevini M.P., Canger R. et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 61(6): 601–5.
2. Hermann B.P., Seidenberg M., Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000; 41(Suppl. 2): S31–41.
3. Mendez M.F., Cummings J.L., Benson D.F. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch. Neurology*. 1986; 43(8): 766–70.
4. Mendez M.F., Taylor J.L., Doss R.C., Salguero P. Depression in secondary epilepsy: relation to lesion laterality. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57(2): 232–3.
5. Kanner A.M., Nieto J.C. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology*. 1999; 53(Suppl. 2): S26–32.
6. Kanner A. *Depression in neurological disorders*. Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd; 2005. 161 p.
7. Monaco F., Cavanna A., Magli E., Barbagli D., Collimedaglia L., Cantello R. et al. Obsessional, obsessive-compulsive disorder, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 7(3): 491–6.
8. Bear D.M., Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol*. 1977; 34(8): 454–67.
9. Rodin E., Schmaltz S. The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1984; 34(5): 591–6.
10. Gupta A.K., Ettinger A.B., Weisbrot D.M. Psychiatric comorbidity in epilepsy. In: Ettinger A.B., Devinsky O., eds. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Butterworth-Heinemann, Boston; 2002: 343–87.
11. Tuke D.H. Imperative ideas. *Brain*. 1894; 17: 179–97.
12. Berrios G.E. *The history of mental symptoms. Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge University Press; 2002. 565 p.
13. Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Krylov O.E., Zheleznova E.V. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(3): 389–94. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.12.028.
14. Tellenbach H. *Melancholie. Problemgeschichte, Endogenität, Typologie, Pathogenese, Klinik*. 3 Auflage, Springer, Berlin; 1971.
15. Zerssen D. von. *Objektivierende Untersuchungen zur prämorbidem Persönlichkeit endogenen Depressiver (Methodik und vorläufig Ergebnisse)*. In: Hippus H., Selbach H., eds. *Das depressive Syndrom. Urban und Schwarzenberg, München*; 1969: 183–205.

16. Zerssen D. von. *Personality and affective disorders*. In: Paykel E.S., ed. *Handbook of Affective Disorders*. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1982: 212–28.
17. Möller H.-J. Zur Bedeutung und methodischen Problematik der psychiatrischen Persönlichkeitsforschung: der Typus melancholicus und andere Konzepte zur prämorbidem Persönlichkeit von Patienten mit affektiven Psychosen. In: Marneros A., Philipp M., eds. *Persönlichkeit und Psychische Erkrankung*. Springer-Verlag, Berlin; 1992: 45–65.
18. Marneros A., Deister A., Rohde A. Prämorbidem und postmorbidem Persönlichkeitsmerkmale bei Patienten mit idiopathischen Psychosen. In: Marneros A., Philipp M., eds. *Persönlichkeit und Psychische Erkrankung*. Springer-Verlag, Berlin; 1992: 87–100.
19. Furukawa T., Nakanishi M., Hamanaka T. Typus melancholicus is not the premorbid personality trait of unipolar (endogenous) depression. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 1997; 51(4): 197–202.
20. Zerssen D. von, Pfister H., Koeller D.M. The Munich Personality Test (MPT) — a short questionnaire for self-rating and relatives' rating of personality traits: formal properties and clinical potential. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci*. 1988; 238(2): 73–93.
21. Derogatis L.R., Lipman R.S., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale — preliminary report. *Psychopharmacol. Bull*. 1973; 9(1): 13–28.
22. Derogatis L.R., Cleary P.A. Confirmation of the dimensional structure of SCL-90: a study of construct validation. *J. Clin. Psychol*. 1977; 33: 981–9.
23. Eysenck H.J., Eysenck S.B.G. *Manual of the Eysenck Personality Inventory*. London, Hodder & Stoughton; 1975.
24. Kretschmer E. *Körperbau und Charakter*. 26 Auflage, Springer-Verlag, Berlin; 1977.
25. Bagby R.M., Taylor G.J., Ryan D. Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures. *Psychother. Psychosom*. 1986; 45(4): 207–15.
26. Bagby R.M., Taylor G.J., Parker J.D., Loiselle C. Cross-validation of the factor structure of the Toronto Alexithymia Scale. *J. Psychosom. Res*. 1990; 34(1): 47–51.
27. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br. J. Psychol*. 1970; 61(3): 303–21.
28. Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Zheleznova E.V., Krylov O.E. Pre-morbid Personality Traits, Focus Lateralization and Handedness as Risk Factors for Co-Morbid Affective and Anxiety Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. *Horizons in Neuroscience Research*. Vol. 7/Eds. Andres Costa and Eugenio Villalba, Nova Publishers; 2012: 175–90. [D](#)

Библиографическая ссылка:

Калинин В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А., Соколова Л. В., Субботин К. Ю. Нейробиологические и личностные факторы риска развития обсессивно-компульсивной симптоматики при эпилепсии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 32–37.

Citation format for this article:

Kalinin V. V., Zheleznova E. V., Zemlyanaya A. A., Sokolova L. V., Subbotin K. Yu. Neurobiological and Personality Risk Factors for the Development of Obsessive-Compulsive Symptoms in Epilepsy Patients. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 32–37.



Депрессивные расстройства при эпилепсии

М. В. Усюкина, С. В. Корнилова, М. В. Лаврущик

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: освещение современных подходов к диагностике и лечению депрессивных расстройств при эпилепсии.

Основные положения. Развитие депрессивных расстройств при эпилепсии бывает связано с психосоциальными факторами, индивидуальной реакцией больного на заболевание, побочными действиями ряда противосудорожных препаратов. Ведущая роль отводится нейробиологическим факторам, депрессия более характерна для пациентов с левосторонним фокусом эпилептической активности. Предложена типология депрессивных расстройств, включающая преиктальные, иктальные, интериктальные и постиктальные состояния. Установлено, что, в отличие от эндогенных форм депрессивного синдрома, при эпилепсии преобладает аффект тревоги. Терапия депрессивных расстройств при эпилепсии подразумевает применение широкого спектра психотропных препаратов: антидепрессантов, нейролептиков, антиконвульсантов — и основана на структуре ведущего психопатологического синдрома.

Заключение. Депрессивные расстройства тесно связаны практически со всеми компонентами эпилептического припадка. Купировать их позволяет комплексная терапия в составе противосудорожных препаратов, обладающих нормотимическим эффектом, антидепрессантов, нейролептиков.

Ключевые слова: эпилепсия, депрессивные расстройства, лечение.



Depressive Disorders in Epilepsy Patients

М. V. Ustukina, S. V. Kornilova, M. V. Lavrushchik

V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Russian Ministry of Health, Moscow

Objective of the Review: To outline current approaches to diagnosis and treatment of depressive disorders in epilepsy patients.

Key Points: The development of depressive disorders in epilepsy patients may be related to psychosocial factors, the patient's individual reaction to the disease, or side effects of certain antiepileptic medications. Neurobiological factors are thought to play the key role. Depression is more often observed in epilepsy patients with left-side focus. The authors propose a classification of depressive disorders, which includes preictal, ictal, interictal, and postictal conditions. They show that, unlike the endogenous depressive syndrome, epilepsy is characterized by a predominance of anxious affect. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients includes a wide range of psychotropic medications — antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants, the choice among which depends on the components of the dominant psychopathological syndrome.

Conclusion: Depressive disorders are closely associated with almost all components of an epileptic seizure. They may be arrested by a combination therapy including antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsant medications that act as mood stabilizers.

Keywords: epilepsy, depressive disorders, treatment.

Депрессия, тревога с суицидальными мыслями и тенденциями, дисфорические состояния, бессонница являются частыми симптомами эпилепсии; подобные расстройства могут быть проявлениями припадка и отмечаться в межприпадочном периоде [1–9]. У больных эпилепсией в интериктальном периоде нередко выявляются стойкие психические нарушения в виде аффективных расстройств, преимущественно депрессивного и тревожного спектра [10].

Связь между депрессией и эпилепсией была известна врачам еще в период Античности. В трудах Гиппократов до 400 лет до нашей эры утверждалось, что «меланхолики обычно становятся эпилептиками, а эпилептики меланхоликами; все зависит от того, какое направление примет болезнь: воздействие на тело ведет к эпилепсии, воздействие на разум вызывает меланхолию».

В. П. Сербский (1906) отмечал, что расстройства настроения являются одним из самых характерных свойств «психической эпилепсии» [11]. G. Aschaffenburg (1906) описывал периодические аффективные нарушения при эпилепсии у 64–70% больных, находившихся в психиатрических стационарах, и определял расстройства настроения как диагностический признак для распознавания genuинной (истинной) эпилепсии при возможном отсутствии других проявлений заболевания (судорожных припадков и др.) [12].

Современные авторы указывают на преобладание при эпилепсии депрессивных нарушений [3, 13–15]. А. Kanner (2013) подчеркивает, что каждый третий пациент с эпилепсией в процессе жизни испытывает депрессивные расстройства [6]. Отмечается, что в течение первого года после установления диагноза эпилепсии среди коморбидных заболеваний или состояний наиболее часто наблюдаются депрессивные расстройства [16].

По разным данным, распространенность депрессии у больных эпилепсией составляет от 11,2% до 60%, что значительно выше, чем в общей популяции (2–4%) [1, 17–22]. У пациентов с медикаментозной ремиссией этот показатель колеблется от 3% до 9% [23, 24].

ФАКТОРЫ РИСКА

Большинство исследователей ведущую роль в развитии депрессивных расстройств отводят нейробиологическим факторам [2, 7, 25]. Выявлен целый ряд патогенетических механизмов, общих для эпилепсии и депрессии:

- нарушения метаболизма ряда нейротрансмиттеров в ЦНС, в особенности серотонина, дофамина, ГАМК и глутамата;
- структурные изменения, представленные атрофией височных и лобных областей, а также изменения в амигдале, гиппокампе, латеральной височной коре;

Корнилова Светлана Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119992, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: sveta-korn@mail.ru

Лаврущик Марина Вячеславовна — научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119992, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: lmw16534@gmail.com

Усюкина Марина Валерьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения экзогенных психических расстройств ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119992, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: marina_gnc@mail.ru

- нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [26].

Многими авторами подчеркнута, что тревога и депрессия с суицидальными мыслями наиболее часто отмечаются при височной эпилепсии [27–29]. В исследованиях зависимости риска развития депрессии от латерализации эпилептогенного фокуса получены противоречивые данные, однако большинство ученых в настоящее время сходятся во мнении, что депрессия более характерна для пациентов с левосторонним фокусом. В. В. Калинин (2011) считает, что, несмотря на внешнее сходство аффективной симптоматики, у больных с правополушарными и левополушарными фокусами существуют принципиальные различия в механизмах формирования аффективных феноменов. Очевидно, что при латерализации фокуса в правом полушарии в силу формирования более сильных связей между симптомами развивается менее дифференцированная и более разнородная психопатологическая, в том числе аффективная, симптоматика. С другой стороны, при левополушарном фокусе, по данным автора, образуются депрессивный и тревожный синдромы, которые практически не связаны друг с другом [30].

К основным причинам развития депрессий у больных эпилепсией относят психосоциальные факторы (жизненные проблемы, финансовые трудности, сложности адаптации на работе). В качестве фактора риска развития депрессии и тревоги может рассматриваться низкий уровень физической активности больных эпилепсией [31]. Более того, существует мнение, что не только наличие эпилепсии повышает риск развития депрессии, но и депрессия и суицидальные мысли являются факторами риска развития в дальнейшем неспровоцированных эпилептических приступов. Показано, что риск заболеть эпилепсией у пациента с депрессией в 4–7 раз выше, чем в популяции, а наличие попытки суицида в анамнезе повышает его в 5 раз [26]. Таким образом, имеющиеся наблюдения подтверждают наличие общих биологических механизмов развития депрессии и эпилепсии [32].

Возникновение депрессивных состояний при эпилепсии бывает связано с реакцией больного на заболевание: с тревогой по поводу неизлечимой (в понимании многих больных и их родственников) болезни; страхом присоединения психических расстройств; опасением того, что может развиться инвалидность; ощущением собственной неполноценности, ненужности, обузы для членов семьи; страхом повторения припадка, повреждения во время пароксизма. Большое значение имеют такие психогенные факторы, как боязнь потерять работу, страх вступления в брак и рождения больного ребенка, а также переживания, обусловленные изменением положения в обществе (отрицательным, отстраненным отношением учителей, друзей, сослуживцев, соседей и т. д.) и социальными ограничениями (например, невозможностью водить машину).

Депрессия у больных эпилепсией, выраженная в напряжении и беспокойстве, как указывают А. Thapar, М. Kerr, G. Harold (2009), бывает связана с изменением частоты пароксизмов [3].

Описана связь развития депрессивных расстройств с побочными действиями ряда противоэпилептических препаратов (ПЭП) [33]. Длительное применение фенобарбитала и других барбитуратов наиболее часто приводит к мнестико-интеллектуальному снижению, депрессии и даже к суицидальной готовности у больных эпилепсией, что показано и российскими, и зарубежными исследователями [34]. По мнению ряда авторов, назначение ПЭП с ГАМКергическими

свойствами (вигабатрина, тиагабина, габапентина) чревато седацией и чаще вызывает депрессию [23]. Топирамат оказывает тимолептическое действие, но вместе с тем может вызывать тревожность, раздражительность и беспокойство, а в отдельных случаях (в основном при быстрой титрации или начале приема с высоких доз) — психозы [23]. Наличие расстройств настроения у пациента в прошлом или у его кровных родственников является важным фактором риска развития ПЭП-индуцированных депрессивных расстройств и всегда должно быть учтено при выборе ПЭП [35].

ТИПОЛОГИЯ

Спектр психических расстройств при эпилепсии широк. Одни авторы считают, что для практикующих врачей наиболее удобно подразделять их на пароксизмальные и непароксизмальные, другие настаивают на разделении всех психических расстройств при эпилепсии на продуктивные и негативные.

Однако наиболее адекватным в плане диагностики и терапии психических, в том числе депрессивных, расстройств при эпилепсии в настоящее время является выделение преиктальных, иктальных, интериктальных и постиктальных психических расстройств.

В продромальный, или *преиктальный*, период на фоне церебральной симптоматики в форме эпизодических приступов головокружений, головных болей, тошноты у больных могут отмечаться депрессивные состояния.

Иктальные депрессивные состояния подпадают под определение «простых парциальных припадков с нарушением психических функций, эмоционально-аффективных». В тех случаях, когда аффективные расстройства протекают на фоне измененного состояния сознания с полной или частичной амнезией, больше оснований для квалификации их как сложных парциальных.

В. А. Карлов (1990) указывает на то, что припадки с аффективной симптоматикой (аффективные эпилептические припадки) характеризуются кратковременными (секунды, минуты) пароксизмальными эмоциональными расстройствами с широким кругом проявлений: от неприятных эмоциональных переживаний, которые больной обычно не в состоянии идентифицировать с каким-то определенным ощущением, до резко выраженных расстройств в эмоциональной сфере (чаще всего страха и тревоги) [36].

М. Я. Киссин (2009) описывает в качестве аффективных припадков депрессии, приступы страха и тревоги, близкие к паническим атакам. Отмечаются неожиданные приступы сниженного настроения с утратой интереса к окружающей обстановке, реальный мир при этом становится тягостным, неестественным, безжизненным [37].

По наблюдениям М. В. Усюкиной (2015), при пароксизмально возникающих депрессивных состояниях тревога, страх сопровождаются немотивированным возбуждением с агрессией и аутоагрессией [38].

Депрессивные расстройства, выявляемые в *интериктальном* периоде, сопровождаются тревожной симптоматикой, чувством бесцельности и бесперспективности существования, нередко идеями собственной малоценности, самообвинения, самоуничужения, суицидальными мыслями; преобладающим аффектом является тревога при меньшей представленности тоскливого компонента. У большинства больных депрессивная симптоматика сопровождается выраженным астеническим синдромом, проявляющимся головными болями, гиперестезиями, ощущениями общей слабости, вялости, разбитости. Больные погружены в собственные

переживания, безучастны к происходящему вокруг, медлительны в движениях и речи, непродуктивны на работе. В части случаев в структуре депрессии значительное место занимают фобические и ипохондрические переживания, навязчивые воспоминания и сомнения.

В. В. Калинин и соавт. (2006) выделяют тоскливую, адинамическую, ипохондрическую, тревожную депрессию и депрессию с деперсонализационными расстройствами [39].

1. Тоскливые депрессии и субдепрессии характеризуются наличием тревожно-тоскливого аффекта со стойким снижением настроения, нередко раздражительностью. Больные предъявляют жалобы на душевный дискомфорт, тяжесть в груди. У некоторых прослеживается связь указанных ощущений с физическим недомоганием (головной болью, неприятными ощущениями за грудиной) и моторным беспокойством, реже адинамией.

2. Адинамические депрессии и субдепрессии отличаются наличием адинамии и гипобулии. Больные залеживаются в постели, с трудом выполняют несложные функции по самообслуживанию. Характерны жалобы на быструю утомляемость и раздражительность.

3. Ипохондрическим депрессиям и субдепрессиям свойственны постоянные ощущения физического ущерба, патологии сердца, опасения, что во время приступа может наступить внезапная смерть или не будет оказана своевременная помощь. Отмечаются сенестопатии с интракраниальной локализацией, а также различные вестибулярные и вегетативные нарушения.

4. Тревожные депрессии и субдепрессии имеют аморфную фабулу. Больные часто не могут определить мотивы тревоги или каких-либо конкретных опасений и говорят, что испытывают неопределенный страх или беспокойство, причина которого им непонятна.

5. Депрессии с деперсонализационными нарушениями характеризуются ощущением измененности восприятия собственного тела, нередко с чувством отчужденности. Изменяется также восприятие окружающего мира и времени.

С. Д. Озерецковский (1998), изучая разновидности депрессивных состояний при эпилепсии, пришел к выводу, что они обусловлены как самой болезнью, так и психической травматизацией. Автор выделил тревожную, дисфорическую, простую (меланхолическую) и вялую депрессию [40].

Депрессивные расстройства в значительной степени влияют на качество жизни больных эпилепсией, приводя к увеличению числа суицидов. По сведениям разных авторов, от 5% до 14% пациентов с эпилепсией кончают жизнь самоубийством либо совершают попытку суицида (против 1,1–1,2% в общей популяции). При этом количество самоубийств среди пациентов с эпилепсией в 5 раз выше, чем в популяции, а у больных височной эпилепсией этот показатель достигает уровня, в 25 раз превышающего таковой в общей популяции [24, 32, 41].

Постиктальные депрессивные расстройства включают тревожные расстройства, сопровождающиеся компульсивными суицидальными мыслями.

А. М. Kanner (2006) изучал распространенность и клинические характеристики постиктальных психиатрических симптомов в 3-месячный период после приступа. В исследовании 43 пациента регулярно испытывали в среднем по 5 постиктальных симптомов депрессии, длившихся около 24 часов. В анамнезе у 25 пациентов были нарушения настроения, у 11 отмечалась тревожность. Среди 43 пациентов с постиктальной депрессией 27 человек жаловались

также на тревожность и 7 имели постиктальные психотические симптомы. В отличие от лиц с эндогенными формами депрессивного синдрома, у больных эпилепсией преобладали аффект тревоги и адинамия при меньшей очерченности тоски и идей малоценности [26].

ТЕРАПИЯ

В последние годы все большее внимание уделяется психиатрическому лечению сопутствующих заболеваний при эпилепсии [5].

Медикаментозное лечение депрессивных состояний при эпилепсии подразумевает назначение противосудорожных препаратов, обладающих нормотимическим эффектом, антидепрессантов и при необходимости — нейролептиков.

Особое место при лечении депрессивных расстройств отводится **нормотимикам**. У больных эпилепсией с психическими нарушениями, особенно с аффективными расстройствами, целесообразно применение вальпроатов, карбамазепина или ламотриджина как стабилизаторов настроения [19].

Вальпроаты, помимо нормотимической активности, обладают выраженным противотревожным и антипаническим действием, что позволяет применять их при лечении и профилактике аффективных расстройств (депрессии, гневливой мании). Несомненно положительное влияние вальпроевой кислоты на психическое состояние больных эпилепсией: при ее использовании отмечены уменьшение количества дисфорий и состояний расстроенного сознания, нивелирование продуктивной психотической симптоматики, повышение темпа психических процессов, улучшение настроения, повышение коммуникабельности и работоспособности больных [42].

Карбамазепин применяется для купирования аффективных пароксизмов (аффектов тревоги, страха, идеаторных припадков с устрашающими обманами восприятия). При этом антипсихотическое действие лекарственного средства используется в основном при маниакальных и депрессивных состояниях, для терапии тревожных и ипохондрических депрессий. Тимолептический эффект проявляется в повышении психической активности, улучшении настроения, смягчении дисфорий. Лекарственное средство оказывает менее выраженное седативное действие и не вызывает нарушений познавательных процессов (улучшаются двигательная активность, мнестические процессы, функции внимания).

Ламотриджин тормозит обратный захват серотонина, что сближает его с антидепрессантами. Обладая нормотимическим свойством, данное средство применяется только при депрессивных расстройствах (повышает настроение, корригирует поведение), в основном при тревожных состояниях. Ламотриджин оказывает «антисуицидальное» действие, используется для снижения риска суицидального поведения. Его положительные психотропные эффекты показаны в исследованиях как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с эпилепсией [43]. Применение ламотриджина в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам при наличии депрессии, резистентной к лечению, также давало положительный результат [44, 45].

Д. Д. Федотовым, Е. Г. Костюковой и С. Н. Мосоловым (2014) проводилось сравнительное исследование эффективности ламотриджина, вальпроата и топирамата у больных с частыми рецидивами биполярного аффективного расстройства первого и второго типов. Авторами показано, что эти средства достоверно различаются по спектру нормотимической активности, силе воздействия на аффективную

симптоматику разных полюсов: вальпроат и топирамат превосходят ламотриджин по способности редуцировать маниакальную симптоматику; в то же время ламотриджин в большей степени, чем вальпроат и топирамат, снижает выраженность депрессивной симптоматики. При выборе нормотимика, как считают авторы, необходимо учитывать спектр его наиболее частых побочных эффектов. В описываемом исследовании побочные эффекты чаще всего встречались в группе топирамата. Для топирамата были характерны нарушения внимания и памяти, что не отмечалось при назначении вальпроата. Авторы отмечают, что при наличии психотических переживаний в структуре аффективных расстройств следует назначать вальпроаты [46].

При назначении антиконвульсантов необходимо учитывать их взаимодействие с психотропными препаратами. Вальпроаты усиливают действие бензодиазепинов, нейролептиков и антидепрессантов при одновременном применении, повышают концентрацию фенобарбитала, потенцируют действие карбамазепина, замедляют метаболизм ламотриджина; при сочетании с карбамазепином концентрация вальпроевой кислоты уменьшается. Карбамазепин, применяемый вместе с нейролептиками, антидепрессантами, антибиотиками, приводит к снижению их концентраций, поэтому в таких случаях карбамазепин следует заменить на ламотриджин. При сочетании с флуоксетином отмечается рост концентрации карбамазепина. Вальпроевая кислота и сертралин повышают концентрацию ламотриджина. Клоназепам усиливает действие нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов.

Из-за стигматизации больных эпилепсией, а также из-за того, что и врачи, и сами пациенты убеждены в «естественности» депрессии при эпилепсии, около $\frac{2}{3}$ больных депрессией не получают адекватной помощи, в том числе лечения антидепрессантами [43].

В то же время при лечении депрессивных расстройств преимущества, безусловно, имеют **антидепрессанты**:

1) трициклические (классические): амитриптилин, пипофезин и др.;

2) тетрациклические: селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (миансерин), норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты (миртазапин);

3) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам;

4) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин, милнаципран, дулоксетин;

5) обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А: моклобемид, пирлиндол.

Согласно утверждениям А. М. Kanner (2013), использование антидепрессантов в терапевтических дозах является безопасным для пациентов с эпилепсией [6].

При лечении депрессивных и тревожных расстройств у больных эпилепсией предпочтение отдается СИОЗС, которые относят к препаратам первой линии [6, 47].

Пароксетин оказывает тимоаналептическое и анксиолитическое действие при достаточно отчетливом стимулирующем эффекте. Купирует тревожные состояния и суицидальные мысли, улучшает сон, не вызывая дневной сонливости или заторможенности. При сочетанном применении с препаратами, индуцирующими метаболизм ферментов (карбамазепин, вальпроаты), не требуется изменения начальных доз пароксетина.

Циталопрам характеризуется тимоаналептическим действием со стимулирующим компонентом. Применяется при тревожных состояниях, фобиях, дисфориях. Эффективен у больных пожилого и старческого возраста: улучшает настроение, работоспособность, интеллектуальные функции.

Сертралин обладает тимоаналептическим действием со слабым стимулирующим компонентом. Показан при тревожных депрессиях, нарушениях сна.

Флувоксамин рекомендован при тревожных и тоскливых депрессиях.

В настоящее время возможен комбинированный подход к лечению депрессивных расстройств при эпилепсии: применение СИОЗС и когнитивно-поведенческой терапии [5]. Препаратам группы СИОЗС должно быть отдано предпочтение перед трициклическими антидепрессантами в связи с их лучшим профилем переносимости и более «чистой» фармакокинетикой [48].

В случае развития острого психоза с явлениями страха, тревоги, выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью следует прибегать к назначению **нейролептиков** с выраженным седативным компонентом действия (*левомепромазин, хлорпротиксен, оланзапин, кветиапин* и др.), в том числе парентерально. При психозе, сопровождающемся психомоторным возбуждением, тревожно-депрессивной симптоматикой, наличии выраженного возбуждения с агрессивностью на фоне участвующих припадков, при дисфорических состояниях, а также больным с разными проявлениями психопатоподобного поведения показано применение *галоперидола*.

Анксиолитическим, седативным, антидепрессивным эффектами обладает *алимемазин*. Преимущества данного средства составляют отсутствие экстрапирамидных расстройств, положительное действие у больных эпилепсией, страдающих деменцией.

Показано применение *тиоридазина*, обладающего широким спектром психотропной активности: антидепрессивным, анксиолитическим и умеренным антипсихотическим действием. В малых дозах (до 50 мг) он проявляет седативный и психостимулирующий эффекты, в больших (150–200 мг) — антипсихотический. При аффективных расстройствах при эпилепсии тиоридазин применяется для купирования аффектов тревоги, страха, ипохондрических, обсессивных расстройств, сенестопатий, при нарушениях сна, суицидальных мыслях.


Помимо антидепрессантов и ПЭП лечебные мероприятия должны включать когнитивно-поведенческую терапию [4]. Она используется для повышения эффективности лечения депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией, считается терапией первого выбора у данной категории больных [5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются ведущими психопатологическими расстройствами при эпилепсии и тесно связаны практически со всеми компонентами эпилептического припадка. Наиболее часто они отмечаются в интериктальном периоде. Адекватная комплексная терапия с применением противосудорожных препаратов, обладающих нормотимическим эффектом, антидепрессантов и, при необходимости, нейролептиков позволяет купировать данные расстройства, добиться улучшения качества жизни пациентов, страдающих эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

- Phabphal K., Sattawatcharawanich S., Sathirapunya P., Limapichart K. Anxiety and depression in Thai epileptic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90(10): 2010–5.
- Mazarati A., Siddarth P., Baldwin R.A., Shin D., Caplan R., Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain.* 2008; 131(8): 2071–83. DOI: 10.1093/brain/awn117.
- Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav.* 2009; 14(1): 134–40. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.09.004.
- Mehndiratta P., Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav.* 2013; 28(1): 36–40. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.03.029.
- Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 1): S13–8. DOI: 10.1111/epi.12101.
- Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 1): S3–12. DOI: 10.1111/epi.12100.
- Kanner A.M. Corrigendum to "Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence" [*Epilepsy Behav.* 24/2 (2012), 156–168]. *Epilepsy Behav.* 2014; 32: 170.
- Kanner A.M. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure.* 2017; 49: 79–82. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.04.007.
- Fisher P.L., Noble A.J. Anxiety and depression in people with epilepsy: The contribution of metacognitive beliefs. *Seizure.* 2017; 50: 153–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.06.012.
- Сивакова Н. А., Колобуцкий А. П., Лунатова Л. В. Структура непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в зависимости от наличия или отсутствия фармакорезистентности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2017; 2: 10–4. [Sivakova N.A., Kolyubitskiy A.P., Lipatova L.V. Struktura nepсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в зависимости от наличия или отсутствия фармакорезистентности. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017; 2: 10–4. (in Russian)]
- Сербский В. П. Продолжительность, течение и исходы душевных болезней. *Журн. невропатологии и психиатрии.* 1906; 6 (3): 339–58. [Serbskii V.P. Prodolzhitel'nost', techenie i iskhody dushevnykh boleznei. *Zhurn. nevropatologii i psikiatrii.* 1906; 6(3): 339–58. (in Russian)]
- Aschaffenburg G. Ueber die Stimmungsschwankungen bei Epileptiker. *Holle;* 1906.
- Kanemoto K. Postictal psychoses, revised. In: Trimble M., Schmitz B., eds. *The neuropsychiatry of epilepsy.* Cambridge; 2002: 117–31.
- Woif P. *Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation.* Kohlhammer, Stuttgart; 2003. 394 p.
- D'Alessio L. Etiology and pathogenesis of anxiety and depression in epilepsy. Abstracts from the 27th International Epilepsy Congress. Singapore, 2007.
- Gandey A. Patients with epilepsy have high comorbidity rates. AES 2008: American Epilepsy Society and Annual Meeting: Platform session C.01. 2008, December 8.
- LaFrance W.C.Jr., Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int. Rev. Neurobiol.* 2008; 83: 347–83. DOI: 10.1016/S0074-7742(08)00020-2.
- Mehmedika-Suljić E. Presence of depressive disorder among patients with epilepsy in relation to the duration of illness and type of antiepileptic therapy. *Med. Arh.* 2008; 62(3): 156–8.
- Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. *Drugs.* 2006; 66(13): 1701–25.
- Akanuma N., Hara E., Adachi N., Hara K., Koutroumanidis M. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(1): 248–51. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.01.006.
- Filho G.M., Rosa V.P., Lin K., Caboclo L.O., Sakamoto A.C., Yacubian E.M. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(1): 196–201. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.01.008.
- Hećimović H., Bosnjak J., Demarin V. Prevalence of mood dysfunction in epilepsy patients in Croatia. *Coll. Antropol.* 2008; 32 (Suppl. 1): S65–8.
- Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Łuszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59(4): 369–78.
- Kimiskidis V.K., Triantafyllou N.I., Kararizou E., Gatzonis S.S., Fountoulakis K.N., Siatouni A. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2007; 6: 28. DOI: 10.1186/1744-859X-6-28.
- Kanner A.M. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008; 10(1): 39–45.
- Kanner A.M. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006; 6(5): 141–6.
- Cramer J. Stress, genes, and neuroanatomy contribute to depression in epilepsy. 27th International Epilepsy Congress Proceedings Singapore. 2007, July 8–12: 65–87.
- Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008; 12(4): 501–39. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.01.003.
- Rodriguez C.A. Psychosocial factors in epilepsy. Abstracts from the 21st International Congress. Sidney, 1995: 189.
- Калинин В. В. Взаимоотношения аффективных и тревожных расстройств у больных эпилепсией. В кн.: Эпилепсия. Под общ. ред. Н. Г. Незнанова. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2010: 491–507. [Kalinin V.V. Vzaimootnosheniya affektivnykh i trevozhnykh rasstroystv u bol'nykh epilepsiej. V kn.: Epilepsiya. Pod obshch. red. N.G. Neznanova. SPb.: SPb NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2010: 491–507. (in Russian)]
- De Lima C., de Lira C.A., Arida R.M., Andersen M.L., Matos G., de Figueiredo Ferreira Guilhoto L.M. et al. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28(1): 47–51. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.03.016.
- Koh S., Magid R., Chung H., Stine C.D., Wilson D.N. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav.* 2007; 10(1): 26–31.
- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2000; 8(1): 8–17.
- Полянский Д. А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 30 с. [Polyanskii D.A. Kliniko-terapevticheskie faktory riska suitsidal'nogo povedeniya u bol'nykh epilepsiej: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M.; 2003. 30 s. (in Russian)]
- Mula M. Депрессия и эпилепсия: эпидемиологические и нейробиологические аспекты. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М.: Буки-Веди; 2015: 117–22. [Mula M. Depressiya i epilepsiya: epidemiologicheskie i neurobiologicheskie aspekty. V kn.: Sovremennaya epileptologiya: problemy i resheniya. Pod red. E.I. Guseva, A.B. Gekht. M.: Buki-Vedi; 2015: 117–22. (in Russian)]
- Карлов В. А. Эпилепсия. М.: Медицина; 1990. 336 с. [Karlov V.A. Epilepsiya. M.: Meditsina; 1990. 336 s. (in Russian)]
- Киссин М. Я. Изменения личности у больных эпилепсией. В сб.: Эпилептология в медицине XXI века. М.; 2009: 205–8. [Kissin M.Ya. Izmeneniya lichnosti u bol'nykh epilepsiej. V sb.: Epileptologiya v meditsine XXI veka. M.; 2009: 205–8. (in Russian)]
- Усюкина М. В. Систематика и принципы терапии депрессивных расстройств при эпилепсии. Нервно-мышечные болезни. 2015; 5 (4): 31–6. [Usyukina M.V. Sistematika i printsipy terapii

- depressivnykh rasstroistv pri epilepsii. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2015; 5(4): 31–6. (in Russian)]
39. Калинин В. В., Железнова Е. В., Соколова Л. В., Полянский Д. А., Рогачева Т. А., Земляная А. А. и др. Психические расстройства при эпилепсии: Пособие для врачей. М.; 2006. 27 с. [Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Sokolova L.V., Polyanskii D.A., Rogacheva T.A., Zemlyanaya A.A. i dr. *Psikhicheskie rasstroistva pri epilepsii: Posobie dlya vrachei*. M.; 2006. 27 s. (in Russian)]
 40. Озерецковский С. Д. Депрессивные состояния при эпилепсии у подростков. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 1998; 98 (4): 37–40. [Ozeretskovskii S.D. *Depressivnye sostoyaniya pri epilepsii u podrostkov*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1998; 98(4): 37–40. (in Russian)]
 41. Pompili M., Vanacore N., Maccone S., Amore M., Petriconi G., Tonna M. et al. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2007; 43(4): 425–9.
 42. Зенков Л. Р. Фармакологическое лечение эпилепсии. *Рус. мед. журн.* 2000; 10: 411–7. [Zenkov L.R. *Farmakologicheskoe lechenie epilepsii*. *Rus. med. zhurn.* 2000; 10: 411–7. (in Russian)]
 43. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001; 42 (Suppl. 8): S24–32.
 44. Gutierrez R.L., Mckercher R.M., Galea J., Jamison K.L. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. *CNS Spectr*. 2005; 10(10): 800–5.
 45. Gil-Nagel A., López-Muñoz F., Serratos J.M., Moncada I., García-García P., Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15(3): 142–9.
 46. Федотов Д. Д., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н. Дифференцированный прогноз эффективности профилактической терапии ламотриджином, вальпроатом и топираматом у больных с частыми рецидивами биполярного аффективного расстройства первого и второго типов. *Соц. и клин. психиатрия*. 2014; 24 (3): 77–83. [Fedotov D.D., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. *Differentsirovannyi prognoz effektivnosti profilakticheskoi terapii lamotridzhinom, val'proatom i topiromatom u bol'nykh s chastymi retsidivami bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva pervogo i vtorogo tipov*. *Sots. i klin. psikhiiatriya*. 2014; 24(3): 77–83. (in Russian)]
 47. Ribot R., Ouyang B., Kanner A.M. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: Is it worth investigating? *Epilepsy Behav.* 2017; 70 (Pt. A): 5–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.02.032.
 48. Mula M. Лечение тревожных расстройств при эпилепсии. В кн.: *Современная эпилептология: проблемы и решения*. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М.: Буки-Веди; 2015: 161–6. [Mula M. *Lechenie trevozhnykh rasstroistv pri epilepsii*. V kn.: *Sovremennaya epileptologiya: problemy i resheniya*. Pod red. E.I. Guseva, A.B. Gekht. M.: Buki-Vedi; 2015: 161–6. (in Russian)] 

Библиографическая ссылка:

Усюкина М. В., Корнилова С. В., Лаврушчик М. В. Депрессивные расстройства при эпилепсии // *Доктор.Ру*. 2017. № 8 (137). С. 38–43.

Citation format for this article:

Usyukina M. V., Kornilova S. V., Lavrushchik M. V. Depressive Disorders in Epilepsy Patients. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 38–43.



Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии

С. И. Гаврилова

Научный центр психического здоровья, г. Москва

Цель обзора: представление современных данных о клинике, этиологии, патогенезе и терапии болезни Альцгеймера.

Основные положения. Специальное внимание уделено предементной стадии заболевания, при которой возможно приостановить или замедлить начавшийся процесс нейродегенерации. Анализируются возможности различных терапевтических средств, среди них показаны определенные преимущества Церебролизина.

Заключение. Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера в разной степени доступны частичной коррекции. Результат лечения зависит как от терапевтической тактики, так и от стадии заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ранняя диагностика, биомаркеры, превентивная терапия, Церебролизин, синдром mild cognitive impairment.



The Pre-Dementia Period of Alzheimer's Disease: Current Approaches to Diagnosis and Medication Therapy

S. I. Gavrilova

Mental Health Research Center, Moscow

Objective of the Review: To present currently available data on the clinical manifestations, etiology, pathogenesis, and treatment of Alzheimer's disease.

Key Points: Special attention is given to the pre-dementia period of this disease, during which it is possible to halt or slow neurodegeneration. The authors analyze the potential of various medications and describe the advantages of Cerebrolysin.

Conclusion: Cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease is partially treatable, but the potential for restoration is different. The result of treatment depends on both therapeutic strategy and disease stage.

Keywords: Alzheimer's disease, early diagnosis, biomarkers, preventive treatment, Cerebrolysin, mild cognitive impairment.

Демографические процессы в современном обществе, не только в экономически развитых, но и в развивающихся странах, приводят к увеличению в структуре населения доли пожилых людей и стариков, среди которых неизбежно увеличивается количество страдающих деменцией. По прогнозу экспертов ВОЗ и Alzheimer's Disease International, в ближайшие годы следует ожидать экспоненциального роста медицинских и социально-экономических последствий болезни Альцгеймера (БА). Согласно расчетам экспертов, число людей с деменцией в мире вырастет с 36 млн в 2010 г. до 66 млн в 2030 г. и до 115 млн к 2050 г. Это означает, что в ближайшие 30–40 лет почти каждый человек окажется жертвой деменции — либо как пациент, либо как лицо, ухаживающее за больным. Наибольший рост показателей болезненности ожидается в странах с низким и средним доходом, к числу последних можно отнести и Россию. Предположительно, доля больных деменцией, приходящаяся на такие страны, вырастет с 58% до 71% мировой популяции пациентов, страдающих слабоумием [1].

Несмотря на огромные финансовые затраты (только в США в 2015 г. на исследования в области БА затрачено около 600 млрд долларов) и усилия мирового научного и медицинского сообщества, за 30-летний период активных научных исследований в области нейробиологии и нейрофармакологии БА так и не удалось разработать методы лечения, способные не только уменьшить тяжесть клинических симптомов, но и значимо модифицировать течение болезни, т. е. остановить или явно замедлить ее прогрессирование.

Одной из главных причин более чем скромных достижений в лечении БА является его позднее начало. Как правило, БА впервые диагностируют (соответственно, и начинают

лечить) только на стадии клинически выраженной деменции, когда проявляется истощение компенсаторных резервов мозга из-за распространенного процесса нейродегенерации. Следовательно, сегодня остро встает вопрос о возможности диагностики БА на ранней — додементной, а возможно, и еще более ранней — асимптоматической стадии развития нейродегенеративного процесса, по оценке специалистов, опережающих формирование деменции на 15–20 лет.

Другая, не менее актуальная, задача — поиск действенных методов фармакологического вмешательства, способных остановить или существенно замедлить начавшийся нейродегенеративный процесс и тем самым предотвратить или на несколько лет отсрочить формирование слабоумия. Без решения этой задачи сверххраня диагностика БА или другого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, приводящего к деменции, становится чисто схоластическим действием, которое не только не поможет больному, но и существенно навредит ему, став причиной хронического психологического стресса и депрессии, т. е. фактором, повышающим риск развития БА и усугубляющим ее течение.

ДИАГНОСТИКА

Очень важным направлением научных исследований последних пяти лет стала разработка критериев диагностики БА на предементной стадии. С этой целью в США создавались специальные рабочие группы под эгидой Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (англ. National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) с участием специалистов из Великобритании и Франции.

По результатам деятельности рабочих групп NIA-AA опубликованы рекомендации по диагностике БА, включающие

два раздела. Первый состоит из набора клинических критериев, применимых в практическом здравоохранении без использования высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа ликвора пациентов. Второй представляет набор исследовательских критериев для научно-исследовательских учреждений и клинических испытаний новых лекарственных средств [2].

Второй набор критериев NIA-AA предназначен для диагностики додементной стадии БА, клинически соответствующей синдрому мягкого (легкого) когнитивного расстройства (англ. *mild cognitive impairment*, MCI [3]). Исследовательские критерии включают использование биомаркеров, полученных с помощью высокотехнологичных нейровизуализационных методов или исследования ликвора. Они имеют четыре уровня определенности, зависящих от присутствия и природы биомаркеров БА.

Однако необходима дальнейшая серьезная работа по валидации диагностических критериев, основанных на применении биомаркеров, и стандартизации биомаркерного анализа, прежде чем их можно будет использовать в службах оказания помощи пациентам. Возможно, в дальнейшем понадобится пересмотреть некоторые аспекты исследовательских критериев. Предположительно, будут предусмотрены регулярные дополнения и уточнения по мере появления новой информации.

В исследовательских рекомендациях NIA-AA используют термин «MCI вследствие БА», который может рассматриваться как соответствующий симптоматической предементной стадии БА [4, 5]. Он означает, что когнитивные возможности пациента ниже показателей, свойственных его полу и возрасту, хотя когнитивный дефицит еще не достигает степени деменции. Как подчеркнуто в рекомендациях, аналогично диагностике альцгеймеровской деменции для установления диагноза MCI вследствие БА недостаточно только лабораторных тестов, необходимо суждение клинициста, т. е. данное патологическое состояние следует рассматривать как синдром, определяемый клиническими, когнитивными и функциональными критериями.

Диагностические критерии NIA-AA существенно отличаются от критериев National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke — Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, более четверти века использовавшихся для диагностики БА [6]. В рекомендациях NIA-AA введена формализация критериев не только для деменции, обусловленной БА, но и для двух додементных стадий заболевания: асимптоматической (наиболее ранней) и ранней симптоматической (последняя соответствует диагнозу MCI вследствие БА). Согласно критериям NIA-AA, диагноз БА может быть установлен до того, как сформировался синдром деменции, на основании сочетания амнестического синдрома гиппокампального (амнестического) типа и специфических биомаркеров, отражающих локализацию и природу альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. К ним относятся биомаркеры, свидетельствующие о накоплении β -амилоида в мозге больных (уменьшение содержания амилоида β -42 в ликворе и/или накопление амилоидного трейсера по данным ПЭТ с Pittsburgh compound B) и подтверждающие нейрональную дегенерацию: повышение содержания в ликворе тау-белка (общего и фосфорилированного), а также снижение интенсивности метаболизма глюкозы в височно-теменной коре по данным ПЭТ с флуордеоксиглюкозой и признаки атрофии вещества мозга в височно-теменных структурах и гиппокампе.

Высокую диагностическую значимость, т. е. большую вероятность прогнозирования в ближайшие 5 лет развития деменции, обусловленной БА, у больных с синдромом MCI амнестического типа, имеет наличие в ликворе обоих биомаркеров: амилоидоза (CSF A β) и нейронального повреждения (CSF tau/ptau). Маркером промежуточной значимости считают присутствие в ликворе одного из них: либо CSF A β , либо CSF tau/ptau [7].

Следует отметить, что биомаркеры церебрального амилоидоза и нейрональной дегенерации встречаются и при других церебральных заболеваниях. Существенным недостатком рассматриваемых диагностических критериев является отсутствие стандартизированных показателей для каждого из биомаркеров.

Значимость предложенных критериев ранней (додементной) диагностики БА изучена в пятилетнем когортном исследовании S. J. V. Vos и соавт. [7]. Большая когорта из 227 пожилых участников (средний возраст — $72,9 \pm 6,0$ года), 55% которых составляли женщины, была обследована с использованием шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE) и батареи когнитивных тестов; исследованы ликворные биомаркеры БА. В соответствии с исходным состоянием когнитивных функций (признаками когнитивной недостаточности) и содержанием CSF-маркеров все участники эксперимента были распределены в пять групп. В течение 5 лет проспективного наблюдения авторы определили частоту диагностики синдрома MCI у включенных в когорту пожилых людей. Она оказалась минимальной среди лиц, исходно соответствовавших возрастной норме, и среди тех, у кого в начале исследования была диагностирована предположительно неальцгеймеровская патология. Среди пациентов, состояние которых исходно соответствовало разным стадиям преклинической БА, показатели перехода в синдром MCI неуклонно возрастали от стадии 1 (11%) к стадии 3 (56%).

В настоящее время особенно актуальной задачей и необходимым условием для применения превентивных стратегий в отношении БА является поиск так называемых периферических биомаркеров заболевания в сыворотке крови или других биологических жидкостях организма (моче, слюне). Для их определения не нужны травматичные инвазивные (например, спинномозговая пункция) или чрезвычайно дорогостоящие и труднодоступные высокотехнологичные методы (такие как ПЭТ с Pittsburgh compound B, ПЭТ с флуордеоксиглюкозой).

В последние годы в изучении периферических биомаркеров БА удалось достичь определенного прогресса. С использованием современных методологических подходов (протеомики, метаболомики, масс-спектрометрии) открыты протеины или их метаболиты, которые могут рассматриваться как потенциальные периферические биомаркеры БА [8, 9]. Однако для подтверждения их диагностической значимости необходима валидация этих маркеров в проспективных исследованиях.

Учитывая мультифакториальный характер альцгеймеровской нейродегенерации и ее фенотипическую неоднородность, более оправданным представляется создание мультимодальной панели биомаркеров, нежели ожидание того, что будет обнаружен один-единственный биомаркер, способный надежно подтвердить альцгеймеровскую природу начального когнитивного ухудшения. Как известно, развитие БА определяется интеграцией множества факторов, в том числе генетических, средовых,

конституциональных, соматических, хроногенных. Неоднородность таких комбинаций ответственна за разные фенотипы БА (семейные, спорадические, пресенильные, сенильные или смешанные, т. е. сочетающиеся с иными видами церебральной патологии). По этой причине мультимодальная панель биомаркеров гипотетически лучше отражает комплексный характер заболевания, хотя способ оценки таких данных сопряжен с некоторыми дополнительными трудностями и алгоритм предстоящего анализа их диагностической значимости еще только предстоит создать.

Оценивая значимость новых технологий диагностики БА на предементном этапе или даже на асимптоматической стадии, следует подчеркнуть, что эти новые знания, сопряженные с большими научными ожиданиями, создают и много новых проблем. В частности, неясна их роль в оказании помощи еще здоровым с клинической точки зрения пожилым людям, у которых обнаружены биомаркеры заболевания, а явные признаки деменции могут появиться (а могут и не появиться) только через несколько лет.

Кроме того, следует учесть морально-этические аспекты такой ранней диагностики. В условиях, когда отсутствует способ излечения БА или остановки ее развития, предоставление пациенту информации о неизбежном заболевании может отрицательно повлиять на его индивидуальную свободу и частную жизнь или даже способствовать ухудшению его здоровья и качества жизни. Например, в ответ на сообщение о неизбежном заболевании может развиваться психологически понятная депрессивная реакция дезадаптации, которая, возможно, станет триггером прогрессирования каскада патологических событий, характерных для БА.

Поэтому многие ученые задаются вопросом: до какой степени можно позволить новым высоким технологиям формировать жизнь людей на доклиническом этапе развития болезни? По мнению большинства клиницистов, нужна тщательная разработка процедуры получения информированного согласия людей, предположительно имеющих доклиническую (предементную) стадию БА, на применение новых диагностических технологий, позволяющих определить болезнь в продромальной стадии.

В настоящее время существует urgentная необходимость (по крайней мере, в исследовательских целях) в идентификации и последующем тестировании в клинических условиях достоверных периферических биомаркеров БА. По современным представлениям, идеальный диагностический маркер БА должен соответствовать следующим критериям:

- специфичность (возможность определять именно альцгеймеровскую нейропатологию);
- чувствительность (возможность диагностировать более 80% случаев будущего слабоумия, обусловленного БА);
- специфичность в разграничении с другими деменциями на уровне более 80%;
- достоверность;
- неинвазивность;
- простота применения;
- невысокая стоимость.

В настоящее время ни один из предложенных биомаркеров, за исключением трех генетических: *APP*, *PSEN1* и *PSEN2* (ответственных не более чем за 5–10% всех случаев БА), — не соответствует признакам идеального.

К новым вероятным генетическим биомаркерам преclinical БА относится недавно открытый ген *TOMM40* [10], ответственный за митохондриальную дисфункцию, которая влияет на патофизиологические процессы

при БА посредством взаимодействия с *Aβ* и его предшественником PPAβ.

Установлено, что в популяции больных БА накапливаются три разных аллеля гена *TOMM40* (rs157580, rs2075650 и rs1156505), частота которых коррелирует с ликворными маркерами БА. В соответствии с гипотезой митохондриального каскада, первичным патологическим событием при БА является именно митохондриальная дисфункция, регулируемая аллельными вариантами гена *TOMM40*. Этот процесс предшествует нарушениям амилоидогенеза, которые до последнего времени считали инициальным звеном альцгеймеровской нейродегенерации [11].

В настоящее время среди кандидатов в ранние диагностические маркеры БА рассматривают P-glycoprotein, microRNAs и свободные ионы меди [8]. Отечественные ученые предлагают следующие новые диагностические маркеры:

- снижение уровня экспрессии или активности амилоид-деградирующего фермента неприлизина [12];
- нарушения баланса сфинголипидов, например сфингомиелина и церамида [13].

Чувствительность, специфичность и достоверность всех упомянутых биомаркеров для диагностики БА на предементном этапе в настоящее время изучаются.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Методы превентивной терапии БА начали разрабатывать еще в конце прошлого столетия, и за прошедшие 15–20 лет методология претерпела значительные изменения как с точки зрения совершенствования критериев выбора исследуемых популяций, так и по способам оценки результатов.

В течение последних десятилетий неоднократно проводили клинические испытания различных медикаментозных средств (НПВП, препаратов Гинкго билоба, статинов, эстрогенов, прогестерона, витаминов E и C, β-каротина, фолиевой кислоты, селена) с предполагаемым болезнью-модифицирующим эффектом, совершенствовался и дизайн исследований [14]. К сожалению, ни одно из них не подтвердило статистически значимую эффективность проведенной терапии.

Более поздние проспективные исследования превентивной эффективности препаратов, уже зарегистрированных Food and Drug Administration и широко применяемых ныне для лечения БА (донепезила, ривастигмина, галантамина) у пациентов с синдромом МСІ амнестического типа, не позволили получить статистически значимое подтверждение их превентивного эффекта, т. е. возможности предупредить или замедлить развитие деменции. Антиамилоидные стратегии терапии БА, многократно исследованные в течение последних лет в рамках международных программ с использованием различных препаратов антиамилоидной направленности, также до сих пор не привели к одобрению для клинического применения ни одного из них.

Как показал анализ использовавшихся до сих пор методов превентивного терапевтического воздействия, в подавляющем большинстве случаев цели терапии состояли в блокировании тех или иных патогенетических звеньев БА или в уменьшении последствий уже начавшейся нейродегенерации. Вместе с тем попыток воздействия на эндогенную систему защиты и восстановления мозга до настоящего времени не предпринимали.

Эндогенная система защиты мозга включает несколько естественных нейробиологических процессов: нейропротекцию, нейротрофическую регуляцию, нейропластичность

и нейрогенез, — которые обеспечивают выживаемость нейронов в условиях воздействия тех или иных патогенных факторов. Под нейропротекцией понимают всю совокупность механизмов, направленных против агентов, повреждающих мозг. Нейропластичность обусловлена ростом аксонов (спраутингом) и образованием новых синаптических связей между нейронами с реорганизацией работы головного мозга для замещения сохранными нейронами утраченных функций поврежденных мозговых структур. Нейрогенез обеспечивается активным образованием нейронов и клеток глии из клеток-предшественников.

В нормальных условиях упомянутые компоненты эндогенной системы защиты и восстановления мозга регулируются естественными нейротрофинами: NGF, BDNF и др. В последнее десятилетие нейротрофины, в частности NGF, стали весьма обнадеживающими потенциальными средствами лечения БА, поскольку доказана важная роль сниженной нейротрофической поддержки в патогенезе альцгеймеровской нейродегенерации. NGF предотвращает холинэргическую дегенерацию после экспериментального повреждения ядер септогиппокампальных и базальных отделов переднего мозга крыс и препятствует развитию у них когнитивных расстройств.

Тем не менее несколько клинических исследований эффективности NGF у больных БА были неудачными. Поскольку NGF не проникает через гематоэнцефалический барьер, то было предпринято единственное клиническое исследование с попыткой интрацеребровентрикулярного введения NGF. Однако введение NGF в желудочки мозга не только не дало положительных результатов, но и привело к серьезным нежелательным явлениям, что заставило прекратить исследование.

К сожалению, сейчас не зарегистрированы низкомолекулярные синтетические нейротрофины, способные проникать через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального введения. Однако в течение последних двух десятилетий получены новые данные о биологических и клинических эффектах Церebroлизина — препарата, более четверти века применявшегося в клинической практике для лечения церебрально-сосудистой патологии.

Церebroлизин — препарат, произведенный биотехнологическим методом с использованием стандартизованного расщепления протеинов очищенного головного мозга свиньи. Он содержит 25% биологически активных пептидов с низкой молекулярной массой и свободные аминокислоты, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая нейротрофическое действие на нейроны периферической нервной системы и/или ЦНС. Основные компоненты нейропротективного действия Церebroлизина — нейротрофическая регуляция и повышение транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер, стимуляция нейро- и синаптогенеза. В настоящее время Церebroлизин широко используют в лечении деменции (сосудистой и альцгеймеровского типа), инсульта и черепно-мозговой травмы более чем в 30 странах.

В течение последних 20 лет выполнены 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности инфузионного введения Церebroлизина при БА на стадии мягкой и умеренной деменции. Их результаты подтвердили статистически значимый симптоматический терапевтический ответ при хорошей переносимости и пролонгированный терапевтический эффект

(в течение 2–6 месяцев) после окончания курса введения Церebroлизина. Новые экспериментальные данные также свидетельствуют о пролонгированных эффектах препарата в отношении нейропатологических проявлений БА: введение Церebroлизина уменьшает накопление амилоидных бляшек и синаптический дефицит у экспериментальных животных [15].

Упомянутые результаты и недавно полученные доказательства действия механизмов нейропластичности, обеспечивающих компенсаторный резерв мозга и сохранение когнитивных функций при уже начавшемся нейродегенеративном процессе, привели нас к предположению о целесообразности включения Церebroлизина в схему стандартной терапии БА, а также его использования с целью предотвращения прогрессирования нейродегенеративного процесса на предементном этапе, когда состояние пожилого пациента определяется синдромом МСИ амнестического типа.

Результаты небольшого открытого клинического исследования эффективности Церebroлизина у больных с синдромом МСИ, успешно выполненного в рамках пилотного проекта на группе из 50 пациентов, показали перспективность такого подхода и необходимость получения более надежных доказательств его эффективности для предотвращения или замедления перехода синдрома МСИ в деменцию альцгеймеровского типа [16].

С этой целью было предпринято многоцентровое трехлетнее проспективное сравнительное клиническое исследование, проведенное в трех центрах: в отделении болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья (г. Москва), на кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург) и на кафедре неврологии, нейрохирургии и психиатрии Нижегородской медицинской академии [17]. В исследование были включены 110 пациентов в возрасте 60 лет и старше, рандомизированных в две группы равной численности: основную и контрольную. Группы не различались по половозрастному распределению, соотношению носителей и неносителей генетического фактора риска по БА — генотипа ApoE4(+) — и по исходным оценочным параметрам когнитивного функционирования.

Пациенты основной группы дважды в год получали курсовую терапию Церebroлизин: 20 внутривенных введений по 30 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Участники контрольной группы с той же периодичностью получали винпоцетин внутрь по 15 мг/сут. Эффективность терапии определяли с помощью психометрической оценки с использованием набора из двух клинических шкал (MMSE и Clinical Dementia Rating) и батареи из 14 нейропсихологических тестов.

К окончанию трехлетнего периода наблюдения деменция альцгеймеровского типа была диагностирована у 12,7% пациентов контрольной группы и только у 3,8% участников основной группы.

Сравнение динамики параметров когнитивного функционирования подтвердило эффективность Церebroлизина и его преимущества перед винпоцетином. В основной группе наблюдали улучшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем по 10 из 14 тестов и шкал, в том числе по 3 из них — на статистически значимом уровне, тогда как в контрольной группе к окончанию исследования улучшились показатели по 6 тестам, большей частью это были минимальные изменения, не имевшие статистической значимости.

И, напротив, в контрольной группе установлено ухудшение когнитивных показателей по 6 тестам, тогда как в основной группе — только по одному.

Таким образом, проведенное исследование обнаружило несомненный положительный эффект трехлетней курсовой инфузионной терапии Церебролизином в предотвращении (или замедлении) прогрессирования когнитивной недостаточности и развития деменции, обусловленной БА, у пожилых пациентов с синдромом МСИ амнестического типа.

Безусловно, нужно подтверждение полученных данных в более масштабных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных проспективных исследованиях. Однако уже сейчас целесообразно рекомендовать такую превентивную терапевтическую стратегию для людей с вы-

соким риском БА — родственников больных БА первой степени родства с диагностированным синдромом МСИ амнестического типа, в первую очередь для тех из них, кто имеет генетический фактор риска по БА — генотип ApoE4(+).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшее совершенствование диагностических биомаркеров болезни Альцгеймера (БА) и прогностических критериев синдрома Mild cognitive impairment, а также изучение превентивных стратегий терапии БА в рамках широкомасштабных многоцентровых проспективных клинических исследований с применением как Церебролизина, так и новых терапевтических агентов с доказанным болезнью-модифицирующим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(3): 332–84.
2. Jack C.R. Jr., Albert M., Knopman D.S., McKhann G.M., Sperling R.A., Carrillo M. C. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 257–62.
3. Petersen R.C., Smith G., Waring S., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild Cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999; 56(3): 303–8.
4. Petersen R.C. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol. Clin.* 2000; 18(4): 789–806.
5. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56(9): 1133–42.
6. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr., Kawas C.H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263–9.
7. Vos S.J. B., Xiong Ch., Visser P.J., Jasielec M.S., Hassenstab J., Grant E.A. et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(10): 957–65.
8. Bazenet C., Lovestone S. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find. *Biomarkers Med.* 2012; 6(4): 441–54.
9. Dubois B., Albert M.L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3(4): 246–8.
10. Johnson S.C., La Rue A., Hermann B.P., Xu G., Kosik R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on grey matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE epsilon3/epsilon3 genotype. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(4): 456–65.
11. Roses A.D. An inherited variable poly-T repeat genotype in TOMM40 in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67(5): 536–41.
12. Журавин И. А., Наливаева Н. Н., Козлова Д. И., Кочкина Е. Г., Федорова Я. Б., Гаврилова С. И. Активность холинэстераз и непилизина в плазме крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015; 115 (12): 110–17. [Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Kozlova D.I., Kochkina E.G., Fedorova Ya.B., Gavrilova S.I. Aktivnost' kholinesteraz i neprilizina v plazme krovi kak potentsial'nye biomarkery sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya i bolezni Al'tsgeimera. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115(12): 110–17. (in Russian)]
13. Алесенко А. В., Гаврилова С. И., Каратасо Ю. И., Федорова Я. Б., Тиганов А. С. Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера. Потенциальная роль сфинголипидов в нейропатогенезе болезни Альцгеймера. *Психиатрия.* 2014; 1: 13–20. [Alesenko A.V., Gavrilova S.I., Karatasso Yu.I., Fedorova Ya.B., Tiganov A.S. Tseramidy — potentsial'nye biomarkery bolezni Al'tsgeimera. Potentsial'naya rol' sfingolipidov v neiropatogeneze bolezni Al'tsgeimera. *Psikiatriya.* 2014; 1: 13–20. (in Russian)]
14. Green R.C., DeKosky S.T. Primary prevention trials in Alzheimer disease. *Neurology.* 2006; 67(9; suppl. 3): S2–5.
15. Гомазков О. А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: Икар; 2011. 180 с. [Gomazkov O.A. Starenie mozga i neirotroficheskaya terapiya. M.: Ikar; 2011. 180 s. (in Russian)]
16. Гаврилова С. И., Федорова Я. Б., Колыхалов И. В., Селезнева Н. Д., Калын Я. Б., Рощина И. Ф. Терапевтический потенциал Церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2008; 8: 24–8. [Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Kolykhalov I.V., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F. Terapevticheskii potentsial Tserebroliizina v preventivnoi terapii bolezni Al'tsgeimera. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008; 8: 24–8. (in Russian)]
17. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Федорова Я. Б., Селезнева Н. Д., Калын Я. Б., Рощина И. Ф. и др. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии Церебролизином и Кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2010; 1: 68–75. [Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F. i dr. Vozmozhnosti preventivnoi terapii bolezni Al'tsgeimera: rezul'taty 3-letnego prospektivnogo sravnitel'nogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti kursovoi terapii Tserebroliizinom i Kavintonom u pozhilykh patsientov s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 1: 68–75. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Гаврилова С. И. Преддементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 44–49.

Citation format for this article:

Gavrilova S. I. The Pre-Dementia Period of Alzheimer's Disease: Current Approaches to Diagnosis and Medication Therapy. *Doctor.Ru.* 2017; 8(137): 44–49.



Мемантин в терапии когнитивных расстройств

А. А. Пилипович

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель обзора: обобщение сведений о распространенности, этиологии и принципах терапии когнитивных расстройств (КР) и роли антагониста NMDA-рецепторов мемантина в их коррекции.

Основные положения. КР — одно из самых распространенных и значимых проявлений поражения головного мозга. Основная цель терапии КР сегодня — как можно дольше поддерживать бытовую независимость пациента и отсрочить полную инвалидизацию.

Лечение включает коррекцию сопутствующих заболеваний и факторов риска, нейропсихологическую реабилитацию, постоянную медикаментозную терапию препаратами, улучшающими когнитивные функции. Одним из таких препаратов является мемантин, способный замедлять снижение когнитивных возможностей и уменьшать степень его выраженности, улучшать общее состояние и повседневную активность пациентов, а также оказывать положительное действие в отношении поведенческих нарушений.

Заключение. Мемантин эффективен у пациентов с умеренными и тяжелыми КР сосудистого и нейродегенеративного характера. Продemonстрировано его положительное влияние на когнитивные функции таких пациентов.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, деменция, терапия когнитивных расстройств, мемантин, глутамат.



Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders

A. A. Pilipovich

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health (Sechenov University)

Objective of the Review: To summarize information on the prevalence, etiology, and treatment of cognitive disorders (CD) and the role of the NMDA-receptor antagonist memantine as a treatment option.

Key Points: CD are one of the most prevalent and significant signs of a brain disorder. Today the main goal of treatment for patients with CD is to maintain their daily-life independence as long as possible and postpone complete disability.

Treatment includes dealing with concomitant diseases, managing risk factors, neuropsychological rehabilitation, and constant therapy with medications that improve cognitive functions. One such medication is memantine, which slows and reduces the severity of cognitive decline, improves patients' general condition and daily-life functioning, and has a beneficial effect on behavioral symptoms.

Conclusion: Memantine is effective in patients with moderate and severe CD resulting from vascular or neurodegenerative causes. It has been shown to improve cognitive functioning in such patients.

Keywords: moderate cognitive disorders, dementia, treatment of cognitive disorders, memantine, glutamate.

Когнитивные расстройства, или расстройства высших психических функций (табл. 1), — одно из самых распространенных и значимых проявлений поражения головного мозга [1]. Это не только индивидуальная проблема со здоровьем, которая может привести к быстрой и полной инвалидизации пациента, но и тяжелое социальное бремя.

Более 35 миллионов человек во всем мире в настоящее время живут с деменцией [2]. Распространенность легких, а также умеренных (додементных) когнитивных расстройств (УКР) в разы превышает указанное значение, ее сложно оценить из-за недостаточной диагностики и низкой обращаемости к врачу по поводу данной проблемы. Возраст считается главным фактором риска возникновения когнитивных расстройств: к 65 годам распространенность УКР в популяции достигает 12–15%, с каждым следующим годом она увеличивается на 1% [3]. В связи с общим старением

населения Земли прогнозируется, что каждые 20 лет количество больных деменцией будет удваиваться [2].

Широкая представленность когнитивных расстройств связана также с множественной этиологией: насчитывается более 100 причин их возникновения (табл. 2), среди них наиболее распространенными являются нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания [4].

В большинстве случаев когнитивные нарушения нарастают постепенно, какое-то время не снижают социальной и бытовой адаптации человека и не сразу замечаются пациентом и его окружением. Такие нарушения выделяются в отдельный синдром УКР (табл. 3) [1]. Главным отличием УКР от деменции является наличие у пациента возможности независимого функционирования в быту и профессиональной сфере. Выделение УКР в отдельную нозологическую единицу имеет принципиальное значение,

Таблица 1

Когнитивные функции [1]

Гнозис	«узнавание», восприятие информации от органов чувств, ее обработка в целостные образы
Память	способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Интеллект	способность к анализу информации, обобщению, абстрагированию, решению задач, построению логических заключений
Речь	способность понимать обращенную речь и выразить свои мысли словами
Праксис	приобретение, сохранение и использование двигательных навыков, в основе которых лежат заученные и автоматизированные последовательности движений
Внимание	поддержание оптимального для умственной деятельности уровня психической активности

Пилипович Анна Александровна — к. м. н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: aapilipovich@mail.ru

поскольку тактика лечения и прогноз при них отличаются от таковых при деменции.

Чаще всего когнитивные нарушения, достигшие степени деменции, необратимы: только около 5% случаев деменции регрессируют при своевременном обнаружении и терапии [1]. Основными причинами обратимых когнитивных расстройств являются соматические заболевания (печеночная, уремическая энцефалопатия, эндокринная патология, дефицитарные состояния, алкоголизм, инфекции и пр.). Эти заболевания, многие из которых встречаются прежде всего в практике врача-терапевта, требуют особого внима-

ния в плане своевременной диагностики и предупреждения развития необратимых повреждений головного мозга.

Прогноз УКР менее однозначен: у 5–15% пациентов с УКР в течение года развивается деменция, треть из них умирают в течение шести последующих лет (чаще всего от сопутствующей соматической, прежде всего сердечно-сосудистой, патологии), однако у 20% пациентов с УКР при последующем наблюдении отмечается улучшение когнитивных функций [5]. Диагностика когнитивных расстройств на ранних стадиях позволяет своевременно начать адекватную терапию и тем самым продлить активную жизнь пациента [6].

Таблица 2

Основные причины когнитивных нарушений [4]

<p>Нейродегенеративные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Альцгеймера; • деменция с тельцами Леви; • лобно-височная дегенерация; • первичная прогрессирующая афазия; • задняя корковая атрофия; • кортико-базальная дегенерация; • болезнь Паркинсона; • прогрессирующий надъядерный паралич; • болезнь Гентингтона; • спиноцеребеллярные дегенерации; • другие нейродегенеративные заболевания 	<p>Дисметаболические и токсические энцефалопатии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипоксическая; • печеночная; • почечная; • гипогликемическая; • дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз); • дефицитарные состояния (витамины группы В, фолиевая кислота, белки); • интоксикации: промышленные и бытовые, лекарственные (анксиолитики, антидепрессанты, холинолитики, гипнотики, нейролептики, антиконвульсанты и пр.)
<p>Сосудистые заболевания головного мозга:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инфаркт мозга; • мультиинфарктное состояние; • хроническая церебральная ишемия; • геморрагический инсульт; • сочетанное сосудистое поражение головного мозга 	<p>Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия; • губчатый энцефалит; • прогрессирующие панэнцефалиты; • острые и подострые менингиты и энцефалиты; • прогрессирующий паралич; • рассеянный склероз; • прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
<p>Смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные нарушения</p>	<p>Черепно-мозговые травмы</p>
<p>Ликвородинамические нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия; • внутричерепная гипертензия 	<p>Опухоли головного мозга, паранеопластические состояния</p>
<p>Эмоциональные и другие психические расстройства (депрессии, шизофрения и др.)</p>	<p>Нарушения сна и бодрствования</p>

Таблица 3

Основные критерии диагностики умеренных когнитивных расстройств и деменции [1]

Умеренные когнитивные расстройства	Деменция
<ul style="list-style-type: none"> • жалобы на когнитивные проблемы со слов самого пациента или членов его семьи; • снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем; • объективное выявление когнитивных расстройств (памяти или других функций) при клиническом исследовании; • отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (могут отмечаться легкие нарушения сложных видов деятельности); • отсутствие тяжелых когнитивных расстройств — деменции 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение нескольких когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления, внимания в различных сочетаниях; • снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем; • объективное выявление когнитивных расстройств (памяти или других функций) при клиническом исследовании; • обусловленность когнитивного дефекта органическим поражением головного мозга; • нарушение повседневной активности, затруднения в профессиональной сфере и быту в связи с когнитивными расстройствами; • выявление когнитивных нарушений при ясном сознании; • наблюдение когнитивных расстройств в течение 6 месяцев и более

В настоящее время не существует способа предотвратить или затормозить развитие нейродегенерации, в том числе наиболее распространенной причины деменции — болезни Альцгеймера (БА), — который имел бы доказанную эффективность. Большие надежды возлагаются на коррекцию сосудистых факторов риска и профилактику развития сосудистых когнитивных нарушений. Особое значение придается контролю артериальной гипертензии: установлена статистически значимая взаимосвязь между исходно высокими цифрами систолического давления (180 мм рт. ст. и выше) и развитием тяжелых когнитивных расстройств; с каждым повышением системного артериального давления на 10 мм рт. ст. риск развития когнитивных нарушений возрастает на 7–16%; выраженность когнитивных расстройств зависит от наличия адекватной и постоянной гипотензивной терапии [7]. Надо отметить, что сосудистые факторы риска, такие как гипертоническая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет и пр., провоцируют развитие когнитивных расстройств не только сосудистого, но и нейродегенеративного характера.

Основная цель терапии когнитивных расстройств на сегодняшний день состоит в том, чтобы как можно дольше поддерживать бытовую независимость пациента и отсрочить полную инвалидизацию.

К общим принципам терапии УКР и деменции относятся:

- отмена или минимизация доз средств, ухудшающих когнитивные функции (седативных препаратов, холинолитиков и пр.);
- коррекция сопутствующих заболеваний и факторов риска (сосудистых, аффективных, дисметаболических и других нарушений);
- нейропсихологическая реабилитация, т. е. создание когнитивного резерва, когнитивный тренинг (умственная и физическая активность, социальные контакты, эмоциональная жизнь);
- выбор препарата, улучшающего когнитивные функции;
- длительная терапия с обязательной оценкой ее эффективности.

Общепринятых рекомендаций по специфической фармакотерапии УКР до настоящего времени не разработано, поэтому выбор терапевтической тактики в отношении них всегда сопряжен с определенными трудностями. Препараты, наиболее часто применяемые в клинической практике, представлены в *таблице 4*.

Фармакотерапия деменций основывается на применении двух групп препаратов с доказанной клинической эффектив-

ностью: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и антагонистов NMDA-рецепторов к глутамату. Поскольку дисбаланс холинергической системы и феномен эксайтотоксичности (разрушение нервных клеток в результате сверхраздражения) характерны для разных деменций, препараты данных групп широко используются в клинической практике как в виде монотерапии, так и в комбинации. При наличии клинического эффекта и отсутствии противопоказаний лечение проводится пожизненно.

Препараты, модулирующие глутаматергическую передачу, считаются перспективными в плане коррекции когнитивных нарушений различной степени тяжести и этиологии, поскольку патологические механизмы с дисрегуляцией глутамата постоянно участвуют в развитии наиболее частых форм деменции — нейродегенеративной, сосудистой и смешанной.

Глутамат — один из основных возбуждающих медиаторов головного мозга, особенно широко представленный в коре и гиппокампе (областях, непосредственно связанных с когнитивными функциями). Дисрегуляция с локальным повышением концентрации глутамата производит нейротоксический эффект. Накопление глутамата в синапсах связано с нарушением его обратного захвата пресинаптическими нейронами и/или глиальными клетками. Повышенный уровень медиатора приводит к росту постоянной фоновой активации нейронов — так называемого фонового шума (*рис. 1А*), — что мешает распознавать физиологически нужные сигналы и нарушает когнитивные процессы. Аномальное накопление глутамата в синапсах ведет к постоянной стимуляции NMDA-рецепторов и хронической деполяризации мембраны с избыточным поступлением кальция в клетку, тем самым запускается каскад патологических реакций (*рис. 2*), заканчивающихся гибелью клетки (феномен эксайтотоксичности) [8].

Избыточная стимуляция NMDA-рецепторов особенно вредна в условиях энергодифицита в клетке, например при ишемии. Известно, что активирующая активность L-глутамата играет значимую роль в патогенезе БА и ишемического повреждения при инсульте.

Предотвратить нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот возможно с помощью антагонистов NMDA-рецепторов, при этом препарат должен обладать невысокой аффинностью, которая позволит действовать без вмешательства в физиологические эффекты глутамата, необходимые для осуществления процессов памяти и обучения [9].

Таблица 4

Препараты (группы препаратов), применяемые для терапии когнитивных нарушений

Механизм действия	Препараты (группы препаратов)
Воздействие на нейромедиаторные системы: <ul style="list-style-type: none"> • холинергическое • глутаматергическое • дофаминергическое/норадренергическое • ГАМКергическое 	ингибиторы ацетилхолинэстеразы, холина альфосцерат, цитиколин мемантин пирибедил производные ГАМК
Нейротрофическое действие	Церебролизин, Кортексин, актовегин
Нейрометаболическое действие	этилметилгидроксипиридина сукцинат, Семакс, пирацетам, ноопепт
Вазоактивное действие: <ul style="list-style-type: none"> • ингибиторы фосфодиэстеразы • блокаторы кальциевых каналов • α₂-адреноблокаторы 	винпоцетин, экстракт Гинкго билоба, пентоксифиллин нимодипин, циннаризин ницерголин, дигидроэргокриптин, ницерголид, гидергин

Рис. 1. Глутаматопосредованная нейротрансдукция в норме (А) и при патологии (при избытке глутамата) с защитным действием мемантина (Б)

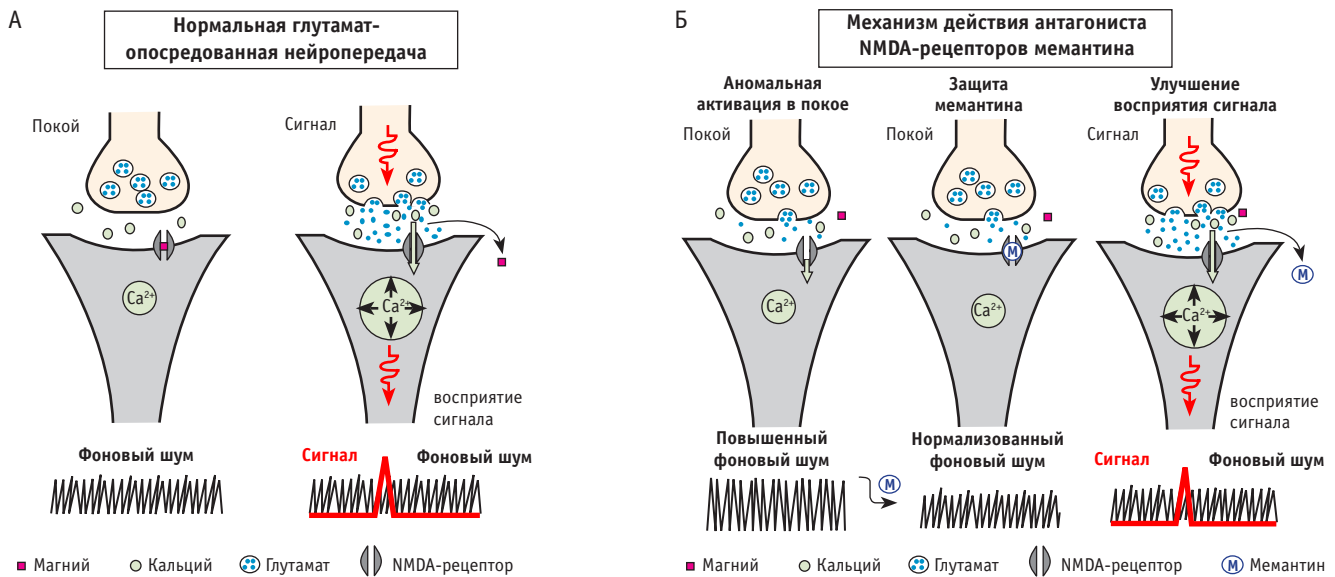
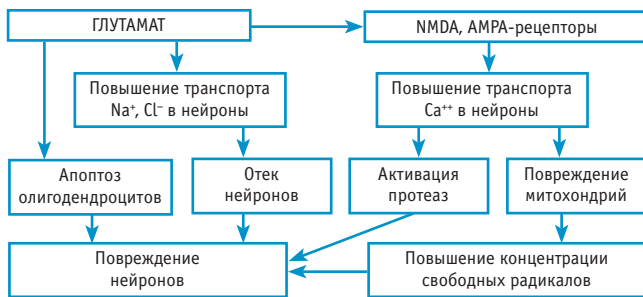


Рис. 2. Механизмы глутаматопосредованной эксайтотоксичности [8]



Мемантин является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDA-рецепторов с низкой и средней аффинностью. Он связывается преимущественно с открытыми кальциевыми каналами (рис. 1Б), управляемыми NMDA-рецепторами, в состоянии покоя [10, 11] и блокирует поток ионов, уменьшая негативное влияние патологически повышенного уровня глутамата [12]. При полной деполяризации мембраны мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу. Соотношение сигнала и шумового фона при этом восстанавливается [5]. Таким образом, мемантин может препятствовать гибели клетки, т. е. оказывать нейропротекторное действие.

Доклинические исследования мемантина на клеточных культурах продемонстрировали следующие нейропротекторные свойства:

- предотвращение гибели корковых, гиппокампальных, мезэнцефальных и мозжечковых нейронов, вызываемой токсическим действием глутамата (показано на культурах);
- защита холинергических нейронов от повреждения, связанного с эксайтотоксическим эффектом, действием β-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом;
- уменьшение аномального гиперфосфорилирования τ-протеина и препятствие образованию нейрофибрилярных клубочков, характерных для БА [13].

Эффективность мемантина при БА, сосудистой и смешанной деменции оценивалась в большом ряде клинических исследований, проведенных на оригинальном препарате.

Часть из этих работ вошла в метаанализ Кокрейна (12 рандомизированных контролируемых исследований, 2006 г.) [14], который показал превосходство мемантина над плацебо при терапии БА от легкой до умеренной и от умеренной до тяжелой степени тяжести (использовалась шкала для оценки нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная подшкала, англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale, ADAS-cog [15]). При этом клинический эффект при сосудистой деменции существенно не отличался от такового при плацебо.

В 2015 г. был проведен метаанализ, включивший более новые исследования эффективности и безопасности монотерапии мемантином при БА [16]. В него вошли 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2433 пациентов (табл. 5) [17–25]. На основании статистически значимых данных было установлено, что мемантин:

- замедляет прогрессирующее снижение когнитивных возможностей (в том числе внимания, узнавания, речи, зрительно-пространственных функций);
- снижает степень выраженности деменции;
- повышает повседневную активность пациентов;
- улучшает общее состояние больных;
- эффективен в отношении поведенческих нарушений (уменьшает выраженность и частоту возникновения ажитации, агрессии, психозов);
- обладает хорошей переносимостью (процент отказа от лечения, количество и выраженность нежелательных явлений при применении мемантина сопоставимы с результатами в группах плацебо).

Эти данные согласуются с результатами множества работ, не вошедших в метаанализ [26–30]. Терапевтический эффект сохраняется длительное время — в долгосрочном исследовании средняя продолжительность лечения составляла 798 дней [22]. С клинической точки зрения выраженность положительного эффекта оказалась не слишком высокой. Тем не менее, поскольку механизм действия мемантина отличается

от такового у ингибиторов АХЭ, ожидается, что он будет эффективен у пациентов со слабым действием ингибиторов АХЭ и расширит терапевтические возможности для пациентов с БА.

На основании проведенного анализа [16] сделан вывод о том, что мемантин можно эффективно использовать в качестве монотерапии БА, а также при отсутствии или неадекватном

Таблица 5

Исследования эффективности и безопасности монотерапии мемантином (20 мг/день) при болезни Альцгеймера

Исследования	Дизайн	Основные результаты
Reisberg В. и соавт. (2003) [17]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА	28-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 252 пациента	достоверное ингибирование клинического ухудшения (по CIBIC-Plus ¹ , ADCS-ADLsev ² , SIB ³) без серьезных побочных эффектов
Peskind E. R. и соавт. (2006) [18]. Мемантин при легкой — умеренной БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 403 пациента	достоверное улучшение в сравнении с плацебо когнитивных показателей, общего состояния и поведенческих функций (по ADAS-cog ⁴ , CIBIC-Plus, ADCS-ADL, NPI ⁵) при хорошей переносимости
Bakchine S., Loft H. (2007) [19]. Мемантин при легкой — умеренной БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 470 пациентов	статистически значимое улучшение в сравнении с плацебо на 12-й и 18-й неделях (по ADAS-cog и CIBIC-Plus)
Van Dyck C. H. и соавт. (2007) [20]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (MEMMDSG)	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 350 пациентов	статистически значимое преимущество над плацебо на 24-й неделе терапии (по SIB) при сходных выраженности и типе побочных эффектов
Schmidt R. и соавт. (2008) [21]. Мемантин при легкой — умеренной БА	52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование; 36 пациентов	достоверно меньшее снижение метаболизма глюкозы (по результатам ПЭТ) во всех областях мозга и меньшая потеря объема гиппокампа в сравнении с плацебо (2,4% против 4,0%), т. е. более медленное нарастание атрофии гиппокампа
Kitamura S. и соавт. (2011) [22]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (2-я фаза)	долгосрочное (в среднем 798 дней) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 702 пациента	хорошая переносимость и достоверное ингибирование ухудшения когнитивных функций в течение длительного времени (по шкале SMMSE ⁶)
Nakamura Y. и соавт. (2011) [23]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА (3-я фаза)	24-недельное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; 432 пациента	достоверное ингибирование ухудшения внимания, праксиса, речи, зрительно-пространственной функции, поведенческих и психологических симптомов (по NPI, SIB, CIBIC-Plus) в течение длительного времени (по шкале SMMSE) без проблем с переносимостью
Howard R. и соавт. (2012) [24]. Донепезил и/или мемантин при умеренной — тяжелой БА (DOMINO)	52-недельное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с факторным дизайном 2 × 2; 295 пациентов, уже принимавших донепезил (группы мемантин/плацебо и донепезил/плацебо)	притом что при применении обоих лекарственных средств удалось достичь статистически значимой динамики в сравнении с плацебо, продолжавшееся лечение донепезилом было связано с достоверными когнитивными и функциональными преимуществами перед мемантином в течение 12 месяцев (по шкале SMMSE и BADLS ⁷)
Wang T. и соавт. (2013) [25]. Мемантин при умеренной — тяжелой БА	24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование; 22 пациента	достоверно меньшее снижение уровня церебрального метаболизма глюкозы в регионах, преимущественно затронутых БА (по результатам фтороксиглюкозной ПЭТ), и достоверно меньшее когнитивное снижение (по SIB) по сравнению с плацебо

¹ Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input — шкала для оценки клиницистом и опекуном динамики состояния больного.

² Alzheimer's Disease Cooperative Study — Activities of Daily Living inventory modified for severe dementia — шкала для оценки повседневной активности при болезни Альцгеймера, модифицированная для тяжелой деменции.

³ Severe Impairment Battery — шкала для оценки тяжести нарушений.

⁴ Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale — шкала для оценки нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная подшкала.

⁵ Neuropsychiatric Inventory — нейропсихиатрическое обследование.

⁶ Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE) — стандартизированная краткая шкала оценки психического статуса.

⁷ Bristol Activities of Daily Living Scale — Бристольская шкала оценки повседневной жизненной активности. Примечание. БА — болезнь Альцгеймера; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

эффекте терапии ингибиторами АХЭ, при непереносимости последних и наличии противопоказаний к их назначению (например, при нарушении проводимости сердца или синдроме слабости синусового узла). В настоящее время препарат официально одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения БА средней и тяжелой степени тяжести.

Наибольший опыт применения мемантина накоплен у пациентов с умеренной и тяжелой БА, однако ряд исследований свидетельствует о его эффективности на ранних стадиях [18, 19, 21], что открывает новые перспективы для применения препарата у пациентов с УКР.

Эффективность мемантина в терапии УКР активно изучается, исследования затрудняются гетерогенностью и вариабельностью течения данных расстройств. В ряде открытых клинических испытаний [31, 32] показана способность мемантина улучшать состояние когнитивных функций при УКР. По данным российских авторов, на фоне лечения мемантином у пациентов с УКР амнестического типа отмечается не только стабилизация когнитивной дисфункции, но и положительная динамика нейрохимического маркера нейродегенерации β -амилоида [32], что свидетельствует о возможности влияния при применении этого препарата на нейродегенеративные процессы. Необходимы дальнейшие исследования эффективности мемантина и его нейротропных возможностей у пациентов с УКР. Вопрос о целесообразности назначения мемантина при УКР остается открытым и решается индивидуально для каждого пациента. При высоком риске конверсии УКР в деменцию применение мемантина может быть вполне оправданным [5].

Эффективность мемантина в терапии сосудистых когнитивных нарушений, как отмечено выше, не столь очевидна, как при БА. Исследований применения мемантина по данному показанию значительно меньше. Препарат был протестирован в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией при 28-недельном периоде лечения [33, 34]. В первом исследовании у 321 пациента лечение мемантином привело к лучшим по сравнению с плацебо показателям шкалы ADAS-cog (разница в 2,0 балла), но статистически значимых различий по шкале клинического впечатления (шкала для оценки клиницистом и опекуном динамики состояния больного, англ. Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CIBIC-Plus) не обнаружилось (60% против 52%) [33]. Во втором исследовании у 579 пациентов лечение мемантином привело к лучшим, чем при применении плацебо, показателям ADAS-cog (разница в 1,8 балла, $p < 0,001$), но различий по шкале CIBIC-Plus опять-таки получено не было [34]. Результаты этих двух клинических исследований были объединены и подтверждены в рамках Кокрейновского метаанализа [14]. Надо отметить, что эффективность ингибиторов АХЭ при терапии сосудистых когнитивных нарушений также недостаточна и значительно ниже, чем при БА, что по сей день вызывает споры о целесообразности применения этих лекарственных средств при чисто сосудистой деменции [35].

Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами АХЭ, по некоторым данным, дает максимально выраженный положительный эффект. Нежелательных взаимодействий между препаратами не возникает. Наоборот, в доклинических испытаниях показано, что антагонист NMDA-рецепторов и ингибиторы АХЭ действуют синергично, чем можно объяснить повышение их клинической эффективности,

наблюдаемое при совместном применении [36, 37]. Обычно данная комбинация препаратов назначается при недостаточной эффективности монотерапии или снижении клинического эффекта в силу прогрессирования заболевания. При наблюдении с 1983 по 2004 г. за 943 пациентами с БА было показано, что добавление мемантина к терапии ингибиторами АХЭ изменяет клиническое течение болезни, значительно удлиняя период до госпитализации, т. е. дает возможность больному дольше оставаться дома. Пациенты, находившиеся на комбинированной терапии, демонстрировали более высокие когнитивные и функциональные возможности по сравнению с группой монотерапии, и сиделкам было проще за ними ухаживать. К сожалению, данных об увеличении продолжительности жизни при комбинированном лечении получено не было [38]. К таким же выводам пришли ученые в ряде коротких (от 12 до 24 месяцев) исследований [39, 40], однако требуется более длительное наблюдение, чтобы в полной мере оценить эффективность и перспективы комбинированного лечения. В настоящее время активно ведутся разработки новых молекул, сочетающих в себе антагонизм NMDA-рецепторов и усиление холинергической активности посредством ингибирования АХЭ [41].

Тактика назначения мемантина. В настоящее время практикуется однократный прием полной дозы мемантина, длительный период полужизни препарата позволяет следовать этой тактике без потери эффективности при высокой комплаентности и сохранении хорошей переносимости.

Титрация дозы мемантина стандартна:

- 1-я неделя — 5 мг (1 табл.) утром;
- 2-я неделя — 10 мг утром;
- 3-я неделя — 15 мг утром;
- 4-я неделя и далее постоянно — 20 мг утром.

При необходимости через несколько месяцев терапии дозу можно увеличить до 30 мг в день [5]. Оценка клинического эффекта должна осуществляться через 2–3 месяца после назначения и производиться с учетом динамики не только когнитивных, но и функциональных, поведенческих нарушений.

Мемантин обычно хорошо переносится пациентами. Он более безопасен в использовании, чем препараты группы ингибиторов АХЭ, что подтверждено FDA на основе клинических данных с помощью статистической системы оценки неблагоприятных событий [42].

Мемантин не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах у пациентов с заболеваниями почек, печени, редко вызывает желудочно-кишечные расстройства. Поскольку мемантин может оказывать легкое психостимулирующее действие, его не рекомендуется назначать на ночь [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные расстройства в настоящее время являются одной из наиболее распространенных и значимых проблем в неврологии. Количество пациентов с данной патологией растет из года в год, и они требуют максимально ранней диагностики и лечения, включающего применения нелекарственных методов и постоянной медикаментозной терапии.

Существуют различные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и деменцией. Для деменций терапией выбора на сегодняшний день являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов, в частности мемантин. Эффективность мемантина у пациентов с деменцией доказана в ходе множества

доклинических и клинических исследований: он способен замедлять прогрессирующее снижение когнитивных возможностей и уменьшать степень его выраженности, улучшать общее состояние и повседневную активность пациентов, а также снижать частоту и выраженность

поведенческих нарушений. Благодаря доказанной эффективности и хорошей переносимости мемантин рекомендуется для лечения деменций как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 264 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarayan E.A. Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei. 4-e izd. M.: MEDpress-inform; 2013. 264 s. (in Russian)]
2. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. ВОЗ; 2012. 103 с. URL: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012 (дата обращения — 01.09.2017). [Dementsiya: prioritet obshchestvennogo zdoravookhraneniya. VOZ; 2013. 103 s. URL: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012 (data obrashcheniya — 01.09.2017). (in Russian)]
3. Miller B., Boeve B. *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge University Press; 2009. 407 p.
4. Захаров В. В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции. Эффектив. фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013; 1: 56–62. [Zakharov V.V. Sovremennye podkhody k terapii kognitivnykh narushenii, ne dostigayushchikh vyrazhennosti dementsii. Effektiv. farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya. 2013; 1: 56–62. (in Russian)]
5. Левин О. С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 255 с. [Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform; 2010. 255 s. (in Russian)]
6. Пилипович А. А. Умеренные когнитивные расстройства. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 44–9. [Pilipovich A.A. Umerennye kognitivnye rasstroistva. Consilium Medicum. 2016; 18(2): 44–9. (in Russian)]
7. Сизова Ж. М., Богатырева Л. М., Воробьева О. В., Лапидус Н. И., Тяжелникова А. А. Влияние длительной терапии пирибедилом на когнитивные нарушения больных артериальной гипертензией. Неврология и ревматология. Прил. к журн. Consilium Medicum. 2015; 1: 11–6. [Sizova Zh.M., Bogaty'r'eva L.M., Vorob'eva O.V., Lapidus N.I., Tyazhel'nikova A.A. Vliyanie dlitel'noi terapii piribedilom na kognitivnye narusheniya bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Nevrologiya i revmatologiya. Pril. k zhurn. Consilium Medicum. 2015; 1: 11–6. (in Russian)]
8. Shin D.S., Buck L.T. Effect of anoxia and pharmacological anoxia on whole-cell NMDA receptor currents in cortical neurons from the western painted turtle. *Physiol. Biochem. Zool.* 2003; 76(1): 41–51. DOI: 10.1086/374274.
9. Areosa S.A., Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003154.
10. Kishi T., Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(9): 1143–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.013.
11. Berman K., Brodaty H., Withall A., Seeher K. Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2012; 20(2): 104–22. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822001a6.
12. Danysz W., Parsons C.G. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatic and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2003; 18(Suppl. 1): S23–32. DOI: 10.1002/gps.938.
13. Li L., Sengupta A., Haque N., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2004; 566(1–3): 261–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.04.047.
14. McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.
15. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 1984; 141(11): 1356–64. DOI: 10.1176/ajp.141.11.1356.
16. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123289. DOI: 10.1371/journal.pone.0123289.
17. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(14): 1333–41. DOI: 10.1056/NEJMoa013128.
18. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N., Ott B.R., Graham S.M., Olin J.T. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006; 14(8): 704–15. DOI: 10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83.
19. Bakchine S., Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J. Alzheimer's Dis.* 2007; 11(4): 471–9.
20. Van Dyck C.H., Tariot P.N., Meyers B., Malca Resnick E.; Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007; 21(2): 136–43. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318065c495.
21. Schmidt R., Ropele S., Pendl B., Ofner P., Enzinger C., Schmidt H. et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79(12): 1312–7. DOI: 10.1136/jnnp.2007.141648.
22. Kitamura S., Homma A., Nakamura Y. Late phase II study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Jpn. J. Geriatr. Psychiat.* 2011; 22(4): 453–63.
23. Nakamura Y., Homma A., Kitamura S., Yoshimura I. Phase III study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Jpn. J. Geriatr. Psychiat.* 2011; 22(4): 464–73.
24. Howard R., McShane R., Lindsay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(10): 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.
25. Wang T., Huang Q., Reiman E.M., Chen K., Li X., Li G. et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 636–42. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829a876a.
26. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., Stöffler A., Möbius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24(1): 20–7. DOI: 10.1159/000102568.
27. Ferris S., Ihl R., Robert P., Winblad B., Gatz G., Tennigkeit F. et al. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement.* 2009; 5(5): 369–74.
28. Tocco M., Bayles K., Lopez O.L. Effects of memantine treatment on language abilities and functional communication: a review of data. *Aphasiology.* 2014; 28: 236–57.
29. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A., Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J. Clin. Psychiatry.* 2008; 69(3): 341–8.
30. Gauthier S., Wirth Y., Möbius H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised,

- controlled studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005; 20(5): 459–64. DOI: 10.1002/gps.1341.
31. Гудкова А. А., Сорокина И. Б., Яковлев А. А., Гуляева Н. В., Гехт А. Б. Применение препарата Акатинол Мемантин у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010; 12: 37–40. [Gudkova A.A., Sorokina I.B., Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V., Gekht A.B. *Primeneniye preparata Akatinol Memantin u bol'nykh s sosudistymi kognitivnymi rasstroistvami. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 12: 37–40. (in Russian)].
 32. Успенская О. В., Яхно Н. Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврол. журн.* 2009; 14 (3): 49–54. [Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. *Vliyaniye memantina na kognitivnye funktsii patsientov s amnesticheskim variantom sindroma umerennykh kognitivnykh rasstroistv (kliniko-psikhologicheskoe i neirokhimicheskoe issledovanie). Nevrol. zhurn.* 2009; 14(3): 49–54. (in Russian)].
 33. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfpler A., Möbius H.J., Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; 33(7): 1834–9.
 34. Wilcock G., Möbius H.J., Stöfpler A.; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17(6): 297–305.
 35. Smith E., Cieslak A., Barber P., Chen J., Chen Y.W., Donnini I. et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e005568. DOI: 10.1161/JAHA.117.005568.
 36. Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(3): 326–31. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.11.005.
 37. Ota H., Ogawa S., Ouchi Y., Akishita M. Protective effects of NMDA receptor antagonist, memantine, against senescence of PC12 cells: A possible role of nNOS and combined effects with donepezil. *Exp. Gerontol.* 2015; 72: 109–16. DOI: 10.1016/j.exger.2015.09.016.
 38. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S., Saxton J., Sweet R.A., Wolk D.A. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009; 80(6): 600–7. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158964.
 39. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I.; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(3): 317–24. DOI: 10.1001/jama.291.3.317.
 40. Cummings J.L., Schneider E., Tariot P.N., Graham S.M.; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006; 67(1): 57–63. DOI: 10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1.
 41. Rosini M., Simoni E., Minarini A., Melchiorre C. Multi-target design strategies in the context of Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibition and NMDA receptor antagonism as the driving forces. *Neurochem. Res.* 2014; 39(10): 1914–23. DOI: 10.1007/s11064-014-1250-1.
 42. Shi X., Lin X., Hu R., Sun N., Hao J., Gao C. Toxicological Differences Between NMDA Receptor Antagonists and Cholinesterase Inhibitors. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2016; 31(5): 405–12. DOI: 10.1177/1533317515622283. ■

Библиографическая ссылка:

Пилипович А. А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 50–58.

Citation format for this article:

Pilipovich A. A. Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders. *Doctor.Ru*. 2017; 8(137): 50–58.

Опросник когнитивных ошибок как инструмент оценки компонентов патологической тревоги

А. Е. Бобров¹, Е. В. Файзрахманова²

¹ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, г. Москва



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: апробация и клиническое изучение русскоязычной версии Опросника когнитивных ошибок (ОКО).

Дизайн: валидизация психодиагностической методики.

Материалы и методы. С применением ОКО обследованы 204 амбулаторных пациента с тревожно-депрессивными расстройствами (основная группа) и 96 психически здоровых испытуемых (группа контроля).

Ретестовую надежность ОКО определяли с помощью корреляций между результатами первичного и повторного тестирования 25 представителей контрольной группы с интервалом 1–2 месяца. Данные ОКО анализировали посредством факторного анализа с вари-макс-вращением, ROC-анализа, корреляционного анализа.

Результаты. Определены высокая гомогенность (коэффициент альфа Кронбаха — 0,895) и ретестовая надежность ОКО (коэффициент ранговой корреляции Спирмена между суммарными баллами первичного и повторного тестирования — 0,7635). Структуру теста составили девять факторов: персонализация, чтение мыслей, упрямство, морализация, катастрофизация, выученная беспомощность, максимализм, преувеличение опасности, гипернормативность. Площадь под ROC-кривой суммарного балла ОКО (0,886) указала на очень хорошее диагностическое качество модели. Установлены значимые корреляции субшкал ОКО со шкалами Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ).

Заключение. Русскоязычный вариант ОКО обнаружил высокие надежность и валидность, хорошие диагностические возможности и может быть рекомендован к применению в исследовательских и прикладных целях.

Ключевые слова: когнитивные искажения, Опросник когнитивных ошибок, надежность, валидность, тревожные расстройства.

The Cognitive Mistakes Questionnaire as a Tool for Assessing Components of Pathological Anxiety

A. E. Bobrov¹, E. V. Faizrahmanova²

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse (a Federal Government-funded Institution), Russian Ministry of Health

² V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Russian Ministry of Health, Moscow

Study Objective: To test the Russian version of the Cognitive Mistakes Questionnaire (CMQ) and evaluate it in clinical settings.

Study Design: Validation of a psychodiagnostic method.

Materials and Methods: The CMQ was used to survey 204 outpatients with mixed anxiety and depressive disorders (main group) and 96 mentally healthy subjects (control group).

The test-retest reliability of the CMQ was assessed by correlating the scores obtained from the first and second administrations of the test, done at intervals of one to two months to 25 subjects from the control group. Data obtained from the CMQ were analyzed by factor analysis with varimax rotation, as well as ROC-analysis, and correlation analysis.

Study Results: The study showed that the CMQ has high homogeneity (Cronbach's alpha coefficient 0.895) and test-retest reliability (Spearman's rank correlation coefficient for total scores obtained from the first and second administrations 0.7635). The test contained the following nine items: personalization, thought reading, stubbornness, moralization, catastrophizing, learned helplessness, maximalism, exaggeration of danger, and hypernormativity. The area under the ROC-curve of the total CMQ score was 0.886, which indicates that the model's diagnostic quality is very good. Significant correlations were observed between CMQ subscale scores and Multiphasic Personality Inventory (MPI) scale scores.

Conclusion: This study showed that the Russian version of the CMQ is highly reliable and valid, has good diagnostic potential, and may be recommended for use in both research and practice.

Keywords: cognitive distortions, Cognitive Mistakes Questionnaire, reliability, validity, anxiety disorders.

Разработка принципов индивидуализации психотерапии тесно связана с выявлением и конкретизацией релевантных психотерапевтических «мишеней» [1–3]. Особый интерес в этом отношении представляет патологическая тревога, которая является центральным компонентом многих психопатологических состояний. Большинство специалистов сходятся во мнении, что генез тревоги при психических расстройствах различен. В самых общих чертах ее возникновение связывают с тремя основными источниками [4]: с реальной внешней угрозой и психической травмой (реалистическая и стрессовая тревога), с дисбалансом между ситуационными

факторами, самооценкой и самоконтролем (ситуационная и невротическая тревога) и, наконец, с несогласованностью психофизиологических стилей реагирования между собой и неконгруэнтностью требованиям социального контроля (личностная, моральная и обсессивная тревога).

В русле когнитивной теории все указанные варианты тревоги могут быть сведены к представлениям о когнитивном диссонансе, возникающем в результате неполного осознания и использования индивидуумом дезадаптивных когнитивных стратегий. Это, в свою очередь, проявляется в так называемых ошибках суждений, или когнитивных искажениях, которые

Бобров Алексей Евгеньевич — д. м. н., профессор, руководитель отделения консультативной и дистанционной психиатрии ФГБУ «МНИИП» — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: bobrov2004@yandex.ru

Файзрахманова Елена Валерьевна — аспирант ФГБУ «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23. E-mail: usatenko2003@mail.ru

сопряжены с неправильной интерпретацией индивидуальном смысловых контекстов. Устойчивость таких искажений характерна для целого ряда психопатологических состояний, а их коррекция через более или менее полное осознание во многом определяет суть психотерапии как метода лечения. Именно поэтому большинство психотерапевтических подходов адресуется к когнитивно-смысловым процессам [5].

Между тем психологические механизмы возникновения когнитивных искажений, характерных для разных видов тревоги, неодинаковы. Это необходимо учитывать при индивидуализированном подходе к лечению тревожных расстройств, и, соответственно, объективация тревожных переживаний и их когнитивно-смысловых «источников» может оказаться весьма полезной в практическом отношении. Для их выявления нередко используют опросники, нацеленные на обнаружение когнитивных искажений [6, 7]. В литературе описано несколько таких инструментов: Dysfunctional Attitude Scale, DAS, (A. N. Weissman, A. T. Beck, 1978); Automatic Thoughts Questionnaire, ATQ (S. D. Hollon, P. C. Kendall, 1980); Cognitive Errors Questionnaire, CEQ (M. F. Lefebvre, 1981); Cognitive Mistakes Questionnaire, CMQ (A. Freeman, R. DeWolf, 1992); Cognitive Distortion Scale, CDS (J. Briere, 2000); Inventory of Cognitive Distortions, ICD (C. L. Yurica, 2002). Из них только CMQ (Опросник когнитивных ошибок, ОКО) переведен на русский язык [8]. Однако русскоязычная версия указанного теста не валидизирована и ее психометрические характеристики остаются неизученными.

Цель настоящего исследования состояла в апробации и клиническом изучении русскоязычной версии ОКО [8]. Выбор теста для клинического применения был обусловлен его доказанной практической ценностью, а также стабильностью форм патологической тревоги, депрессии и поведенческих расстройств, выделяемых с его помощью в различных культурно-языковых средах [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С применением ОКО были обследованы 204 пациента с тревожно-депрессивными расстройствами, обратившихся за амбулаторной психотерапевтической помощью в Московский НИИ психиатрии. Среди этих пациентов, представлявших *основную группу*, было 125 женщин и 79 мужчин. Возраст испытуемых составлял от 18 до 62 лет (в среднем — $35,5 \pm 11,8$ года), 78 человек имели среднее и 126 — высшее образование.

В клиническом отношении состояние обследованных больных определяли следующие ведущие диагнозы: депрессивный эпизод легкой степени ($n = 32$), паническое расстройство ($n = 37$), агорафобия с паническим расстройством и без него ($n = 24$), генерализованное тревожное расстройство ($n = 39$), обсессивно-компульсивное расстройство ($n = 22$), соматоформное расстройство ($n = 12$), расстройство адаптации ($n = 26$), специфические расстройства личности (неустойчивого и тревожно-зависимого вариантов; $n = 12$).

В исследование включались пациенты с наличием клинически выраженных проявлений патологической психической тревоги в форме панических приступов, фобий, тревожных опасений, стрессовой тревоги, а также тревоги ожидания.

Критериями исключения являлись расстройства шизофренического спектра, депрессивные эпизоды тяжелой степени, алкогольная или наркотическая зависимость, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Обследование с помощью ОКО прошли также 96 психически здоровых испытуемых *контрольной группы*: 62 жен-

щины и 34 мужчины в возрасте от 18 до 59 лет (в среднем — $32,1 \pm 8,8$ года).

Все обследованные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Опросник когнитивных ошибок. Оригинальная версия ОКО включает 50 пунктов; каждый из них имеет четыре градации, в соответствии с которыми испытуемый оценивает свойственность ему того или иного утверждения. Пункты образуют 10 субшкал (по 5 пунктов в каждой), характеризующих выделенные с помощью факторного анализа когнитивные «источники» тревоги: «Преувеличение опасности», «Катастрофизация», «Долженствование», «Чтение мыслей», «Персонализация», «Категоричность», «Максимализм», «Доверие критику», «Сравнение с другими», «Самоуверенность» [8]. При проведении настоящего исследования из данного опросника были исключены пункты, составляющие субшкалу «Самоуверенность», которые отражают завышенную самооценку, идеи собственной исключительности и непогрешимости. Таким образом, в апробируемый тест вошли 45 пунктов, а максимальное количество баллов, которое мог набрать испытуемый, равнялось 180.

1. *Ретестовую надежность* опросника оценивали посредством определения достоверности различий и силы корреляционной связи между пунктами, субшкалами и суммарными баллами по тесту в двух замерах на одной и той же выборке испытуемых (применяли W-критерий Вилкоксона для связанных выборок и коэффициент ранговых корреляций Спирмена). В тестировании участвовали 25 представителей контрольной группы: 17 женщин и 8 мужчин в возрасте 23–39 лет (в среднем — $26,0 \pm 3,3$ года) с высшим и неоконченным высшим образованием. Период между первичным и повторным опросами составлял от 1 до 2 месяцев.

2. *Согласованность пунктов, или гомогенность*, ОКО определяли с помощью вычисления коэффициента альфа Кронбаха на смешанной выборке из 300 человек.

3. *Диагностическую чувствительность, специфичность и эффективность* теста оценивали путем ROC-анализа суммарного балла ОКО у испытуемых основной ($n = 204$) и контрольной ($n = 96$) групп. Метод ROC-анализа представляет собой аналог бинарной классификации с применением ROC-кривой (англ. receiver operating characteristic — рабочая характеристика приемника). Отрезная точка была выбрана таким образом, чтобы соблюдался баланс между чувствительностью и специфичностью (определяли минимальную разность между максимальной долей истинно положительных результатов и максимальной долей истинно отрицательных результатов).

4. Изучение *внутренней структуры* и выделение субшкал ОКО осуществляли на основе факторного анализа с варимакс-вращением, проводившегося по результатам тестирования 204 пациентов с патологической тревогой.

5. *Интеркорреляционную (внешнюю) валидность* теста изучали посредством анализа корреляций между суммарным баллом, субшкалами ОКО и шкалами теста ММИЛ («Методика многостороннего исследования личности» [10]) на выборке из 115 пациентов основной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретестовая надежность и внутренняя согласованность

Из 45 пунктов теста по 43 пунктам результаты первичного и повторного тестирования не показали достоверных различий; неустойчивыми оказались два утверждения: «Во мне

силен дух соревнования» (пункт 27) и «Я расстраиваюсь, когда слышу об успехах других людей» (пункт 28). Высокая корреляционная связь обнаружена между суммарными баллами первого и второго срезов: коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен 0,7635. Таким образом, полученные данные подтвердили ретестовую надежность ОКО.

Коэффициент альфа Кронбаха составил 0,895, что является показателем высокой согласованности утверждений, свидетельствующим в пользу валидности ОКО.

Диагностическая эффективность теста

Результаты ROC-анализа представлены на диаграмме (рис.). Площадь под ROC-кривой (англ. area under curve, AUC) составила 0,886, что указывает на очень хорошее диагностическое качество модели. В основной группе 77,7% пациентов имели истинно положительные результаты (чувствительность теста). В группе контроля у 89,8% здоровых лиц были получены истинно отрицательные результаты (специфичность теста) [11, 12]. Значение отрезной точки по суммарному баллу ОКО составило 93.

Результаты факторного анализа и интерпретация выделенных факторов

Для изучения когнитивных «источников» тревоги по алгоритмам факторного анализа с варимакс-вращением были обработаны данные тестирования 204 пациентов

с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. В результате выделены девять факторов, не идентичных субшкалам разработчиков теста по набору утверждений и содержанию (табл. 1).

Рис. ROC-кривая суммарного балла Опросника когнитивных ошибок у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами (n = 204) и в группе контроля (n = 96)

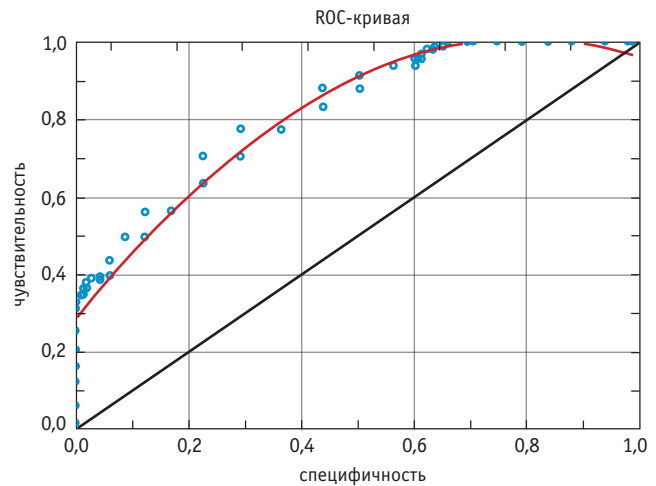


Таблица 1

Факторная структура Опросника когнитивных ошибок

Номер и название фактора	№ пункта	Содержание пункта	Факторная нагрузка
1. Персонализация	20	Я полагаю, что все замечания означают одно и то же, им одна негативная цена	0,7126
	16	Люди сознательно затрагивают именно те области, в которых я особенно чувствителен к критике	0,6889
	15	Я чувствую, что меня несправедливо обвиняют в том, что находится вне моего контроля	0,6665
	19	Я слышу только негативные замечания и часто не замечаю похвалы	0,6381
	13	Меня критикуют чаще, чем других людей	0,6365
2. Чтение мыслей	14	Я всегда могу определить, когда человек нападает именно на меня, даже если он не упоминает моего имени	0,7193
	8	Всегда можно определить, что думает человек, понаблюдав за его жестами и мимикой	0,6616
	17	В отношении критики у меня действует шестое чувство, я всегда угадываю, когда говорят обо мне	0,6107
	6	Я могу точно сказать, о чем думают другие	0,6050
	9	Я полагаю, что, когда люди проводят много времени вместе, они настраиваются на мысли друг друга	0,4416
3. Упрямство	43	Когда меня просят что-то сделать, я бываю недовольным, ершистым	0,6844
	44	Я считаю, что все должно делаться по-моему или не делаться вовсе	0,6096
	42	Люди упрекают меня в том, что я не умею слушать	0,5136
	45	Я склонен откладывать очень важные дела и бываю очень медлительным	0,4133
	23	Лучше я ничего не буду делать, чем возьмусь за работу ниже моего достоинства	0,3106
4. Морализация	11	Я в ответе за то, чтобы любимые мною люди были счастливы	0,6295
	12	Если что-то не получается, я чувствую, что это моя вина	0,5686
	39	На меня давит необходимость поступать правильно	0,5525
	40	Меня угнетает необходимость сделать все дела	0,4429
	21	Я расстраиваюсь, если мне не удастся завершить дело	0,3891

Номер и название фактора	№ пункта	Содержание пункта	Факторная нагрузка
5. Катастрофизация	3	Я легко прихожу в возбуждение	0,7604
	1	Я слишком бурно реагирую даже на самые мелкие проблемы	0,7601
	2	Мне говорят, что я делаю из мухи слона	0,7488
	10	Я расстраиваюсь из-за того, что, как мне кажется, думает другой человек, а потом оказывается, что я был не прав	0,3653
	25	Даже самая незначительная ошибка может испортить мне весь день и даже всю жизнь	0,3027
6. Выученная беспомощность	26	По сравнению с другими я неудачник	0,7402
	38	Оглядываясь на прожитую жизнь, я вижу больше неудач, нежели успехов	0,6837
	4	Не стоит даже пробовать, все равно ничего не получится	0,6600
	5	Я заранее знаю, что все будет плохо	0,6513
	36	Я испытываю чувство вины из-за того, что должен был сделать что-то в прошлом, но не сделал	0,5755
	35	Я избегаю предпринимать какие-то действия из-за боязни травмы и неудачи	0,5746
	34	Я упустил хорошую возможность, потому что опасался рисковать	0,5297
	29	Я падаю духом оттого, что нахожусь не там, где должен быть	0,5222
7. Максимализм	28	Я расстраиваюсь, когда слышу об успехах других людей	0,4876
	22	Если обо мне говорят, что я такой же, как все, или один из многих, я чувствую себя оскорбленным	0,7405
	24	Для меня очень важно, чтобы люди воспринимали меня как человека, ни на йоту не отступающего от стандарта безупречности	0,6383
	18	Негативные замечания ранят меня по-настоящему, иногда я впадаю в депрессивное состояние	0,4490
	21	Я расстраиваюсь, если мне не удастся завершить дело	0,4298
	25	Даже самая незначительная ошибка может испортить мне весь день и даже всю жизнь	0,3863
8. Преувеличение опасности	23	Лучше я ничего не буду делать, чем возьмусь за работу ниже моего достоинства	0,3632
	33	Не люблю пользоваться случаем	0,4390
	34	Я упустил хорошую возможность, потому что опасался рисковать	0,4231
	35	Я избегаю предпринимать какие-то действия из-за боязни травмы и неудачи	0,3840
	23	Лучше я ничего не буду делать, чем возьмусь за работу ниже моего достоинства	0,3623
	9	Я полагаю, что, когда люди проводят много времени вместе, они настраиваются на мысли друг друга	0,3517
	31	Мир, знаете ли, очень опасное место	0,3374
9. Гипернормативность	27	Во мне силен дух соревнования	-0,4156
	37	Я считаю, что надо жить по правилам	0,8062
	40	Меня угнетает необходимость сделать все дела	0,4439
	32	Если не хочешь иметь неприятности, соблюдай осторожность в словах и делах	0,3731
	33	Не люблю пользоваться случаем	0,3543
	41	Мне безразлично мнение окружающих	-0,4386

1. *Персонализация.* Ожидание враждебного и неодобри- тельного отношения к себе; любое несогласие или заме- чание воспринимаются как отвержение, подавление или унижение. Пункты: 20, 16, 15, 19, 13. Проявления: фиксация на критических замечаниях и несогласии с другими, обидчи- вость, недоверие и настороженность, ожидание негативно- го отношения к себе, упреков, обмана, отверже- ния и унижения со стороны других.

2. *Чтение мыслей.* Склонность приходить к недостаточно логически обоснованным выводам; тенденция «додумывать» за других людей, опираясь на субъективные ожидания, интуитивные оценки и проекции. Пункты: 14, 8, 17, 6, 9.

Проявления: односторонние, как правило, негативные суждения о намерениях, поступках и оценках других людей; неумение логически и с различных сторон рассмотреть при- чины и обстоятельства поведения окружающих.

3. *Упрямство.* Настойчивое стремление отстаивать свою самооценку, связанное со страхом ошибиться, эго- центрическая иерархизация и сужение проблемного поля. Пункты: 43, 44, 42, 45, 23. Проявления: негибкость суждений, преобладание эгоцентрических защитных суждений и без- действия, склонность явно или скрыто оспаривать мнение и предложения других людей «из принципа», отождествляя себя с предметом спора.

4. *Морализация.* Декларирование повышенной моральной ответственности, стремление к обеспечению безопасности за счет морального контроля над окружающими. Пункты: 11, 12, 39, 40, 21. Проявления: преобладание моральных суждений и оценок в восприятии явлений и людей, представляющих потенциальное неудобство или опасность.

5. *Катастрофизация.* Склонность преувеличивать значимость проблем и бурно на них реагировать, как правило, вследствие прямого столкновения идеализированных представлений о себе и окружающих с реальностью. Пункты: 3, 1, 2, 10, 25. Проявления: обостренное, негативно преувеличенное реагирование на проблемы, выражающееся в нереалистичном ожидании угрозы жизни, здоровью, благосостоянию, общественному статусу, в потере доверия и в уверенности в обмане со стороны других; склонность к аффективно-шоковым и диссоциативным реакциям.

6. *Выученная беспомощность.* Обесценивание собственного «я», принижение своих возможностей и способностей, сопряженное со стремлением снять с себя ответственность за жизненные неудачи, и декларирование пессимистической установки. Пункты: 26, 38, 4, 5, 36, 35, 34, 29, 28. Проявления: повторяющееся очевидное обесценивание своих возможностей, положения и достижений, стремление к поиску защиты и покровительства, декларирование своей слабости и беспомощности как оправдание неудач и нежелания активно преодолевать имеющиеся затруднения.

7. *Максимализм.* Амбициозность и крайность в оценках, потребность в восхищении, выражающаяся через нарциссическую безупречность. Пункты: 22, 24, 18, 21, 25, 23. Проявления: крайность в суждениях, тенденция преувеличивать свои достижения и упрекать окружающих в их недооценке, комплекс Золушки (фрустрация ожиданий вос-

хищения как награды за трудолюбие и безупречность), обесценивание других за лень и необязательность.

8. *Преувеличение опасности.* Уклонение от непредвиденных обстоятельств, избегание рисков, ответственности и соперничества вследствие преувеличения опасностей. Пункты: 33, 34, 35, 23, 9, 31 и 27 (с отрицательным значением). Проявления: самоограничения и повышенный самоконтроль со ссылками на многочисленные или преувеличенные опасности, неблагоприятные обстоятельства и/или недоброжелательное отношение; избегающая осторожность и пассивность.

9. *Гипернормативность.* отождествление себя с социальными нормами, перфекционизм, стремление обезопасить себя за счет тщательного следования нормам и социальным предписаниям. Пункты: 37, 40, 32, 33 и 41 (с отрицательным значением). Проявления: безусловная и не всегда критичная приверженность правилам, нормам поведения и этикету, исполнительность и тщательность, избыточная вежливость и аккуратность во взаимоотношениях, тенденция к вынесению оценок исходя из принятых в данной группе социальных нормативов.

Из *таблицы 2* видно, что суммарный балл ОКО коррелировал на среднем уровне с оценочными шкалами F («Достоверность») и K («Конформность»), а также с 6-й («Паранойяльность»), 7-й («Психастения»), 8-й («Аутизация») и в меньшей степени с другими клиническими шкалами ММИЛ. Практически все субшкалы ОКО статистически значимо коррелировали с клиническими шкалами ММИЛ, при этом наиболее выраженную взаимосвязь со шкалами ММИЛ имел показатель «Выученная беспомощность» ОКО. Важно отметить хороший уровень корреляции субшкалы «Персонализация» ОКО со шкалами F, K и 6-й шкалой ММИЛ,

Таблица 2

Корреляция между шкалами теста «Методика многостороннего исследования личности» (ММИЛ) и факторами Опросника когнитивных ошибок на выборке пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра (n = 115)

Шкалы теста ММИЛ	Опросник когнитивных ошибок									
	суммарный балл	персонализация	чтение мыслей	упрямство	морализация	катастрофизация	выученная беспомощность	максимализм	преувеличение опасности	гипернормативность
L	-0,112	-0,042	-0,007	-0,243	-0,121	-0,111	0,007	-0,157	0,216	0,062
F	0,429*	0,396*	0,301*	0,286*	0,204	0,289*	0,397*	0,343*	0,099	0,172
K	-0,568*	-0,539*	-0,253	-0,315*	-0,391*	-0,500*	-0,390*	-0,422*	-0,209	-0,258
S1	0,146	0,118	0,166	-0,037	0,029	0,009	-0,006	0,088	-0,017	0,180
S2	0,144	0,137	-0,026	-0,069	0,107	0,171	0,366*	0,191	0,223	0,194
S3	0,096	0,013	0,148	0,028	0,039	0,031	0,003	0,036	-0,066	0,024
S4	0,255*	0,296*	0,228	0,058	0,127	0,201	0,374*	0,155	0,125	0,063
S5	-0,053	-0,100	-0,034	0,152	-0,071	-0,162	-0,149	-0,107	-0,056	-0,110
S6	0,500*	0,413*	0,330*	0,148	0,283*	0,383*	0,415*	0,395*	0,105	0,145
S7	0,422*	0,294*	0,152	0,092	0,336*	0,352*	0,473*	0,310*	0,172	0,261*
S8	0,434*	0,384*	0,326*	0,243	0,159	0,253	0,403*	0,293*	0,160	0,098
S9	0,334*	0,237	0,264*	0,203	0,084	0,161	-0,015	0,095	-0,152	-0,028
S0	0,226*	0,236	0,019	0,028	0,118	0,213	0,419*	0,141	0,396*	0,273*

* Уровень значимости коэффициента корреляции $p < 0,05$ (ранговая корреляция Спирмена).

Примечание. L — шкала лжи; F — «Достоверность»; K — «Конформность»; S1 — «Соматизация»; S2 — «Депрессия»; S3 — «Демонстративность»; S4 — «Протест/Импульсивность»; S5 — «Полороловые интересы»; S6 — «Паранойяльность»; S7 — «Психастения»; S8 — «Аутизация»; S9 — «Гипомания»; S0 — «Социальная включенность».

субшкалы «Катастрофизация» — со шкалами F, K, 6 и 7, а субшкалы «Максимализм» — со шкалами F, K и 6, 7, 8.

Меньший, но статистически значимый уровень корреляций отмечался между субшкалой «Чтение мыслей» ОКО и шкалами F, 6, 8 и 9 («Гипомания») ММИЛ, а также между субшкалой «Упрямство» и шкалами F и K. Следует также обратить внимание на наличие значимой отрицательной корреляции субшкалы «Морализация» ОКО со шкалой K ММИЛ. Что касается субшкал «Преувеличение опасности» и «Гипернормативность», то указанные субшкалы ОКО статистически значимо коррелировали с 0-й («Социальная включенность») шкалой ММИЛ. Субшкала «Гипернормативность» была также связана с 7-й шкалой ММИЛ.

В результате факторного анализа ОКО состав утверждений вновь выделенных факторов-субшкал был изменен. С целью изучения диагностических характеристик каждой из этих субшкал был проведен ROC-анализ на смешанной выборке с определением отрезной точки, разделяющей показатели пациентов с аффективными и поведенческими расстройствами и испытуемых контрольной группы (табл. 3). Общий балл по каждой субшкале вычисляли путем суммирования баллов, присвоенных испытуемым каждому утверждению, вошедшему в шкалу (по алгоритму: никогда — 1 балл; иногда — 2 балла; часто — 3 балла; всегда — 4 балла). Для двух утверждений (27 и 41) применяли обратный алгоритм подсчета (всегда — 1 балл; часто — 2 балла; иногда — 3 балла; никогда — 4 балла), так как они вошли в факторы-субшкалы с отрицательным знаком. Из таблицы 3 видно, что все субшкалы обладают удовлетворительными предсказательными качествами: от средних до отличных.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлены ретестовая надежность ОКО (коэффициент ранговой корреляции Спирмена между суммарными баллами первого и второго срезов составил 0,7635), а также внутренняя согласованность этого теста (коэффициент альфа Кронбаха равен 0,895). При сопоставлении ОКО с ММИЛ подтверждена его валидность.

Следует особо остановиться на факторной структуре русскоязычной версии ОКО и содержательной интерпретации входящих в него субшкал. В результате анализа выделены девять факторов-субшкал. Семь из них: «Катастрофизация», «Преувеличение опасности», «Максимализм», «Персонализация», «Чтение мыслей», «Морализация» («Долженство-

вание» в оригинальной версии), «Упрямство» (близкий по набору утверждений к субшкале «Категоричность» в оригинальной версии) — по содержанию и, частично, по набору утверждений были аналогичны субшкалам первоначальной версии теста [8]. Два фактора («Выученная беспомощность» и «Гипернормативность») оказались характерны только для русскоязычной выборки, а два фактора из англоязычной версии («Доверие критику» и «Сравнение с другими») в полученную факторную структуру не вошли. Два пункта не вошли ни в один из факторов: 7 («Мои близкие должны знать, чего я хочу») и 30 («Мне кажется, что если хочешь добиться успеха, то надо постоянно сравнивать себя с другими»).

Хорошая корреляция субшкалы «Выученная беспомощность» с целым рядом шкал теста ММИЛ указывает на то, что данная субшкала отражает типичную для невротических состояний несбалансированность самовосприятия и самооценки. Это сопровождается ограничительным поведением (корреляция с 7-й шкалой ММИЛ), социальной изоляцией (корреляция с 0-й шкалой), настороженностью и параноидными проекциями (корреляция с 6-й шкалой), отчужденностью и деперсонализацией (корреляция с 8-й шкалой). Кроме того, при увеличении общего балла по данной субшкале ОКО отмечаются протест (корреляция с 4-й шкалой ММИЛ), блокада побуждений (корреляция со 2-й шкалой), а также поиск помощи и тенденция преувеличивать тяжесть своего состояния (положительная корреляция со шкалой F и отрицательная — со шкалой K).

Положительная корреляция субшкалы «Персонализация» с 6-й шкалой ММИЛ и ее негативная корреляция со шкалой K свидетельствуют о полном соответствии этой субшкалы содержанию (недоверчивость, настороженность, скептицизм и склонность преувеличивать выраженность межличностных конфликтов). Аналогичная ситуация прослеживается и с субшкалой «Катастрофизация», которая положительно коррелирует с 6-й и 7-й шкалами ММИЛ, а также со шкалой F и негативно — со шкалой K (страх, тревога, повышенная осторожность, поиск помощи и склонность преувеличивать межличностные затруднения). Близкий характер соотношений наблюдается также между субшкалой «Максимализм» и шкалами ММИЛ. Однако эта субшкала, в отличие от субшкалы «Катастрофизация», коррелирует также с 8-й шкалой ММИЛ, что указывает на своеобразие оценок и восприятие реальности, присущее лицам, склонным выносить крайние суждения.

Таблица 3

Результаты ROC-анализа субшкал Опросника когнитивных ошибок (ОКО) в смешанной выборке из пациентов с аффективными и поведенческими расстройствами (n = 204) и испытуемых группы контроля (n = 96)

№	Субшкалы ОКО	Пункты	Точка отсечения по субшкале	Диагностическое качество субшкалы по величине площади под ROC-кривой
1	Персонализация	13, 15, 16, 19, 20	1,2	0,7776 (хорошее)
2	Чтение мыслей	6, 8, 9, 14, 17	1,8	0,6230 (среднее)
3	Упрямство	10, 11, 12, 21, 39	2,4	0,7180 (хорошее)
4	Морализация	11, 12, 21, 39, 40	2,6	0,6826 (среднее)
5	Катастрофизация	1, 2, 3, 10, 25	1,8	0,7808 (хорошее)
6	Выученная беспомощность	4, 5, 26, 28, 29, 35, 36, 38, 44	1,7	0,9002 (отличное)
7	Максимализм	18, 21, 22, 24, 25	1,8	0,7571 (хорошее)
8	Преувеличение опасности	9, 23, -27, 31, 33, 34, 35	2,0	0,7655 (хорошее)
9	Гипернормативность	32, 33, 37, 40, -41	2,6	0,7367 (хорошее)

Положительные корреляции субшкалы «Чтение мыслей» с 6-й, 8-й и 9-й шкалами, а также со шкалой F ММИЛ представляются естественными, поскольку эта субшкала отражает тенденцию делать недостаточно обоснованные выводы, опираясь на субъективные ожидания и проекции. То же можно сказать и о субшкале «Преувеличение опасности», которая коррелирует с 0-й шкалой ММИЛ, что свидетельствует о тенденции к социальному избеганию.

Субшкалы ОКО «Морализация» и «Гипернормативность» коррелируют с 7-й шкалой ММИЛ. При этом «Морализация» одновременно дает положительную корреляцию с 6-й шкалой и отрицательную — со шкалой К, что указывает на связанную с ней аффективную ригидность и отрицание конформного поведения, тогда как «Гипернормативность» положительно коррелирует с 0-й шкалой ММИЛ, что свидетельствует об ассоциированных с ней затруднениях в социальных контактах.

Субшкала «Упрямство» — единственный параметр ОКО, который коррелирует только с оценочными шкалами F и K. Это является подтверждением того, что данная субшкала отражает оценочную установку, определяемую как склонность отстаивать правильность своего поведения, игнорируя социальные стереотипы и усугубляя межличностное противостояние.

Выводы

1. Установлены высокая надежность, валидность и гомогенность русскоязычной версии ОКО. В результате ROC-

анализа определен оптимальный диагностически значимый уровень суммарного балла (отрезная точка теста).

2. Изучена внутренняя факторная структура этого теста, на основании чего выделены девять субшкал ОКО. Продемонстрированы их хорошая чувствительность и специфичность, определены критерии диагностической значимости для каждой из субшкал.

3. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи между выделенными субшкалами ОКО и шкалами теста ММИЛ, что подтверждает внешнюю валидность ОКО и его субшкал.

4. Наиболее сильную связь со шкалами ММИЛ обнаружили субшкалы ОКО, характеризующие когнитивные искажения по типу выученной беспомощности, персонализации, чтения мыслей, катастрофизации и максимализма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опросник когнитивных ошибок (ОКО) апробирован на смешанной русскоязычной выборке испытуемых и показал высокие надежность, валидность и внутреннюю согласованность. Субшкалы и суммарный балл ОКО обнаружили хорошие диагностические качества, эффективность при разграничении между пациентами с патологической тревогой и здоровыми лицами. ОКО может быть рекомендован к дальнейшим исследованиям на клинических выборках, а также как инструмент для изучения динамики состояния в ходе психотерапии и повышения метакогнитивных способностей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А. Е. Дискуссионные заметки о современной психиатрии (методологический аспект). Независимый психиатр. журн. 2016; 16 (3): 22–7. [Bobrov A.E. Diskussionnye zametki o sovremennoi psikiatrii (metodologicheskii aspekt). Nezavisimyi psikiatr. zhurn. 2016; 16(3): 22–7. (in Russian)]
2. Гаранян Н. Г., Холмогорова А. Б. Интегративная психотерапия тревожных и депрессивных расстройств. Консультатив. психология и психотерапия. 1996; 3: 112–63. [Garanyan N.G., Kholmogorova A.B. Integrativnaya psikhoterapiya trevozhnykh i depressivnykh rasstroistv. Konsul'tativ. psikhologiya i psikhoterapiya. 1996; 3: 112–63. (in Russian)]
3. Ляшкова С. В., Ташлыков В. А., Семенова Н. В. Подходы к определению и типологии мишеней психотерапии в контексте задач совершенствования индивидуальных программ психотерапии. Обзорные психиатрии и мед. психологии. 2017; 1: 89–98. [Lyashkovskaya S.V., Tashlykov V.A., Semenova N.V. Podkhody k opredeleniyu i tipologii mishenei psikhoterapii v kontekste zadach sovershenstvovaniya individual'nykh program psikhoterapii. Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii. 2017; 1: 89–98. (in Russian)]
4. Crocq M.A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. Dialogues Clin. Neurosci. 2015; 17(3): 319–25.
5. Robinson L.A., Berman J.S., Neimeyer R.A. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. Psychol. Bull. 1990; 108(1): 30–49.
6. Lindhiem O., Bennett C.B., Orimoto T.E., Kolko D.J. A Meta-Analysis of Personalized Treatment Goals in Psychotherapy: A Preliminary Report and Call for More Studies. Clin. Psychol. (New York). 2016; 23(2): 165–76.

7. Ng E.H.N., Rundner M., Lunner T., Ronnberg J. Effects of hearing and signal processing on cognitive outcome measurements. Poster presented at ICHON, Lake Tahoe, CA; 2010.
8. Фриман А., Девульф Р. Десять глупейших ошибок, которые совершают люди. СПб.: Питек; 2011. 236 с. [Friman A., Devul'f R. Desyat' glupeishikh oshibok, kotorye sovershayut lyudi. SPb.: Piter; 2011. 236 s. (in Russian)]
9. Yurica C.L. Inventory of cognitive distortions: Development and validation of a psychometric test for the measurement of cognitive distortions. Philadelphia College of Osteopathic Medicine; 2002. 266 p.
10. Березин Ф. Б., Мирошников М. П., Соколова Е. Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. 3-е изд., испр. и доп. М.: изд-во «Березин Феликс Борисович»; 2011. 320 с. [Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti. Struktura, osnovy interpretatsii, nekotorye oblasti primeneniya. 3-e izd., ispr. i dop. M.: izd-vo 'Berezin Feliks Borisovich'; 2011. 320 s. (in Russian)]
11. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin. Chem. 1993; 39(4): 561–77.
12. Палин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ — математический аппарат. BaseGroupLabs «Аналитические технологии»; 2006. URL: <https://basegroup.ru/community/articles/logistic> (дата обращения — 20.04.2017). [Palin N. Logisticheskaya regressiya i ROC-analiz — matematicheskii apparat. BaseGroupLabs 'Analiticheskie tekhnologii'; 2006. URL: <https://basegroup.ru/community/articles/logistic> (data obrashcheniya — 20.04.2017). (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Бобров А. Е., Файзрахманова Е. В. Опросник когнитивных ошибок как инструмент оценки компонентов патологической тревоги // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 59–65.

Citation format for this article:

Bobrov A. E., Faizrahmanova E. V. The Cognitive Mistakes Questionnaire as a Tool for Assessing Components of Pathological Anxiety. Doctor.Ru. 2017; 8(137): 59–65.

ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЭЭГ	— электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	NMDA	— N-метил-D-аспартат
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра		
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты		