

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК «НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ»

Том 18, № 4, 2019

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ
№ 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал издается при поддержке
ТРОО «Академия доказательной медицины»

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:
Scopus

Web of Science (WoS (ESCI))

РИНЦ (Science Index)

RSCI

Ulrich's International Periodicals Directory

Cyberleninka

DOAS

Редакция:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.

Тел.: (382-2)-51-41-53.

<http://bulletin.tomsk.ru>

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.

634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид

Перевод: М.Е. Орлова, Дж. Палацца

Электронная верстка, дизайн обложки

А.Д. Кривонова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,

634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 23.12.2019 г.

Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».

Печ. л. 36,5. Усл. печ. л. 35.

Тираж 500 экз. Заказ 403.

Цена – свободная.

Дата выхода в свет 26.12.2019.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом
отделении почты России, подписной индекс 46319

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

© Сибирский государственный медицинский университет, 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, академик РАН (Томск)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

А.М. Огородова, член-корреспондент РАН (Томск)

О.И. Уразова, член-корреспондент РАН (Томск)

ВЫПУСКАЮЩИЕ РЕДАКТОРЫ:

В.М. Алифирова, профессор (Томск)

А.Н. Корнетов, профессор (Томск)

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.И. Афтанас, академик РАН (Новосибирск)

А.Н. Байков, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.А. Баранов, академик РАН (Москва)

А.И. Венгеровский, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Е.Г. Григорьев, член-корреспондент РАН (Иркутск)

А.М. Дыгай, академик РАН (Томск)

М.В. Завьялова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.В. Капилович, профессор, д-р мед. наук (Томск)

С.И. Карась, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Р.С. Карпов, академик РАН (Томск)

В.И. Киселев, член-корреспондент РАН (Барнаул)

Н.А. Корнетов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

С.В. Логвинов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.Д. Макацария, член-корреспондент РАН (Москва)

А.С. Намазова-Баранова, академик РАН (Москва)

С.А. Некрылов, профессор, д-р ист. наук (Томск)

В.П. Пузырев, академик РАН (Томск)

В.Ю. Серебров, профессор, д-р мед. наук (Томск)

В.И. Стародубов, академик РАН (Москва)

Е.А. Степанова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.Т. Тепляков, профессор, д-р мед. наук (Томск)

В.А. Ткачук, академик РАН (Москва)

В.А. Труфакин, академик РАН (Новосибирск)

О.С. Федорова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

И.А. Хлусов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Е.Л. Чойнзонов, академик РАН (Томск)

А.Г. Чучалин, академик РАН (Москва)

А.В. Шабров, академик РАН (Санкт-Петербург)

В.А. Шкурупий, академик РАН (Новосибирск)

М.С. Юсубов, профессор, д-р хим. наук (Томск)

A. Antsaklis, профессор (Греция)

F. Chervenak, профессор (США)

C. Dadak, профессор (Австрия)

Y. Dekhtyar, профессор (Латвия)

M. Epple, профессор (Германия)

D. Gailani, профессор (США)

P. Odermatt (Швейцария)

J. Odland (Норвегия)

M. Poyurovsky, профессор (Израиль)

V. Zhdankin, профессор (США)

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

SPECIAL ISSUE "NEUROLOGY AND PSYCHIATRY"

Volume 18, No. 4, 2019

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University, the Ministry
for Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of the Russian Federation
for Affairs of the Press, Television and Radio
Broadcasting and Mass Communication Media
Certificate of registration PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

The journal is published and supported
by Tomsk Regional Organization «Academy
of Evidence-based Medicine»

Bulletin of Siberian Medicine is included:
in the List of peer-reviewed scientific journals
and publications issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index
RSCI

Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:

107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Publisher: the Siberian State Medical University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.

Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid
Translate: M.E. Orlova, D. Palazza
Electronic makeup, cover design
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 23.12.2019
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Mysl' font.
P.l. 36,5. C.p.l. 35.
500 copies. Odder no 403.

The price – free.
Date of publication 26.12.2019.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness
of information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2019

EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitskiy, *Academician of RAS (Tomsk)*

DEPUTY-EDITORS-IN-CHIEF:

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*
O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

EDITORS OF SPECIAL ISSUE:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
P. Odermatt, *(Switzerland)*
J. Odland, *(Norway)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С., Цускман И.Г. Особенности глиоархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий	Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V., Stepanov S.S., Tsuskman I.G. Cytoarchitectonic features of the neocortex, archicortex and amygdala of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries
7	7
Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии	Bykova A.Yu., Kulesb A.A., Kayleva N.A., Kuklina E.M., Sbestakov V.V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy
16	16
Ветрова М.В., Кучменко Д.Н., Генина И.Н., Гончаров О.В., Рыбакова К.В., Семенова Н.В., Зубова Е.Ю., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Распространенность нарушений сна среди пациентов с зависимостью от различных психоактивных веществ	Vetrova M.V., Kuchmenko D.N., Genina I.N., Goncharov O.V., Rybakova K.V., Semenova N.V., Zubova E.Yu., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Krupitsky E.M. The prevalence of the sleep disturbances among the patients with substance use disorders
26	26
Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая предрасположенность к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию?	Goncharova A.A., Kornetova E.G., Kornetov A.N., Semke A.V. Is there constitutional and morphological predisposition to akathisia in schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy?
36	36
Гребенюк О.В., Алифиров В.М., Светлик М.В., Катаева Н.Г., Васильев В.Н. Вариабельность сердечного ритма и состояние системной гемодинамики у взрослых с впервые возникшим нетравматическим эпилептическим приступом при орто-клиностатической нагрузке	Grebnyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Kataeva N.G., Vasilyev V.N. Heart rate variability and systemic hemodynamic state in adults with a first time, non-traumatic epileptic seizure during an orthoclinostatic stress test
44	44
Королева Е.С., Алифиров В.М., Бразовская Н.Г., Плотников Д.М., Левчук Л.А., Бойко А.С., Запекин С.П., Семенов А.В., Катаева Н.Г., Иванова С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности ранней реабилитации пациентов с инсультом с применением вспомогательных роботизированных механизмов	Koroleva E.S., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G., Plotnikov D.M., Levchuk L.A., Boyko A.S., Zapekin S.G., Semenenko A.V., Kataeva N.G., Ivanova S.A. Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of early rehabilitation of patients with stroke using assistive robotic tools
55	55
Кунцевич А.К., Шишкин С.В., Веревкин Е.Г., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Связь фактического питания с оценками когнитивной функции населения г. Новосибирска	Kuntsevich A.K., Shishkin S.V., Verevkin E.G., Mustafina S.V., Rymar O.D. Relationship of actual nutrition with estimates of the cognitive function of the population of Novosibirsk
63	63
Куприянова И.Е., Дашиева Б.А., Карауш И.С. Психическое здоровье детей-инвалидов: превентивный аспект	Kupriyanova I.E., Dashieva B.A., Karaush I.S. Mental health of disabled children: a preventive aspect
72	72
Литвинчук Е.А., Кантина Т.Э., Буртовая Е.Ю. Результаты исследования когнитивных вызванных потенциалов у лиц, подвергшихся радиационному воздействию	Litvincbuk E.A., Kantina T.E., Burtovaya E.Yu. Findings of the study of cognitive evoked potentials in persons exposed to radiation
85	85

<i>Петров В.А., Алифиров В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Иккерт О.П., Мионова Ю.С., Титова М.А., Сазонов А.Э., Карпова М.Р.</i> Диагностический потенциал кишечной микробиоты при болезни паркинсона	92	<i>Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zbukova I.A., Zbukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Ikkert O.P., Titova M.A., Mironova Yu.S., Sazonov A.E., Karpova M.R.</i> Diagnostic potential of gut microbiota in Parkinson's disease
<i>Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Савинцева Ж.И., Кузнецова Н.М., Рубаник К.С., Катаева Г.В.</i> Локальная церебральная гипоперфузия как причина развития симптомов и прогрессирования рассеянного склероза	102	<i>Prakhova L.N., Ilves A.G., Savintseva Z.I., Kuznetsova N.M., Rubanik K.S., Kataeva G.V.</i> Regional cerebral hypoperfusion as a cause of symptoms and progression of multiple sclerosis
<i>Рощина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А.</i> Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости	110	<i>Roschchina O.V., Rozin A.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A.</i> Clinical value of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence
<i>Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Барна И.В., Галактионова Т.Е., Сорокин А.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А.</i> Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с показателями эффективности и безопасности диазепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя	119	<i>Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzbikova K.A., Shipitsyn V.V., Barna I.V., Galaktionova T.E., Sorokin A.S., Bryun E.A., Sychev D.A.</i> The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome
<i>Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н.</i> Анализ возможных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза	127	<i>Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N.</i> Analysis of probable predictors of aggressive multiple sclerosis
<i>Толмачев И.В., Алифиров В.М., Казаков С.Д., Королева Е.С.</i> Разработка программного комплекса для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом головного мозга	136	<i>Tolmachev I.V., Alifirova V.M., Kazakov S.D., Koroleva E.S.</i> Software complex for assessment and rehabilitation of motor disorders in patients with ischemic stroke
<i>Украинцев И.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А.</i> Частота встречаемости тревожных и личностных нарушений и их взаимосвязь у студентов медицинского университета шестого года обучения	143	<i>Ukrainetsev I.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A.</i> Incidence rate of anxiety and personality disorders and their interrelationship in senior-year students of the medical university
<i>Хоменко Ю.Г., Милыхина И.В., Грачева Е.В., Катаева Г.В., Богдан А.А., Громова Е.А., Сусин Д.С.</i> Возможности магнитно-резонансной спектроскопии при болезни Паркинсона	150	<i>Khomenko Y.G., Miliukhina I.V., Gracheva E.V., Kataeva G.V., Bogdan A.A., Gromova E.A., Susin D.S.</i> Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease
<i>Шевченко О.И., Баскаков И.С., Лахман О.Л.</i> Особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией	161	<i>Shevchenko O.I., Baskakov I.S., Lakhman O.L.</i> Features of the distribution of the level of the constant potential in the brain in patients with chronic mercury intoxication
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
<i>Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.</i> Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии	169	<i>Vayman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F.</i> Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia

Егорова Е.В., Дмитренко Д.В., Усольцева А.А., Иптышев А.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Моделирование хронической эпилепсии на животных с помощью химических методов	185	Egorova E.V., Dmitrenko D.V., Usoltseva A.A., Iptyshev A.M., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Modeling of chronic epilepsy in animals through chemical methods
Меднова И.А., Серебров В.Ю., Байков А.Н., Бохан Н.А., Иванова С.А. Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболические маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии	197	Mednova I.A., Serebrov V.Yu., Baikov A.N., Bohan N.A., Ivanova S.A. Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy
Незнанов Н.Г., Лебедева У.В., Петрова В.Б., Ридо О., Пальчикова Е.И., Юсифзаде А.Э.К. Роль и оценка психоэмоционального состояния у паци- ентов с нарушениями ритма сердца	209	Neznanov N.G., Lebedeva U.V., Rida O., Petrova V.B., Palchikova E.I., Yusifzade A.E.K. The role and assessment of mental and emotional state in patients with arrhythmias
Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю., Алифиров В.М., Жукова И.А., Гомбоева Д.Е., Колупаева Е.С., Жалсанова И.Ж. Клинические и патофизиологические аспекты немотор- ных проявлений болезни Паркинсона	222	Nikitina M.A., Zbukova N.G., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Zbukova I.A., Gomboeva D.E., Kolupaeva E.S., Zhalsanova I.Zh. Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ		CASE CLINICAL PRACTICE
Алифиров В.М., Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Кубарь Н.В., Ажермачева М.Н., Вершинина Н.Б., Казаков С.Д., Королева Е.С. Опсиклонус-миоклонус синдром (энцефалопатия Кинсбурна)	233	Alifirova V.M., Valikova T.A., Pugachenko N.V., Kubar N.V., Azhermacheva M.N., Vershinina N.B., Kazakov S.D., Koroleva E.S. Opsoclonus-myoclonus syndrome (Kinsbourne's syndrome)
Краева Л.С., Вторушин С.В., Кузьмина А.В., Козырицкая Д.В. Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай	239	Kraeva L.S., Vtorushin S.V., Kuzmina A.V., Kozyritskaya D.V. The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease
Краева Л.С., Алифиров В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай	244	Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2.
Кузнецова П.И., Танабян М.М., Корнилова А.А. Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай)	249	Kuznetsova P.I., Tanasbyan M.M., Kornilova A.A. Toxic encephalopathy in a clinical case of polycythemia vera
Прахова Л.Н., Парфенова А.С., Савинцева Ж.И., Ильвес А.Г., Бубнова Е.В., Краснов В.С., Тарасова А.М., Тотолян Н.А. CLIPPERS. Обзор литературы и собственные наблюде- ния	256	Prakhova L.N., Parfyonova A.S., Savintseva Zh.I., Ilves A.G., Bubnova E.V., Krasnov V.S., Tarasova A.M., Totolyan N.A. CLIPPERS. Three clinical cases and review
Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клини- ческой картиной фебрильной кататонии	266	Shmukler A.B., Ivashkina A.A., Murashko A.A. A case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ СЕМИНАР		METHODOLOGICAL SEMINAR
Корнетов Н.А. XIX Всемирный конгресс по психиатрии – важный этап в развитии общемедицинской помощи людям, страдаю- щим психическими заболеваниями	273	Kornetov N.A. XIX world congress of psychiatry – an important stage in the development of general medical care for people suffering from mental diseases
Именной указатель 18-го тома	291	Authors Index of the 18 th Volume

Неврология и психиатрия: объединяя усилия

Дорогие коллеги!

Представляем вашему вниманию тематический выпуск журнала «Бюллетень сибирской медицины» – «Неврология и психиатрия».

Неврология и психиатрия являются важнейшими разделами нейронаук и, будучи самостоятельными медицинскими специальностями, всегда исторически были связаны между собой исследованиями работы мозга и нервной системы, изучением изменений высших корковых функций и поведения при различных заболеваниях. Как известно, коморбидность психических и неврологических заболеваний чрезвычайно высока, что диктует необходимость междисциплинарного диалога, направленного на совершенствование технологий диагностики и лечения этих болезней.

Неврологическая патология и психические расстройства не только имеют высокую распространенность во всем мире, но и занимают ведущие позиции по риску ограничений жизнедеятельности. Одними из ведущих причин инвалидности во всем мире являются депрессивные и тревожные расстройства, а также боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в шее и прочие скелетно-мышечные нарушения. В настоящее время осложнения, связанные с употреблением наркотиков и алкоголя, вызывают большее количество случаев преждевременной смерти и инвалидности в Европе и Центральной Азии, чем два десятилетия назад, кроме того, наблюдается резкий рост количества травм, связанных с межличностным насилием и причинением вреда собственному здоровью.

В последние годы интенсивно внедряются новые высокотехнологичные способы диагностики, развиваются исследования биомаркеров различных психических и неврологических заболеваний, совершенствуются методы лечения за счет появления новых препаратов и медицинских технологий, внедряются инновации в реабилитационные подходы. Тем не менее имеющиеся прорывы в нейронауке не снимают остроты и масштаба проблемы нарушений нервной системы и психики. Одним из путей ее решения является междисциплинарная интеграция, совместные исследования и создание дискуссионных площадок для обсуждения наиболее актуальных проблем этих специальностей.

При формировании данного тематического выпуска мы стремились уделить внимание самым актуальным вопросам научного и прикладного характера в области неврологии и психиатрии, ориентируясь на привлечение исследователей, являющихся авторитетами в своих предметных областях. В фокусе внимания – аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения неврологических заболеваний и психических расстройств. В номере представлены оригинальные исследования, клинические случаи, обзоры литературы.

Мы искренне выражаем благодарность авторам присланных в адрес журнала материалов и надеемся на дальнейший диалог и сотрудничество!

Выпускающие редакторы:

Валентина Михайловна Алифирова,
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Александр Николаевич Корнетов,
д-р мед. наук, заведующий кафедрой фундаментальной психологии
и поведенческой медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

УДК 616.133-007.272"413*20"-06:616.831.31-02]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>

Особенности глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий

Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С., Цускман И.Г.

Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование посвящено изучению глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс линии Wistar в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материалы и методы. С помощью световой (окраска гематоксилином и эозином) микроскопии, иммуногистохимии (GFAP) и морфометрии были изучены распределение, форма и площадь GFAP-иммунопозитивных клеток головного мозга в норме ($n = 5$) и через 1, 3, 7, 14, 30 сут ($n = 25$) после острой ишемии.

Результаты. Выявлены очаговые изменения плотности глииальной сети – снижение и увеличение локального содержания GFAP-позитивного материала. Реактивные, дистрофические и некробиотические изменения нейронов после острой ишемии сопровождались реорганизацией нейроглии и увеличением нейроглиального индекса в отдельных зонах в 1,2–1,5 раза. Относительная площадь частиц GFAP-позитивного материала астроцитов на срезах неокортекса в контроле составляла 8,4–18,1%, а через 3 сут после ишемии этот показатель в отдельных участках неокортекса увеличивался до 45,0–59,3%. В гиппокампе – 8,1 и 16,2%, в миндалевидном теле – 12,6 и 21,2%. Гипертрофия зрелых астроцитов проявлялась увеличением диаметра, степени ветвления и длины их отростков.

Заключение. Полученные данные рассматриваются в аспекте феномена ишемического прекодиционирования и активации защитных процессов в нейро-гλιο-сосудистых микрокомплексах.

Ключевые слова: острая ишемия, неокортекс, гиппокамп, амигдала, глия, GFAP.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Данная работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» № 14 от 15.12.2017 г. и внутреннего гранта ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета № 574 от 24.11.2017 г.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ОмГМУ (протокол № 83 от 14.10.2016).

Для цитирования: Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С., Цускман И.Г. Особенности глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>.

УДК 616.133-007.272"413*20"-06:616.831.31-02]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>

Cytoarchitectonic features of the neocortex, archicortex and amygdala of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries

Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V., Stepanov S.S., Tsuskman I.G.

Omsk State Medical University (OSMU)
12, Lenin Str., Omsk, 644099, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. The study is focused on glioarchitectonics of the neocortex, archicortex and amygdala of Wistar white rats in normal state and after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries.

Materials and methods. Light (stained with hematoxylin and eosin) microscopy, immunohistochemistry (GFAP), and morphometry were used to study the distribution, shape, and area of GFAP-immunopositive brain cells in the normal range ($n = 5$) and at days 1, 3, 7, 14, 30 ($n = 25$) after acute ischemia.

Results. Focal changes were found in the density of the glial network: decrease and increase in the local content of GFAP-positive material. Reactive, dystrophic and necrobiotic changes in neurons after acute ischemia were accompanied by reorganization of neuroglia and increase in the neuroglia index in certain zones by 1.2–1.5 times. The surface area of the particles in GFAP-positive astrocytes in sections of the neocortex in the control was 8.4–18.1, but after 3 days after ischemia this rate in some parts of the neocortex rose to 45.0–59.3%. In the hippocampus this rate was 8.1% and 16.2%, and in the amygdala it was 12.6% and 21.2%. Hypertrophy of mature astrocytes was manifested by the increase in the diameter, degree of branching and length of their processes.

Conclusion. The obtained data are considered as a phenomenon of ischemic preconditioning and activation of protective processes in neuro-glio-vascular microcomplexes.

Key words: acute ischemia, neocortex, hippocampus, amygdala, glia, GFAP.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises under the program "UMNIK" No. 14 dated 15.12.2017 as well as by the internal grant of Omsk State Medical University No. 574 dated 24.11.2017.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 83 of 14.10.2016).

For citation: Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V., Stepanov S.S., Tsuskman I.G. Cytoarchitectonic features of the neocortex, archicortex and amygdala of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-7-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение реакции нейроглиоцитов на острую ишемию и реперфузию головного мозга актуально, перспективно и имеет практическое значение [1–3]. Астроциты, олигодендроциты и микроглиоциты рассматриваются как интегрированная клеточная субсистема, обеспечивающая защиту, восстановление и санацию поврежденной нервной ткани [4, 5].

Проведенные ранее исследования нейроглии показали, что ее клетки оказывают метаболическую поддержку нейронам, играют ключевую роль в регуляции кровотока в областях мозга с активными нейронами (высвобождение нейромедиатора). Сети астроцитов, являясь аналогом лимфатической системы, выполняют дренажно-детоксикационную функцию в центральной нервной системе. Эта функция астроцитов имеет

большое значение в остром постишемическом периоде, когда выявлены максимальные проявления отека-набухания клеток [5].

Изучалось также влияние ишемии на клетки нейроглии головного мозга экспериментальных животных [5, 6]. Однако цели, задачи, экспериментальные модели, методы исследования, отделы мозга, продолжительность периода наблюдения были иные, чем в нашей работе. Нет данных по сравнению гlioархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела на протяжении 30 сут после реперфузии. В основном изучались глиоциты некротического очага и перинекротической зоны при перевязке мозговых артерий на длительное время – необратимые изменения нейронов. Таким образом, детали реорганизации гlioархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела в сравнительном аспекте не изучены. Поэтому имеющиеся морфологические исследования недостаточны для понимания особенностей воздействия глобальной ишемии на гlioархитектонику данных отделов мозга.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение структурных основ реорганизации гlioальных клеток неокортекса, разных полей гиппокампа и ядер миндалевидного тела после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрена этическим комитетом университета (протокол № 83 от 14.10.2016). В качестве экспериментальных животных использовали белых крыс ($n = 30$, самцы) линии Wistar массой 180–200 г. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных Всемирной организацией здравоохранения, Директивой Европейского парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Острую 20-минутную ишемию мозга путем окклюзии общих сонных артерий ((ООСА), 2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии) моделировали на фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг). Общее состояние животных в послеоперационном периоде оценивалось в баллах с учетом принципов исследования физиологии и патофизиологии головного мозга [7].

Взятие материала проводили через 1 ($n = 5$), 3 ($n = 5$), 7 ($n = 5$), 14 ($n = 5$) и 30 ($n = 5$) сут по-

сле ишемии. Контролем ($n = 5$) служили ложнооперированные (без окклюзии артерий) животные того же возраста. Головной мозг фиксировали путем перфузии 4%-го раствора параформа на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) через восходящую часть дуги аорты. Серийные фронтальные срезы (2–4 мкм) на уровне сенсомоторной коры, гиппокампа и МТ [8] окрашивали гематоксилином и эозином, а также с помощью иммуногистохимического метода против гlioального фибриллярного белка (GFAP, Leica Biosystems Newcastle Ltd., Великобритания). Для визуализации GFAP использовали мультимерный набор Novolink™ (DAB) Polymer Detection System (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). После реакции с первичными антителами срезы последовательно инкубировали с вторичными антителами, затем хромогеном DAB (3,3'-диаминобензидин), докрашивали гематоксилином, заключали в полистирол. На микроскопе Leica DM 1000 делались цифровые микрофотографии (по 200 полей зрения с каждого изученного отдела в определенный срок).

Морфометрический анализ проводили на бинарных изображениях с использованием программы ImageJ 1.46. Определяли относительную площадь GFAP-позитивного материала в поле зрения. Оценивали характер распределения указанной величины с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью критерия χ^2 . Результаты представлены в процентах (95%-й доверительный интервал (ДИ), для 200 полей зрения по каждому отделу в определенный срок, StatSoft Statistica 8.0; MedCalc 11.6.1.0) [9]. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В головном мозге контрольных животных GFAP-позитивный материал локализовался в телах и отростках астроцитов между нормохромными нейронами (рис. 1).

В силу локальных особенностей цитоархитектоники и относительной плотности клеток в нервной ткани, изученные отделы головного мозга отличались по доли GFAP-позитивного материала в пересчете на один нейрон. Это было связано с тем, что в зоне расположения нейронов (слои пирамидных клеток) минимальная относительная площадь GFAP-позитивного материала (цитоплазма и отростки астроцитов) на единицу площади среза была в неокортексе и СА1, максимальная – в СА4 и МТ. Статистически значимые различия при парном сравнении указаны в табл. 1.

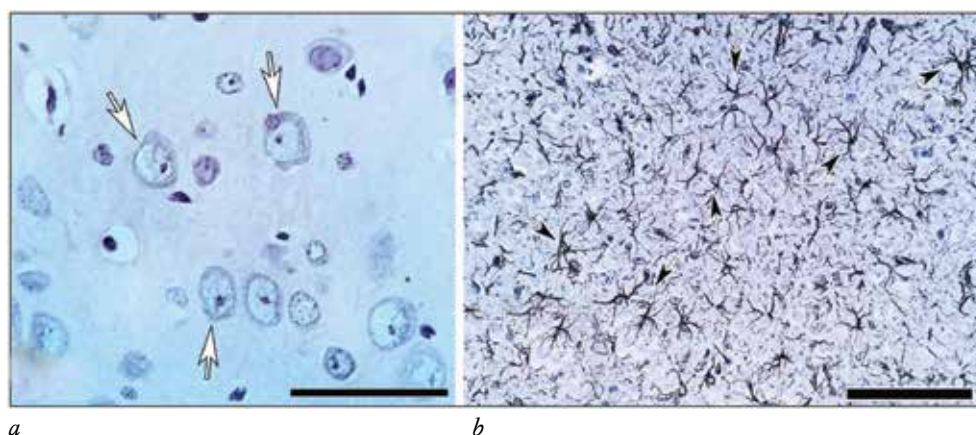


Рис. 1. Слой III сенсомоторной коры головного мозга белой крысы в норме при окраске гематоксилином и эозином (а) и против GFAP (b): преобладают нормохромные нейроны (белые стрелки), GFAP-позитивный материал равномерно распределен в поле зрения (черные стрелки), 51 астроцит, расстояние между центрами ядер – 43,2 мкм, площадь астроцита с отростками – 1519,8 мкм². Окраска: гематоксилином и эозином (а); иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок (b). Объектив: $\times 100$, шкала – 25 мкм (а), $\times 40$, шкала – 100 мкм (b)

Fig. 1. Layer III of the sensorimotor cortex of the white rat in normal conditions with hematoxylin and eosin staining (a) and against GFAP (b): normochromic neurons prevail (white arrows), GFAP-positive material is evenly distributed in the field of view (black arrows), 51 astrocytes, the distance between the centers of the nuclei – 43.2 microns, the area of the astrocyte with processes – 1519.8 microns. Staining: hematoxylin and eosin (a); immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein (b). Lens: $\times 100$, scale – 25 μm (a) $\times 40$, scale 100 μm (b)

Таблица 1
Table 1

Относительная площадь (%) GFAP-позитивного материала неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела головного мозга белых крыс в норме (по 200 полей зрения на срок)	
Relative area (%) of the GFAP-positive material in the neocortex, hippocampus and amygdala of white rats' brain in normal conditions (200 fields of view for each term)	
Отдел мозга Brain region	Относительная площадь и результаты сравнения Relative area and results of comparison
СМК SMC	16,2% (95% CI: 11,4–22,1%)
ЗФ DF	19,1% (95% CI: 13,9–25,2%) CA1 – $p = 0,048^*$
CA1 CA1	11,5% (95% CI: 7,4–16,8%)
CA3 CA3	19,7% (95% CI: 14,4–25,9%) CA1 – $p = 0,03^*$
CA4 CA4	25,3% (95% CI: 19,4–31,9%) SMC – $p = 0,03^*$; CA1 – $p = 0,001^*$
МТ AN	21,4% (95% CI: 15,9–27,7%) CA1 – $p = 0,01^*$

Примечание. СМК – сенсомоторная кора, ЗФ – зубчатая фасция, СА – сонная артерия, МТ – миндалевидное тело, CI – доверительный интервал.

* различия статистически значимы при парном сравнении с СА1 гиппокампа и СМК (критерий χ^2).

Note. SMC – sensorimotor cortex, DF – dentate fascia, CA – carotid artery, AN – amygdaloid nucleus, CI – confidence interval.
* the differences are statistically significant with paired comparison with CA1 of the hippocampus and sensorimotor cortex (χ^2 test).

Таким образом, несмотря на равномерность распределения глиальных клеток в норме, нейро-глиальные отношения в неокортексе, гиппокампе и МТ имели особенности, связанные с плотностью нейронов.

Установлено, что после 20-минутной ООСА в неокортексе, гиппокампе и МТ преобладали диффузные мелкоочаговые обратимые ишемические изменения нейронов и соответствующая им локальная реакция нейроглии. В изученных отделах мозга выявлялись зоны с низкой и высокой плотностью отростков, нехарактерные для нормы (рис. 2). То есть реактивные, дистрофические и некробиотические изменения нейронов после острой ишемии сопровождались реорганизацией нейроглии и увеличением нейроглиального индекса в отдельных зонах в 1,2–1,5 раза ($\chi^2 > 8,2$; $p < 0,01$).

Так, относительная площадь частиц GFAP-позитивного материала астроцитов в контроле на срезах СМК составляла 8,4–18,1% (95-й ДИ), а через 3 сут после ишемии этот показатель в отдельных участках неокортекса увеличивался до 45,0–59,3% ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,001$). Соответственно, в гиппокампе – от 4,7–12,8 до 11,4–22,1% ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,02$), в МТ: от 8,3–18,0 до 15,8–27,5% ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,03$).

Гипертрофия зрелых астроцитов проявлялась увеличением диаметра, степени ветвления и длины их отростков (рис. 2–4).

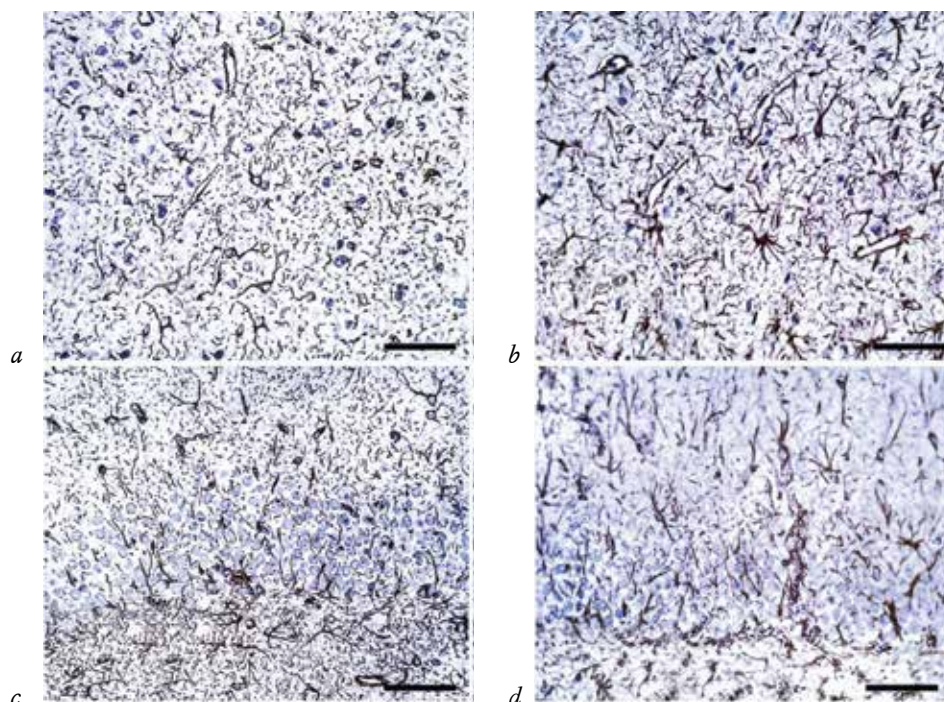


Рис. 2. Глиальные клетки (тела и отростки коричневого цвета) слоя III сенсомоторной коры (*a* – 6 ч, *b* – 3 сут) и зубчатой фассии (*c* – 6 ч, *d* – 3 сут) головного мозга белой крысы в постишемическом периоде: гипертрофия астроцитов и их отростков через 3 сут реперфузии. Окраска: иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок. Объектив: $\times 40$, шкала 100 мкм

Fig. 2. Glial cells (brown bodies and processes) of layer III of the sensorimotor cortex (*a* – 6 h, *b* – 3 days) and dentate fascia (*c* – 6h, *d* – 3 days) of the white rat brain in the post-ischemic period: hypertrophy of astrocytes and their processes after 3 days of reperfusion. Staining: immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein. The lens $\times 40$, scale 100 μm

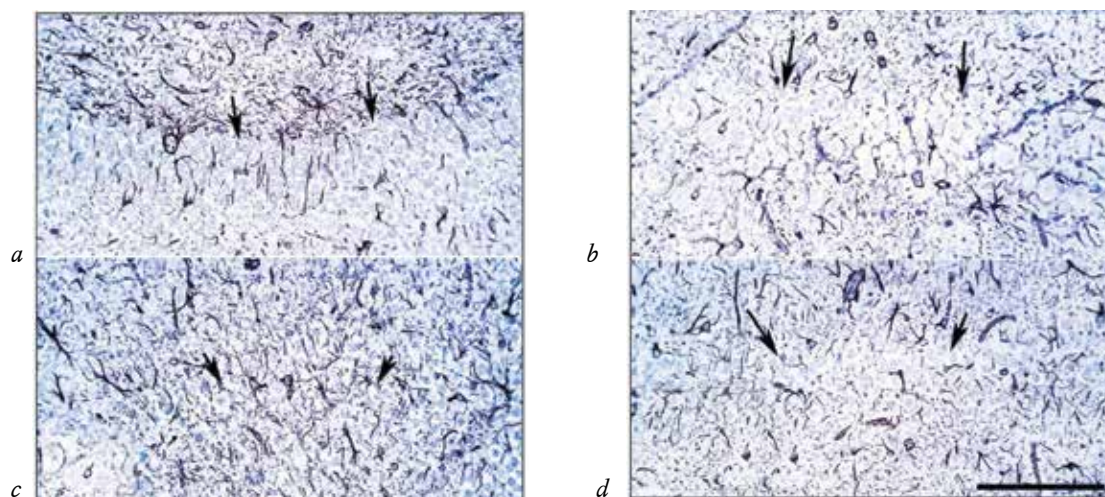


Рис. 3. Глиальные клетки (тела и отростки коричневого цвета) зубчатой фассии (*a*, *b*), CA3 (*c*) и CA1 (*d*) головного мозга белой крысы в постишемическом периоде, 1 сут: различная плотность GFAP-позитивного материала в зоне гранулярных и пирамидных нейронов (стрелки). Относительная площадь GFAP-позитивного материала в ЗФ – 15,9%, CA3 – 8,8% и CA1 – 7,7%. Окраска: иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок (GFAP). Объектив $\times 40$, шкала – 100 мкм

Fig. 3. Glial cells (brown bodies and processes) of the dental fascia (*a*, *b*), CA3 (*c*) and CA1 (*d*) of the white rat brain in the post-ischemic period, 1 day: different density of GFAP-positive material in the zone of granular and pyramidal neurons (arrows). The relative area of GFAP-positive material in DF – 15.9%, CA3 – 8.8% and CA1 – 7.7%. Staining: immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein (GFAP). The lens $\times 40$, scale 100 μm

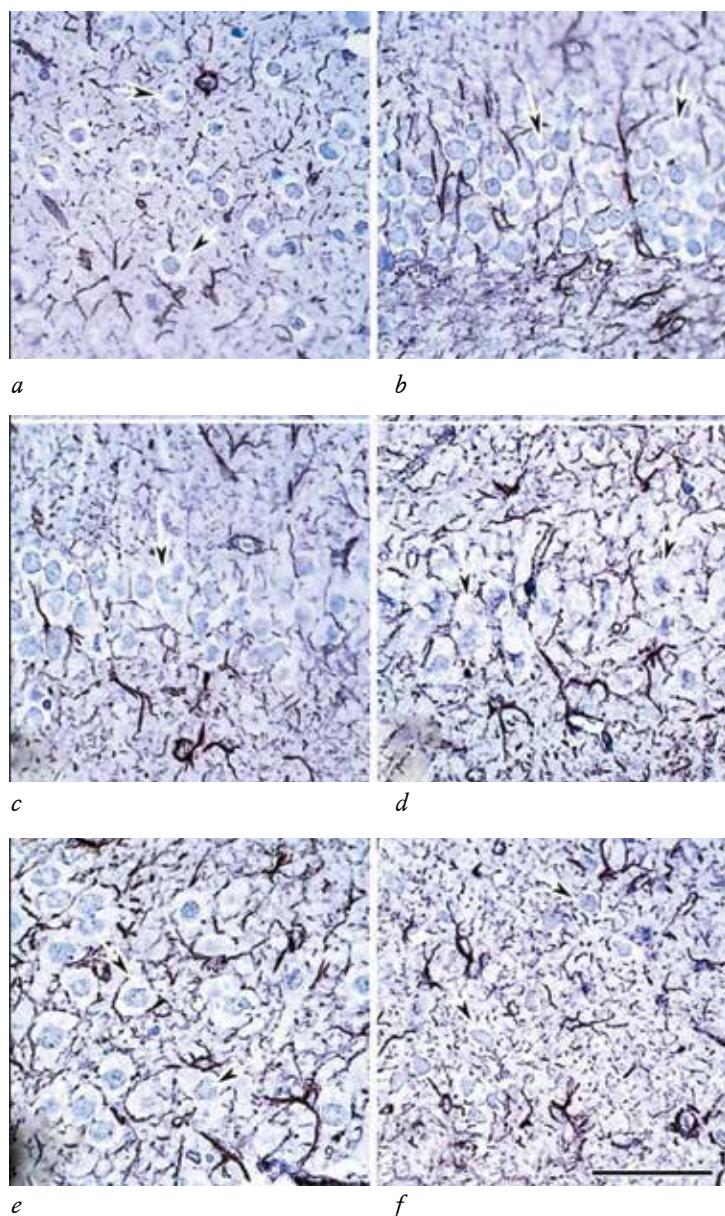


Рис. 4. Сенсомоторная кора (*a*, слой III), зубчатая фасция (*b*), CA1 (*c*), CA3 (*d*), CA4 (*e*) гиппокампа и центральное ядро миндалевидного тела (*f*) головного мозга белой крысы, 7 сут реперфузии: отмечается различная плотность срезанных отростков глиальных клеток в нейропиле и вокруг тел нейронов представленных отделов мозга. Стрелки – тела нейронов. Окраска: иммуногистохимия, GFAP. Объектив $\times 40$, шкала – 50 мкм

Fig. 4. Sensorimotor cortex (*a*, layer III), dentate fascia (*b*), CA1 (*c*), CA3 (*d*), CA4 (*e*) of the hippocampus and the central nucleus of the amygdala (*f*) of the white rat brain, day 7 of reperfusion: different density of cut processes of the glial cells in the neuropyl and around the neuron bodies in the presented brain regions. Arrows are neuron bodies. Staining: immunohistochemistry, GFAP. The lens $\times 40$, scale 50 μm

При этом средняя относительная площадь GFAP-позитивного материала (с учетом зон высокой и низкой плотности), рассчитанная на 200 случайных полях зрения фронтальных срезов неокортекса, гиппокампальной формации и МТ, стабильно сохранялась на контрольном уровне в постинсультном периоде в течение 30 сут наблюдения. Только в неокортексе через 1 и 3 сут

после ишемии выявлялась статистически значимое различие по разности Min–Max. Это было связано с очаговыми изменениями (табл. 2, 3).

Таким образом, с помощью иммуногистохимического изучения распределения GFAP были установлены общие закономерности и особенности глиоархитектоники неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела в норме и после ООСА.

Таблица 2

Table 2

Относительная площадь (%) частиц GFAP-положительного материала в неокортексе белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения на каждый срок) Relative area (%) of GFAP-positive material in the white rat neocortex in normal conditions and after blood flow restoration (200 fields of view for each term)	
Группа Group	Результаты сравнения Comparison results
Контроль Control	12,7 (CI: 8,4–18,1) Min–Max = 5,2
1 сут day 1	11,6 (CI: 7,5–16,9); $\chi^2 = 0,03$; $p = 0,85$ Min–Max = 11,3 ($p = 0,041^*$)
3 сут day 3	9,4 (CI: 5,7–14,3); $\chi^2 = 0,8$; $p = 0,37$ Min–Max = 11,4 ($p = 0,039^*$)
7 сут day 7	13,4 (CI: 9,0–18,9); $\chi^2 = 0,0$; $p = 0,95$ Min–Max = 8,2
14 сут day 14	10,2 (CI: 6,4–15,3); $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,52$ Min–Max = 5,8
30 сут day 30	12,5 (CI: 8,3–17,9); $\chi^2 = 0,0$; $p = 0,93$ Min–Max = 4,4

Примечание. CI – доверительный интервал.

* в сравнении с контролем различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2).

Note. CI – 95% confidence interval.

* in comparison with the control, the differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ (χ^2 test).

Таблица 3

Table 3

Относительная площадь (%) частиц GFAP-положительного материала в зубчатой фасции, полях CA1 и CA3 гиппокампа белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения на каждый срок) Relative area (%) of GFAP-positive material in the dentate fascia, CA1 and CA3 fields of the white rat hippocampus in normal conditions and after restoration of blood flow (200 fields of view for each term)			
Группа Group	Зона сравнения Comparison area		
	ЗФ/DF	CA3/CA3	CA1/CA1
Контроль Control	13,2 (CI: 8,8–18,7)	10,5 (CI: 6,6–15,6)	9,3 (CI: 5,7–14,2)
1 сут day 1	9,8 (CI: 6,1–14,8) $\chi^2 = 0,8$; $p = 0,36$	13,8 (CI: 9,4–19,4) $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,39$	11,9 (CI: 7,8–17,2) $\chi^2 = 0,5$; $p = 0,5$
3 сут day 3	11,0 (CI: 7,0–16,2) $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,6$	8,6 (CI: 5,1–13,4) $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,63$	7,8 (CI: 4,5–12,4) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$
7 сут day 7	9,6 (CI: 5,9–14,6) $\chi^2 = 0,9$; $p = 0,33$	11,5 (CI: 7,4–16,8) $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,87$	10,9 (CI: 6,9–16,0) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$
14 сут day 14	10,1 (CI: 6,3–15,1) $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,41$	9,0 (CI: 5,4–13,9) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,74$	7,4 (CI: 4,2–11,9) $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,6$
30 сут day 30	10,7 (CI: 6,8–15,8) $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,54$	8,6 (CI: 5,1–13,4) $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,63$	10,3 (CI: 6,5–15,4) $\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$

Примечание. CI – доверительный интервал. В сравнении с контролем различия статистически значимы ($p \leq 0,05$, критерий χ^2). Значимых различий не выявлено.

Note. CI – 95% confidence interval. In comparison with the control, the differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ (criterion χ^2). No significant differences were found.

Выявлены очаговые изменения плотности глиальной сети – снижение и увеличение локального содержания GFAP-положительного материала. Впол-

не вероятно, что первое связано с отеком-набуханием нейроглии, а второе – с ее локальной компенсаторной гипертрофией и пролиферацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные о незначительном мелкоочаговом повреждении неокортекса, гиппокампа и МТ необходимо рассматривать в аспекте феномена ишемического прекодиционирования. При реализации этого феномена в постишемическом периоде на первое место выдвигаются процессы, связанные с активацией механизмов естественной защиты нервной ткани центральной нервной системы [10].

Мы полагаем, что после 20-минутной ООСА уже в первые минуты-часы реперфузии запускаются многочисленные процессы в нейро-глио-сосудистых микрокомплексах, препятствующие развитию необратимых изменений нейронов [4]. Эти процессы могут быть связаны как с активацией нейроглии (дренажная, трофическая, инактивация токсинов), так и с активацией рецепторов, внутриклеточных киназных каскадов, транскрипционных факторов, определенных митохондриальных белков и ядерных эффекторов нейронов [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolburg H., Noell S., Mack A. et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell Tissue Res.* 2009; 335 (1): 75–96. DOI: 10.1007/s00441-008-0658-9.
2. Nakagawa S., Deli M.A., Kawaguchi H. et al. A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 2009; 54 (3–4): 253–263. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.002.
3. Liu S., Agalliu D., Yu C., Fisher M. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (25): 3653–3662. DOI: 10.2174/138161212802002706.
4. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103 (10): 1135–1147. [Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Cellular systems for restoration and utilization of damaged brain neurons in white rats after a 20-minute occlusion of common carotid arteries. *Russian Journal of Physiology. THEM. Sechenov.* 2017; 103 (10): 1135–1147 (in Russ.).]
5. Zuchero J.B., Barres B.A. Glia in mammalian development and disease. *Development.* 2015; 142 (22): 3805–3809. DOI: 10.1242/dev.129304.
6. Дробленков А.В., Наумов Н.В., Монида М.В., Сосин В.В., Пеньков Д.С., Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию. *Медицинский академический журнал.* 2013; 13 (4): 19–28. [Droblenkov A.V., Naumov N.V., Monid M.V., Sosin V.V., Pen'kov D.S., Proshin S.N., Shabanov P.D. Reactive changes of the rat brain cell elements due to circulatory hypoxia. *Medical Academic Journal.* 2013; 13 (4): 19–28 (in Russ.).]
7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991: 399. [Buresh Ya., Bureshova O., H'yuston D.P. Techniques and basic experiments on studying the brain and behavior. Moscow: Vysshaya Shkola Publ., 1991: 399 (in Russ.).]
8. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates; 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005: 367.
9. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере; 2-е изд. СПб: Питер, 2003: 688. [Borovikov V. Statistica. The art of analyzing data on a computer; 2nd ed. St.-Petersburg: Piter Publ., 2003: 688 (in Russ.).]
10. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Прекодиционирование клеток мозга к патологическим воздействиям: вовлеченность протеаз (обзор). *Биохимия.* 2015; 80 (2): 204–213. [Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V. Preconditioning of brain cells to pathological effects: protease involvement (review). *Biochemistry.* 2015; 80 (2): 204–213 (in Russ.).]
11. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (обзор литературы. Часть 1). *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 67 (6): 42–50. [Shlyahoto E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 67 (6): 42–50 (in Russ.).]
12. Baillieul S., Chacaroun S., Doutreleau S. et al. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017; 242 (11): 1198–1206. DOI: 10.1177/1535370217712691.

Вклад авторов

Всеми авторами лично и в равном количестве применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Authors contribution

All the authors have personally and evenly contributed to the study by applying the integrated methodological approach, including experimental, anatomical, histological, morphometric and information and mathematical methods as well as methods of observation, description and analysis.

Сведения об авторах

Акулинин Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0001-6097-7970.

Авдеев Дмитрий Борисович, канд. вет. наук, доцент, кафедра безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-4976-7539.

Степанов Александр Сергеевич, аспирант, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0002-8392-9514.

Горбунова Анна Владимировна, ординатор, кафедра онкологии, лучевой терапии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0001-6915-9237.

Степанов Сергей Степанович, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-0741-3337.

Цускман Ирина Геннадьевна, канд. вет. наук, ассистент, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-3667-7905.

(✉) **Авдеев Дмитрий Борисович**, e-mail: avdeev86@inbox.ru.

Authors information

Akulinin Viktor A., DM, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6097-7970.

Avdeev Dmitry B., PhD, Associate Professor, Department of Life Safety and Disaster Medicine, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4976-7539.

Stepanov Alexander S., Post-Graduate Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8392-9514.

Gorbunova Anna V., Resident, Department of Oncology and Radiation Therapy, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6915-9237.

Stepanov Sergey S., DM, Senior Researcher, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0741-3337.

Tsuskman Irina G., PhD, Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3667-7905.

(✉) **Avdeev Dmitry B.**, e-mail: avdeev86@inbox.ru.

Поступила в редакцию 10.09.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Received 10.09.2018

Accepted 12.09.2019

Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии

Быкова А.Ю.¹, Кулеш А.А.², Кайлева Н.А.¹, Куклина Е.М.³, Шестаков В.В.²

¹ Городская клиническая больница (ГКБ) № 4
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Ким, 2

² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ)
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26

³ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского
центра Уральского отделения Российской академии наук (ИЭГМ УРО РАН)
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Голева, 13

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов в возрасте от 47 до 87 (64 ± 13) лет, в том числе 21 мужчина и 7 женщин. У всех пациентов в остром периоде ишемического инсульта, 14 из которых проводилась внутривенная тромболитическая терапия, оценена концентрация интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 при поступлении, на 3-и и 10-е сут заболевания.

Результаты. Концентрация интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 снижается в течение острейшего периода инсульта. Концентрация интерлейкина-10 остается неизменной на протяжении первых 10 сут с момента развития мозговой катастрофы. При проведении тромболиза отмечается более значимое снижение концентрации интерлейкина-1 β в острейшем периоде инсульта, тогда как у пациентов без реперфузии наблюдается снижение концентрации интерлейкина-6 с 1-го по 10-е сут заболевания. Концентрация цитокинов ассоциирована с возрастом, параметрами липидного спектра, выраженностью каротидного атеросклероза, гипертрофией миокарда и насосной функцией сердца. Лишь в подгруппе тромболиза зафиксированы корреляции концентрации цитокинов с величиной систолического артериального давления при поступлении, концентрацией гемоглобина, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, гематокритом, степенью стенозирования контралатеральной сонной артерии, фракцией выброса сердца и количеством антигипертензивных препаратов, назначенных в стационаре. Концентрация интерлейкина-6 на 10-е сут связана с тяжестью инсульта при поступлении в стационар, а уровень интерлейкина-10 на 3-и сут заболевания – с мобильностью пациентов при выписке.

Выводы. В острейшем периоде инсульта происходит снижение провоспалительной активности сыворотки крови, более выраженное у пациентов, которым проведен системный тромболизис. Концентрация интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 ассоциирована с широким спектром параметров, характеризующих сердечно-сосудистый и функциональный статус, причем паттерн данных ассоциаций отличается в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

Ключевые слова: инсульт, тромболизис, цитокины, нейровоспаление, прогноз.

✉ Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 46 от 11.02.2017).

Для цитирования: Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Куikliна Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 16–25. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>.

УДК 616.831-005.1/.4-036.11-085.273.55:612.015.348
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>

Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy

Bykova A.Yu.¹, Kulesh A.A.², Kayleva N.A.¹, Kuklina E.M.³, Shestakov V.V.²

¹ Perm City Hospital № 4
 2, Kim Str., Perm, 614000, Russian Federation

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (PSMU)
 26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

³ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Russian Academy of Sciences
 13, Goleva Str., Perm, 614081, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the relationship between the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in the acute period of ischemic stroke, and the strategy of reperfusion therapy.

Materials and methods. In 28 patients with acute ischemic stroke, half of whom underwent intravenous thrombolysis, the concentration of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 was assessed at admission, on the 3rd and 10th day of the disease.

Results. The concentration of interleukin-1 β and interleukin-6 decreases during the acute period of stroke. The concentration of interleukin-10 remains unchanged for the first 10 days since the development of stroke. When thrombolysis is performed, there is a more significant decrease in interleukin-1 β concentration in the hyperacute period of stroke, whereas in patients without reperfusion there is a decrease in interleukin-6 concentration from 1 to 10 days. The concentration of cytokines is associated with age, lipid spectrum, severity of carotid atherosclerosis, myocardial hypertrophy and ejection fraction of the heart. Only in the subgroup of thrombolysis, correlations of cytokine concentrations with systolic blood pressure at admission, hemoglobin concentration, total cholesterol and high-density lipoproteins, hematocrit, degree of stenosis of the contralateral carotid artery, ejection fraction and the number of antihypertensive drugs prescribed in the hospital were recorded. The concentration of interleukin-6 at day 10 is associated with the severity of stroke at admission, and the level of IL-10 on day 3 of the disease, with the mobility of patients at discharge.

Conclusions. In the hyperacute period of stroke, there is a decrease in the pro-inflammatory activity of blood serum, more pronounced in patients undergoing systemic thrombolysis. Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 are associated with a wide range of parameters characterizing the

cardiovascular and functional status, and the pattern of these associations differs depending on the reperfusion therapy strategy.

Key words: stroke, thrombolysis, cytokines, neuroinflammation, prognosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. Study participants signed informed consent. The study was approved by the local ethics committee of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (protocol No. 46 dated 11.02.2017).

For citation: Bykova A.Yu., Kulesh A.A., Kayleva N.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 16–25. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, воспалительные механизмы являются наиболее перспективной мишенью в терапии инсульта [1]. Незамедлительно после мозговой катастрофы на периферии происходит системная активация иммунной системы с повышением уровня интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО) α [2]. Развитие системного воспаления ассоциировано с худшим клиническим прогнозом [3]. Динамика экспрессии и роль отдельных цитокинов достаточно изучены в экспериментальных моделях церебральной ишемии. Выявлено, что ИЛ-1 β имеет двухфазный паттерн экспрессии с первым пиком в фазу ранней реперфузии, вторым – через 6–24 ч [4] и индуцирует апоптоз [5]. Подавление активности данного цитокина уменьшает размер инфаркта мозга на 38% [6]. Пик секреции ИЛ-6 приходится на период 6–18 ч после инфаркта мозга [4], и его сывороточная концентрация рассматривается в качестве одного из системных биомаркеров инсульта. Она связана с неврологическим статусом через 15 сут, функциональным исходом через 3 мес и развитием инфекционных осложнений [7]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 подавляет негативные эффекты провоспалительных медиаторов, снижая восприимчивость нейронов к эксайтотоксичности [7], его максимальная концентрация наблюдается в первые 24 ч инсульта [8]. Концентрация ИЛ-10 ассоциирована с развитием инфекционных осложнений и негативно связана с результатом шкалы Ренкина через 3 мес [7].

В целом взаимосвязь экспрессии рассмотренных пациентов с клинической картиной ишеми-

ческого инсульта остается малоизученной. В наших предыдущих исследованиях показано, что при оценке концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10 в период 4–21-е сут от начала ишемического инсульта определяется более высокое содержание ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контрольной группой. При этом наблюдается сильная корреляционная связь между сывороточной и ликворной концентрацией указанных цитокинов [9].

Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязи динамики сывороточных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 28 пациентов в возрасте от 47 до 87 (64 ± 13) лет, из которых 21 мужчина и 7 женщин. Исследование проводилось на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» г. Перми. Критериями включения в исследование явились острый период ишемического инсульта и нейровизуализационное подтверждение наличия острой церебральной ишемии. При проведении внутривенного тромболизиса и достижении успешной реканализации (инфаркт мозга не сформировался) острое нарушение мозгового кровообращения подтверждалось при помощи КТ-перфузии. В исследование не включались пациенты с инфекционно-воспалительными осложнениями инсульта,

декомпенсацией соматических заболеваний, деменцией и летальным исходом.

Пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование, предусмотренное стандартом оказания медицинской помощи при инфаркте мозга. Тяжесть инсульта оценивалась при помощи шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Функциональный статус при выписке определялся при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Ренкина (МРШ).

Пациентам проводился забор венозной крови при поступлении, на 3-и и 10-е сут от начала заболевания. В сыворотке крови определялась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (компания «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Сравнение с контрольными показателями в рамках данной статьи не проводилось, но представлено в наших предыдущих публикациях [10].

Всем пациентам при поступлении проведено исследование головного мозга, включающее бесконтрастную компьютерную томографию (КТ). Пациентам, которым проведена внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ), дополнительно выполнялась оценка параметров КТ-перфузии с целью идентификации размера и характера зоны ишемических изменений головного мозга, а также контрольная КТ через 24 ч после поступления. КТ проводили на аппарате GE Optima CT660 (GE Healthcare, США; 128 срезов) в режиме спирального сканирования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проведена 20 пациентам на 5–10-е сут инсульта на аппарате Brivo MR 355 (GE Healthcare, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T2, T1, FLAIR и диффузионно-взвешенные изображения. Оценка параметров КТ-перфузии осуществлялась по стандартному алгоритму [11].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}-Q_{75})$. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, связанных групп – при помощи критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Клиническая характеристика группы Clinical characteristics of the group	
Показатель Parameter	Количество, абс. (%) Quantity, abs. (%)
Курение Smoking	11 (39)
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	25 (89)
Ишемическая болезнь сердца Cardiac ischemia	10 (36)
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	4 (14)
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes	9 (32)
Ожирение Obesity	14 (50)
Прием антигипертензивных препаратов до поступления Intake of antihypertensive drugs before admission	11 (39)
Шкала Ренкина более 1 балла до поступления Rankine scale more than 1 point before admission	5 (18)
Повторный инсульт Recurrent stroke	9 (32)
Внутривенный тромболизис Intravenous thrombolysis	14 (50)
Геморрагическая трансформация 1–2 типа Hemorrhagic transformation of type 1–2	0 (0)
Геморрагическая трансформация 3–4 типа Hemorrhagic transformation of type 3–4	1 (3,6)
Атеротромботический инсульт Atherothrombotic stroke	10 (36)
Кардиоэмболический инсульт Cardioembolic Stroke	4 (14)
Лакунарный инсульт Lacunar stroke	5 (18)
Неизвестная этиология инсульта Unknown etiology of stroke	9 (32)
Шкала Ренкина (0–1 балл) Rankine Scale (0–1 points)	13 (46)

Как представлено в табл. 1, в обследованной группе пациентов широко представлены основные сердечно-сосудистые факторы риска, в первую очередь, гипертоническая болезнь. Каждый третий пациент страдал сахарным диабетом 2-го типа, у половины больных выявлено ожирение.

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Основные количественные индикаторы, характеризующие инсульт The main quantitative indicators characterizing the stroke	
Показатель Parameter	Me (Q_{25} – Q_{75})
Время от развития инсульта до поступления, ч The time from the development of a stroke to admission, h	3 (2–12,5)
NIHSS при поступлении, баллы NIHSS at admission, points	7 (5–10)
NIHSS при выписке, баллы NIHSS at discharge, points	2 (1,5–4,5)
Индекс мобильности Ривермид при выписке Rivermead Mobility Index at discharge	12,5 (7–14,5)
Длительность лечения, сут Duration of treatment, days	12,5 (11–14,5)

Примечание. NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья.

Note. NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale.

У 14% обследованных выявлена мерцательная аритмия. Профилактика сосудистых событий до поступления в стационар у подавляющего большинства обследованных не проводилась. Почти каждый пятый больной уже имел ограничение жизнедеятельности по МШР до поступления в стационар. Треть пациентов ранее перенесли ишемический инсульт. При поступлении в отделение большинство пациентов характеризовались умеренным неврологическим дефицитом и гипертензией. Внутривенная ТЛТ выполнена 14 пациентам. Атеротромбоз явился основным патогенетическим механизмом развития инсульта. Доля пациентов с кардиоэмболическим инсультом оказалась достаточно мала. У трети пациентов этиология инсульта осталась неизвестной вопреки проведенному обследованию. В целом представленная группа пациентов характеризовалась хорошими показателями функционального исхода при выписке, почти половина из них имели минимальную степень зависимости от окружающих или были полностью независимы (табл. 2).

Динамика сывороточных концентраций цитокинов отражена на рис. 1.

Выявлено снижение сывороточной концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 к 3-м сут после начала развития заболевания (2,0 (1,4–4,1) vs 1,5 (1,2–2,1), $p = 0,012$; 7,5 (4,5–11,3) vs 4,9 (4,6–5,6), $p = 0,018$).

Далее проанализирована динамика сывороточных концентраций цитокинов у пациентов, которым проведена ТЛТ, и больных, пролеченных без реперфузионной терапии.

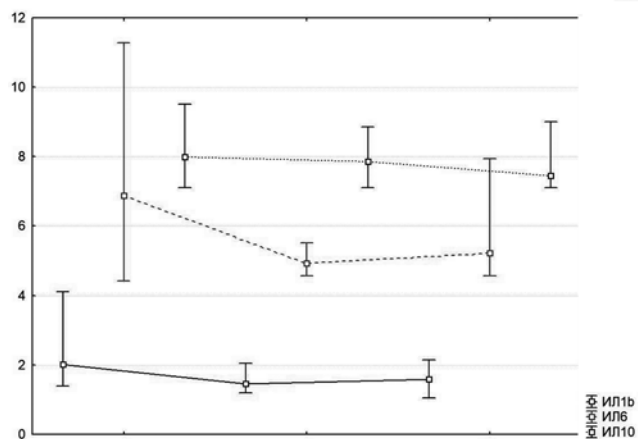


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации цитокинов: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 1. Dynamic of serum cytokines concentration: on the x-axis – the period of development of stroke, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

В группе пациентов, которым проведена ТЛТ, наблюдалось снижение сывороточной концентрации ИЛ-1 β к 3-м сут после начала развития заболевания (2,0 (1,4–3,3) vs 1,4 (1,1–1,7), $p = 0,046$), тогда как у пациентов без ТЛТ данная тенденция оказалась статистически незначимой. В группе пациентов без ТЛТ отмечено снижение уровня ИЛ-6 к 10-м сут по сравнению с моментом поступления в стационар (6,5 (4,5–12,3) vs 4,8 (4,5–6,0), $p = 0,042$). Значимого изменения концентрации ИЛ-10 ни в одной из групп не выявлено (рис. 2, 3).

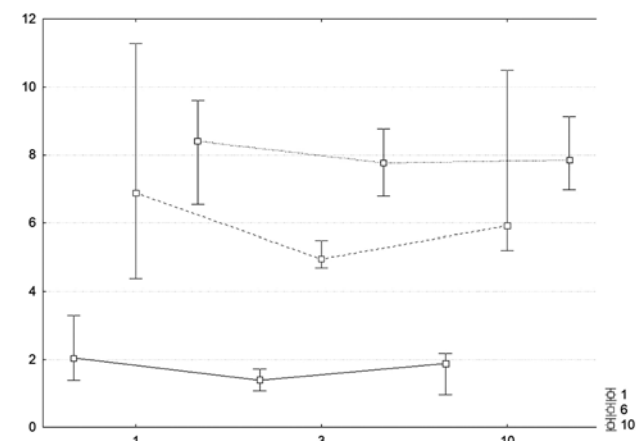


Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации цитокинов в подгруппе пациентов, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 2. Dynamics of serum cytokine concentrations in a subgroup of patients who underwent intravenous thrombolytic therapy: along the abscissa axis – the period of development of stroke, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

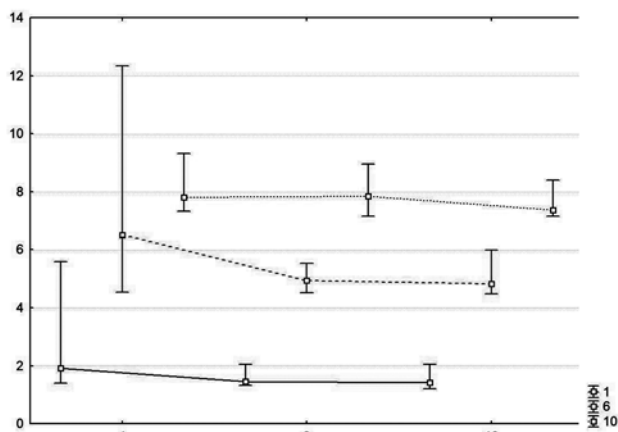


Рис. 3. Динамика сывороточной концентрации цитокинов в подгруппе пациентов, которым не проводилась внутривенная тромболитическая терапия: по оси абсцисс – срок развития инсульта, сут; оси ординат – концентрация цитокина, пг/мг

Fig. 3. Dynamics of serum cytokine concentrations in a subgroup of patients who did not receive intravenous thrombolytic therapy: along the abscissa axis, the period of stroke development, in days; on the ordinate axis – cytokine concentration, in pg/mg

Получен ряд примечательных корреляций концентрации цитокинов с клинико-инструментальными данными. Обращает внимание отрицательная корреляция между уровнем липопротеинов высокой плотности, концентрацией ИЛ-6 при поступлении ($r = -0,57$; $p = 0,001$), ИЛ-10 при поступлении, на 3-и и 10-е сут ($r = -0,47$; $p = 0,011$; $r = -0,51$; $p = 0,010$; $r = -0,52$; $p = 0,010$). Примечательно, что концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1β на 3-и сут и ИЛ-6 при поступлении связана только со степенью стеноза ипсилатерального очага инфаркта сонной артерии ($r = -0,40$; $p = 0,035$; $r = 0,40$; $p = 0,038$), тогда как концентрация ИЛ-10 при поступлении и на 3-и сут инсульта – с выраженностью стеноза контралатеральной сонной артерии ($r = 0,50$; $p = 0,008$; $r = 0,48$; $p = 0,011$). Более высокая концентрация ИЛ-6 на 3-и сут инсульта ассоциирована с низкой фракцией выброса сердца ($r = -0,39$; $p = 0,041$).

Пациенты, у которых при первичной КТ головного мозга определялся острый инфаркт, характеризовались более низкой концентрацией ИЛ-10 на 3-и сут ($p = 0,005$) и 10-е сут ($p = 0,033$) инсульта. Пациенты, у которых очаг ишемии определялся только по данным КТ-перфузионного исследования, характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-6 на 3-и сут инсульта ($p = 0,043$). Взаимосвязи концентрации цитокинов с размером сформировавшегося инфаркта не выявлено. Концентрация цитокинов не зависела

от времени, прошедшего с момента развития инсульта до поступления в стационар.

Ассоциации между концентрацией цитокинов и лабораторно-инструментальными данными отличались у пациентов, которым была проведена ТЛТ, и лиц без тромболизиса. Так, взаимосвязь между уровнем систолического артериального давления при поступлении и концентрацией ИЛ-1β на 10-е сут наблюдалась только в подгруппе ТЛТ ($r = -0,60$; $p = 0,023$). Лишь в данной подгруппе концентрация ИЛ-1β при поступлении коррелировала с уровнем гемоглобина ($r = 0,74$; $p = 0,002$) и гематокрита ($r = 0,74$; $p = 0,002$). Концентрация креатинина ассоциирована с уровнем ИЛ-6 при поступлении только в подгруппе пациентов без тромболизиса ($r = 0,54$; $p = 0,044$). Обращает внимание, что в подгруппе ТЛТ концентрация цитокинов была связана с уровнем общего холестерина (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = -0,59$; $p = 0,032$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = -0,54$; $p = 0,048$) и, особенно, липопротеинов высокой плотности (ИЛ-6 на 1-е сут – $r = -0,74$; $p = 0,002$; ИЛ-6 на 3-и сут – $r = -0,58$; $p = 0,031$; ИЛ-10 на 3-и сут – $r = -0,56$; $p = 0,039$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = -0,80$; $p = 0,001$). В подгруппе без тромболизиса концентрация ИЛ-10 связана с уровнем триглицеридов (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = 0,56$; $p = 0,037$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = 0,64$; $p = 0,013$) и липопротеинов очень низкой плотности (ИЛ-10 на 3-и сут – $r = 0,54$; $p = 0,047$ и ИЛ-10 на 10-е сут – $r = 0,64$; $p = 0,014$). Следует отметить, что большинство ассоциаций с липидными фракциями отмечалось именно у ИЛ-10.

Концентрация С-реактивного протеина коррелировала с уровнем ИЛ-6 на 10-е сут инсульта ($r = 0,62$; $p = 0,040$) и уровнем ИЛ-10 при поступлении ($r = 0,68$; $p = 0,020$) только в подгруппе без тромболизиса. В подгруппе ТЛТ доля (%) контралатерального каротидного стеноза ассоциирована с концентрацией ИЛ-10 во всех точках измерения ($r = 0,70$; $p = 0,012$; $r = 0,67$; $p = 0,012$; $r = 0,56$; $p = 0,044$). Такие параметры эхокардиографии, как конечный систолический и диастолический размер и толщина задней стенки левого желудочка, связаны с концентрацией ИЛ-1β и ИЛ-10 только в подгруппе без ТЛТ, тогда как фракция выброса сердца ассоциирована с концентрацией ИЛ-10 на 10-е сут только у пациентов с тромболизисом ($r = -0,55$; $p = 0,042$). Взаимосвязь концентрации ИЛ-6 на 3-и сут развития инсульта с количеством назначенных в стационаре препаратов для коррекции артериального давления зафиксирована только в подгруппе тромболизиса ($r = 0,73$; $p = 0,003$).

Выявлены немногочисленные ассоциации концентрации цитокинов с клиническими показателями. Концентрация ИЛ-6 на 10-е сут заболевания связана с результатом шкалы NIHSS при поступлении в стационар ($r = 0,55$; $p = 0,002$). Уровень ИЛ-10 на 3-и сут инсульта ассоциирован с ИМР при выписке ($r = -0,39$; $p = 0,038$).

Концентрация ИЛ-6 на 3-и сут заболевания коррелировала с результатом шкалы MoCA при выписке ($r = -0,39$; $p = 0,038$). В подгруппе тромболизиса концентрация ИЛ-6 на 3-и сут также связана с выраженностью неврологического дефицита при поступлении в стационар ($r = 0,60$; $p = 0,022$). Также в данной подгруппе концентрация ИЛ-10 при поступлении ассоциирована с функцией кисти по шкале Френчай при выписке ($r = -0,53$; $p = 0,048$). Лишь в подгруппе ТЛТ концентрация ИЛ-10 на 3-и и 10-е сут связана с длительностью стационарного лечения ($r = 0,644$; $p = 0,013$; $r = 0,75$; $p = 0,002$). Ассоциаций концентрации цитокинов с клиническими параметрами в подгруппе без тромболизиса не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые изучена динамика сывороточных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии, а также оценены ассоциации уровня цитокинов с лабораторно-инструментальными и клиническими данными.

Зафиксировано снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в течение острейшего периода инсульта. Концентрация ИЛ-10 оставалась неизменной на протяжении первых 10 сут с момента развития мозговой катастрофы. Выявлены различия в динамике концентрации цитокинов в зависимости от применения ТЛТ. При проведении ТЛТ отмечалось более значимое снижение концентрации ИЛ-1 β в острейшем периоде инсульта, тогда как у пациентов без тромболизиса наблюдалось снижение концентрации ИЛ-6 с 1-х по 10-е сут заболевания. Данные особенности воспалительного ответа могут отражать феномен реперфузионного повреждения мозга, часто наблюдаемый при проведении ТЛТ. В частности известно, что ИЛ-1 активирует матричную металлопротеиназу-9, которая участвует в повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а введение регуляторных Т-лимфоцитов (продуцируют ИЛ-10) защищает ГЭБ [12]. В эксперименте с окклюзией средней мозговой артерии у мышей показано, что применение rtPA индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и ФНО через

6 и 72 ч соответственно и значительно снижает уровень ИЛ-6 через 24 ч после реперфузии [13]. Полученные данные также соотносятся с результатами исследований, согласно которым эффективная системная ТЛТ за счет уменьшения зоны повреждения мозга сопряжена с меньшим системным воспалительным ответом [14].

Концентрация изученных цитокинов ассоциирована с широким спектром показателей, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациента, в первую очередь с возрастом, параметрами липидного спектра, выраженностью каротидного атеросклероза, гипертрофией миокарда и насосной функцией сердца. Концентрация провоспалительных цитокинов связана с выраженностью ипсилатерального стеноза, причем для ИЛ-1 β к концу острейшего периода заболевания данная зависимость имеет обратный характер. Чем больше доля стеноза сонной артерии, тем ниже концентрация цитокина. Принимая во внимание тот факт, что у большинства пациентов обследованной группы инсульт развился по атеротромботическому механизму, а доля кардиоэмболических инсультов достаточно мала (14%), возможно предположить, что провоспалительный иммунный ответ в острейшем периоде инсульта отчасти связан с процессами, происходящими в атеросклеротической бляшке [15]. Выявленная взаимосвязь уровня ИЛ-10 с выраженностью каротидного атеросклероза соответствует данным исследований, свидетельствующих, что полиморфизм гена ИЛ-10 связан с повышенным риском развития атеротромботического и лакунарного инсульта [16].

Обратная корреляция доли стеноза с концентрацией провоспалительного ИЛ-1 β может отражать феномен ишемического прекодиционирования, характерный для медленно прогрессирующего каротидного атеросклероза и заключающийся в перепрограммировании транскрипционного ответа на инсульт и формировании нейропротекторного фенотипа в противовес классическому провоспалительному, который наблюдается у пациентов без прекодиционирования [17].

Более выраженный провоспалительный ответ к концу острейшего периода инсульта связан с наличием перфузионных изменений при поступлении в стационар. Данный факт может отражать наличие взаимосвязи между размером зоны ишемических изменений (не только инфаркта, но и пенумбры) и выраженностью иммунного ответа, которая показана в нашей предыдущей работе [9]. В данном контексте отсутствие взаимосвязи

размера очага инфаркта, по данным МРТ, которая проводилась за пределами острейшего периода, с показателями воспаления может быть связано с проведением ТЛТ и достижением успешной реперфузии у части пациентов.

Взаимосвязи концентрации цитокинов и лабораторно-инструментальными данными отличались в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Лишь в подгруппе ТЛТ зафиксированы корреляции концентрации цитокинов с такими параметрами, как величина систолического артериального давления при поступлении, концентрация гемоглобина, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, гематокрит, степень стенозирования контралатеральной сонной артерии, фракция выброса сердца и количество антигипертензивных препаратов, назначенных в стационаре. В свете выявленной обратной корреляции концентрации ИЛ-10 и общего холестерина интересно отметить, что низкая концентрация общего холестерина при внутривенном тромболизисе является предиктором развития синдрома системного иммунного воспаления [18]. Уникальная ассоциация ИЛ-10 с уровнем антиатерогенного холестерина высокой плотности соответствует данным исследований о наличии у ИЛ-10 ангиопротективной активности [19]. Полученные результаты поддерживают гипотезу, согласно которой взаимодействие между липидами и воспалением представляет собой основное патогенетическое звено атеросклероза [15].

Примечательно, что концентрация противовоспалительного ИЛ-10, который подавляет избыточный иммунный ответ [19], связана только с выраженностью контралатерального стеноза и исключительно у пациентов с ТЛТ. Данный факт может свидетельствовать как о роли компенсаторных возможностей мозговой циркуляции в модуляции иммунного ответа на инфаркт мозга при церебральной реперфузии, так и о значимости ишемического прекондиционирования (чем больше стеноз, тем выше концентрация противовоспалительного цитокина). Полученные данные соотносятся с результатами нашего предыдущего исследования, которое показало, что размер пенумбры, по данным КТ-перфузии, у кандидатов на ТЛТ ассоциирован со степенью стенозирования, противоположной очагу сонной артерии [11]. В подгруппе без ТЛТ зафиксированы корреляции между уровнем цитокинов, концентрацией креатинина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, С-реактивного белка, конечным систолическим, диастолическим размером и толщиной задней стенки левого желудочка.

В исследовании обнаружены немногочисленные ассоциации концентраций цитокинов с клиническими показателями. Выявлено, что степень неврологического дефицита при поступлении влияет на выраженность воспалительного ответа на 10-е сут инсульта, а концентрация ИЛ-10 имеет обратную зависимость с мобильностью пациентов при выписке. Для пациентов с высокой мобильностью характерна меньшая выраженность противовоспалительного ответа к концу острейшего периода инсульта. Данный факт может быть интерпретирован в рамках точки зрения о компенсаторном характере экспрессии ИЛ-10, которая пропорциональна имеющемуся воспалительному ответу [19]. Полученные данные соответствуют сведениям о взаимосвязи цитокинов с исходом инсульта [7]. Выраженность провоспалительного ответа к концу острого периода инсульта обратно ассоциирована с глобальным когнитивным статусом, что соответствует результатам наших предыдущих исследований [10]. Примечательно, что в группе ТЛТ высокая концентрация ИЛ-10 на 3-и и 10-е сут инсульта связана с длительностью пребывания в стационаре, которая устанавливалась индивидуально на основании реабилитационного потенциала и динамики состояния пациентов. Также концентрация данного цитокина при поступлении негативно связана с функцией кисти при выписке. Важно, что среди пациентов без реперфузионной терапии корреляций концентрации цитокинов с функциональным статусом не выявлено.

У исследования есть два основных ограничения. Первое обусловлено небольшим размером обследованной когорты и трудностью интерпретации результатов подгруппового анализа. Тем не менее полученные результаты открывают некоторые важные закономерности, требующие подтверждения на большей группе больных. Второе ограничение связано с гетерогенностью изученной когорты по признакам количества перенесенных инсультов, сопутствующей патологии, патогенетического варианта и тяжести настоящего инсульта. В дальнейших исследованиях целесообразно изучить обозначенные закономерности в более узко сформированных выборках пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в острейшем периоде инсульта происходит снижение провоспалительной активности сыворотки крови, более выраженное у пациентов, которым проведена системная ТЛТ. У пациентов без ТЛТ

наблюдается снижение концентрации ИЛ-6 в течение первых 10 сут заболевания. Концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 ассоциирована с широким спектром параметров, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациентов, причем паттерн данных ассоциаций отличается в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Концентрация цитокинов связана также с тяжестью инсульта при поступлении, мобильностью, функцией кисти и когнитивным статусом пациентов при выписке из стационара. Клинические ассоциации изученных цитокинов наиболее актуальны для пациентов, получивших реперфузионную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Veltkamp R., Gill D. Clinical trials of immunomodulation in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 791–800. DOI: 10.1007/s13311-016-0458-y.
2. Tuttolomondo A., Raimondo D., di Sciacca R., Pinto A., Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (33): 3574–3589.
3. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert. Rev. Neurother.* 2015; 15 (5): 523–531. DOI: 10.1586/14737175.2015.1035712.
4. Minami M., Katayama T., Satoh M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100 (5): 461–470.
5. Tobin M.K., Bonds J.A., Minshall R.D., Pelligrino D.A., Testai F.D., Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (10): 1573–1584. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.130.
6. Banwell V., Sena E.S., Macleod M.R. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18 (4): 269–276. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.009.
7. Bonaventura A., Liberale L., Vecchi A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): e1967. DOI: 10.3390/ijms17121967.
8. Yasuda Y., Shimoda T., Uno K., Tateishi N., Furuya S., Tsuchihashi Y., Kawai Y., Naruse S., Fujita S. Temporal and sequential changes of glial cells and cytokine expression during neuronal degeneration after transient global ischemia in rats. *J. Neuroinflammation*. 2011; 22 (8): 70. DOI: 10.1186/1742-2094-8-70.
9. Кулеш А.А., Кукулина Е.М., Шестаков В.В. Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016; 1 (56): 51–55. [Kulesh A.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Interrelation of the cytokine-neurotrophic profile with cognitive and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016; 1 (56): 51–55 (in Russ.)].
10. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Некрасова И.В., Кукулина Е.М. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71 (4): 304–312. [Kulesh A.A., Drobaha V.E., Shestakov V.V., Nekrasova I.V., Kuklina E.M. Neuro-inflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2016; 71 (4): 304–312 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn685.
11. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 10–17. [Kulesh A.A., Drobaha V.E., Kayleva N.A., Golosova Ju.A., Shestakov V.V. The possibilities of the ASPECTS perfusion scale in predicting the effectiveness of intravenous thrombolytic therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 10–17 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-10-17.
12. Mizuma A., Yenari M.A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. Collection 2017. Anti-inflammatory. *Front. Neurol.* 2017; 7 (8): 467. DOI: 10.3389/fneur.2017.00467.
13. Lenglet S., Montecucco F., Denes A., Coutts G., Pinteaux E., Mach F., Schaller K., Gasche Y., Copin J.C. Recombinant tissue plasminogen activator enhances microglial cell recruitment after stroke in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (5): 802–812. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.9.
14. Ye L., Cai R., Yang M., Qian J., Hong Z. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra-early thrombolytic therapy. *Exp. Ther. Med.* 2015; 10 (4): 1493–1498. DOI: 10.3892/etm.2015.2672.
15. Gregersen I., Holm S., Dahl T.B., Halvorsen B., Aukrust P. A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14 (3): 391–403. DOI: 10.1586/14779072.2016.1128828.
16. Kumar P., Yadav A.K., Misra S., Kumar A., Chakravarty K., Prasad K. Role of Interleukin-10 (-1082A/G) gene polymorphism with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol. Res.* 2016; 38 (9): 823–830. DOI: 10.1080/01616412.2016.1202395.
17. McDonough A., Weinstein J.R. Neuroimmune response in ischemic preconditioning. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 748–761. DOI: 10.1007/s13311-016-0465-z.

18. Boehme A.K., Kapoor N., Albright K.C., Lysterly M.J., Rawal P.V., Bavarsad Shahripour R., Alvi M., Houston J.T., Sisson A., Beasley T.M., Alexandrov A.W., Alexandrov A.V., Miller D.W. Predictors of systemic inflammatory response syndrome in ischemic stroke undergoing systemic thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (4): e271–276. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.022.
19. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L., Phillips H., Edwards N.J., Robicsek S.A., Hoh B.L., Blackburn S., Dorji S. Role of Interleukin-10 in acute brain injuries. *Front. Neurol.* 2017; 12 (8): 244. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна, анализе и интерпретации данных, обосновании рукописи или проверке критически важного интеллектуального содержания.

Authors contribution

All authors took part in developing the concept and design, analyzing and interpreting data, substantiating the manuscript, or verifying critical intellectual content.

Сведения об авторах

Быкова Алена Юрьевна, врач-невролог, неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ГКБ № 4, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-3462-444X.

Кулеш Алексей Александрович, д-р мед. наук, доцент, кафедра неврологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь. ORCID iD 0000-0001-6061-8118.

Кайлева Надежда Александровна, врач-рентгенолог, ГКБ № 4, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-3785-1154.

Куклина Елена Михайловна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-2173-2724.

Шестаков Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь. ORCID iD 0000-0002-6310-9316.

(✉) **Кулеш Алексей Александрович**, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

Authors information

Bykova Alena Yu., Neurologist, Department of Neurology, Perm City Hospital № 4, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3462-444X.

Kulesh Aleksey A., DM, Associate Professor, Department of Neurology, PSMU named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6061-8118.

Kayleva Nadezhda A., Radiologist, Department of Radiology, Perm City Hospital № 4, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3785-1154.

Kuklina Elena M., DBSc, Leading Researcher, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2173-2724.

Shestakov Vladimir V., DM, Professor, Head of the Department of Neurology, PSMU named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6310-9316.

(✉) **Kulesh Aleksey A.**, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.02.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Received 20.02.2018

Accepted 12.09.2019

Распространенность нарушений сна среди пациентов с зависимостью от различных психоактивных веществ

Ветрова М.В.^{1,2}, Кучменко Д.Н.¹, Генина И.Н.³, Гончаров О.В.¹, Рыбакова К.В.¹, Семенова Н.В.¹, Зубова Е.Ю.¹, Киселев А.С.¹, Незнанов Н.Г.¹, Крупицкий Е.М.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) имени В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова)
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. А. Толстого, 6/8

³ Городская наркологическая больница
Россия, 199004, г. Санкт-Петербург, 5-я линия В.О., 48

РЕЗЮМЕ

Введение. Расстройства сна могут приводить к развитию заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ (ПАВ). В настоящее время сравнительно мало известно о распространенности нарушений сна у лиц с наркологическими заболеваниями в России.

Цель. Определение частоты встречаемости расстройств сна у пациентов ($n = 196$) с синдромом зависимости от алкоголя (АЗ, $n = 102$), от опиоидов (ОЗ, $n = 55$) и полисубстантной зависимостью (ПЗ, $n = 39$), обращавшихся за наркологической помощью.

Материалы и методы. Проведено кросс-секционное исследование нарушений сна больных в г. Санкт-Петербурге в период с 2017 по 2018 г. Оценка нарушений сна проводилась с использованием модифицированного опросника «Индекс тяжести инсомнии». Наличие расстройств сна оценивалось в разные временные периоды: когда-либо в жизни, за последние 12 мес и за последние 30 сут.

Результаты. Во всех исследуемых группах у значительного количества больных (49,0–76,5% из 196) отмечались определенные расстройства сна. В частности, различные инсомнические расстройства за последние 30 сут наиболее часто встречались в группе АЗ (60,8–73,5% из 102), причем наиболее актуальной жалобой было раннее пробуждение. В группе ПЗ наиболее часто встречались расстройства сна в течение жизни (94,9–100,0% из 39), тогда как за последние 30 сут инсомнические расстройства были относительно редки. Однако именно нарушения сна за последние 30 сут статистически значимо чаще ($p < 0,05$) отмечались в группе пациентов, активно потребляющих наркотические вещества (40,2–87,2%), по сравнению с группой пациентов в ремиссии (0–16,7%).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую распространенность инсомнических расстройств среди пациентов с зависимостью от ПАВ. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии ремиссии на сон и указывают на необходимость дальнейшего изучения влияния нарушений сна на течение аддиктивного заболевания.

Ключевые слова: нарушения сна, наркологическое заболевание, алкоголь, опиоиды, полисубстантная зависимость.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00481 А (2018).

Соответствие принципам этики. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (протокол № 3 от 16.03.2017).

Для цитирования: Ветрова М.В., Кучменко Д.Н., Генина И.Н., Гончаров О.В., Рыбакова К.В., Семенова Н.В., Zubova E.Yu., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Распространенность нарушений сна среди пациентов с зависимостью от различных психоактивных веществ. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 26–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-26-35>.

УДК 616.8-009.836-052:615.214.015.6

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-26-35>

The prevalence of the sleep disturbances among the patients with substance use disorders

Vetrova M.V.^{1,2}, Kuchmenko D.N.¹, Genina I.N.³, Goncharov O.V.¹, Rybakova K.V.¹, Semenova N.V.¹, Zubova E.Yu.¹, Kiselev A.S.¹, Neznanov N.G.¹, Krupitsky E.M.^{1,2}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology
3, Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6/8, L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197089, Russian Federation

³ State Addiction Hospital
48, 5th line of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation

ABSTRACT

Background. There is evidence that sleep disorders may be significantly linked to the development of the substance use disorders (SUD). However, data about the prevalence of the sleep disturbances among patients with SUD in Russia are relatively limited.

Aim. To evaluate the frequency of the sleep disturbances among patients ($n = 196$) with alcohol (AD, $n = 102$), opioid (OD, $n = 55$) and polysubstance dependence (PD, $n = 39$) seeking addiction medical care.

Materials and methods. We conduct a cross-sectional study of sleep disturbances among patients in St. Petersburg in 2017–2018. The modified Insomnia Severity Index (ISI) was administered to assess sleep during different periods of time: lifetime, the past 12 months, and the past 30 days.

Results. All groups demonstrated relatively high presence of different sleep disorders (range: 49.0–76.5% among 196). The sleep disturbances over the past 30 days were more common in the AD group (60.8–73.5% among 102) with the early morning awakening as the most frequent complaint. In the PD group the prevalence of lifetime sleep disturbances was high (94.9–100.0% among 39), whereas insomnia disorders were relatively rare over the past 30 days. However, it was sleep disturbances over the past 30 days that were statistically significantly more often ($p < 0.05$) observed in the group of patients who actively consume narcotic substances (40.2–87.2%), compared with the group of patients in remission (0–16.7%).

Conclusion. The results demonstrated the high prevalence of insomnia among patients with SUD and suggested that the remission have a positive effect on the symptoms of sleep disorders. Further studies of the association between sleep disturbances and SUD progression are needed.

Key words: sleep disorders, chronobiological rhythms, substance use disorders, alcohol, opioids, psychostimulants.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the RFBR grant No. 18-013-00481 A (2018).

Conformity with the principles of ethics. All individuals participating in the study gave informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee under V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (Protocol No. 3 of 16.03.2017).

For citation: Vetrova M.V., Kuchmenko D.N., Genina I.N., Goncharov O.V., Rybakova K.V., Semenova N.V., Zubova E.Yu., Kiselev A.S., Neznanov N.G., Krupitsky E.M. The prevalence of the sleep disturbances among the patients with substance use disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 26–35. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-26-35](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-26-35).

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нарушения сна и аддиктивные (или наркологические) заболевания тесно взаимосвязаны. В частности, некоторые психоактивные вещества (ПАВ) – алкоголь и транквилизаторы – применяются как препараты для самолечения расстройств сна, прежде всего при трудностях с засыпанием, тогда как другие, например психостимуляторы, используются в качестве средства при отсутствии бодрости в течение дня. Однако известно, что аддиктивное заболевание может быть причиной расстройств сна, что, в свою очередь, может способствовать рецидиву заболевания.

Большинство пациентов, обращающихся за помощью для лечения наркологических заболеваний, сообщают о расстройствах сна, существующих вне начальной фазы синдрома отмены [1–3]. Систематический анализ расстройств сна у пациентов с наркологическими заболеваниями свидетельствует о высокой распространенности нарушений сна, длительность которых варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев после завершения лечения синдрома отмены от ПАВ [2]. Бессонница является наиболее распространенным видом нарушений сна в общей популяции и часто встречается у пациентов с психическими заболеваниями. Кроме термина «бессонница» в научной литературе часто используют синонимы «инсомния» или «диссомния», и реже – «агрипния» и «асомния». Как симптом, термин «бессонница» означает наличие жалоб на трудности при засыпании и при поддержании сна или субъективное ощущение неудовлетворенности сном.

Бессонница классифицируется как заболевание согласно диагностическим критериям МКБ-10, включая следующие жалобы на расстройства сна: трудности при засыпании, ночные пробуждения и (или) плохое качество сна, которые отмечаются минимум три раза в неделю в течение одного ме-

сяца и приводят к выраженному дистрессу для личности или препятствуют личностному функционированию в повседневной жизни [4]. Кроме того бессонница как основное заболевание отдельно выделяется в тех случаях, когда отсутствует этиологический органический фактор, такой как наличие неврологического, другого соматического состояния или расстройства, связанного с употреблением психоактивного вещества, или прием препаратов, способствующих возникновению бессонницы [5]. Обычно жалобы на сон рассматриваются врачами-наркологами как симптомы, связанные с употреблением ПАВ. В связи с ограниченным применением диагностических критериев инсомнических расстройств в клинической практике врача-нарколога затруднительно разграничение расстройств сна как отдельного заболевания и тех расстройств сна, которые являются симптомами наркологического заболевания, например одним из компонентов синдрома отмены.

Изучение взаимосвязи между инсомническими и аддиктивными расстройствами имеет большую клиническую значимость в связи с тем, что потребление ПАВ может усиливать негативные эффекты бессонницы (например, усугублять развитие депрессии, повышать риск смертности) и инсомния может приводить к рецидиву аддиктивного заболевания [6].

Известно, что лечение инсомнических расстройств у пациентов с наркологическими заболеваниями зависит от этиологии данных расстройств и влияния различных сопутствующих факторов [7]. Считается, что воздержание от потребления ПАВ и длительная ремиссия часто являются необходимым и достаточным условием для эффективного лечения бессонницы у данной группы больных. Однако диагностика и адекватное лечение расстройства сна у наркологических больных могут оказать значительное влияние на стабилизацию ремиссии [6].

Цель данного исследования – определение частоты встречаемости различных расстройств сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, опиоидов и полисубстантной зависимостью, существующих вне периода отмены ПАВ. В рамках кросс-секционного исследования проводилась ретроспективная оценка инсомнических расстройств в разные периоды времени: когда-либо в жизни, за последние 12 мес и за последние 30 сут.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 196 человек: 130 мужчин (66,3%) и 66 женщин (33,7%). Проведено сплошное сравнительное кросс-секционное исследование распространенности расстройств сна у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя (группа АЗ) – 102 (52,0%), из них 66 мужчин (64,7%); опиоидов (группа ОЗ) – 55 (28,1%), из них 34 мужчины (61,8%); и полисубстантной зависимостью (группа ПЗ) – 39 (19,9%) из них 30 мужчин (76,9%). Диагноз был установлен на основании диагностических критериев МКБ-10, определяющих наличие признаков зависимости от ПАВ. Большинство больных, $n = 184$ (93,9%), включались в исследование после завершения курса дезинтоксикации вследствие активного употребления ПАВ. В группе АЗ все больные включались в исследование после завершения курса дезинтоксикации (купирования синдрома отмены). В группы ПЗ и ОЗ также были включены пациенты, воздерживающиеся от употребления ПАВ ($n = 12$), период ремиссии составлял от 10 до 32 мес. В исследование не включались больные с наличием выраженных когнитивных расстройств и манифестных форм психотических расстройств, соответствующих диагностическим разделам F00-09 и F20-99 по МКБ-10, не владеющие русским языком, младше 18 лет и отказавшиеся от участия в исследовании.

Для определения наличия расстройств сна использовался модифицированный опросник на основании инструмента «Индекс тяжести инсомнии» [8], включающий следующие симптомы расстройств сна: 1) трудности засыпания (ТЗ); 2) трудности поддержания сна (ТПС); 3) раннее пробуждение (РП); 4) дневная сонливость (ДС) и 5) отсутствие бодрости после пробуждения (ОБП). Существование данных симптомов пациент оценивал на протяжении разных временных периодов: за последние 30 сут, последние 12 мес и когда-либо в жизни. Перед проведением опроса испытуемому давалась инструкция, согласно которой его просили оценить наличие данных

симптомов в течение последних 30 сут, 12 мес и когда-либо в жизни вне активного потребления психоактивных веществ и вне периода отмены.

Участие в исследовании являлось добровольным, анонимным и конфиденциальным. Участвовать в исследовании предлагалось всем пациентам, госпитализированным в стационарные (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева и Ассоциация организаций здравоохранения «Медицинский центр “Бехтерев”») и амбулаторное (СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница») наркологические учреждения с мая 2017 г. по февраль 2018 г. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. Продолжительность опроса для каждого участника составляла 10–20 мин.

Статистический анализ. Для проверки нормальности распределения значений количественной переменной (возраст) применялся метод построения гистограмм. В качестве статистических характеристик были рассчитаны частоты и доли (%) для всех переменных в общей выборке и по группам в зависимости от вида потребляемого ПАВ (алкоголь, опиоиды и несколько ПАВ) и наличия ремиссии продолжительностью более 10 мес. Проведено сравнение групп по частотам значений переменных с использованием точного критерия Фишера. Различия принимались статистически значимыми при полученных p -значениях менее 0,05. Статистическая обработка была проведена при помощи пакета IBM SPSS, версия 21.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участников в группе АЗ составил 44,81 (SD = 9,69), группе ОЗ 35,66 (5,49) и группе ПЗ 31,57 (7,88) лет. В группах АЗ и ОЗ значения возраста соответствовали закону нормального распределения.

В общей выборке ($n = 196$) большинство участников (49,0–76,5%) испытывали различные симптомы расстройств сна, в частности трудности засыпания, трудности поддержания сна, раннее пробуждение, дневную сонливость и отсутствие бодрости после пробуждения в разные временные периоды: в течение жизни, последние 12 мес и 30 сут. В течение последнего года и за последние 30 сут наиболее частыми симптомами были ДС – 71,4% (140/196) и 62,2% (122/196) соответственно, а также ТЗ – 66,8% (131/196) и 57,7% (113/196) соответственно. Достаточно часто отмечались ТПС как за последние 12 мес (60,7% (119/196), так и за последние 30 сут (49,0% (96/196)).

При проведении сравнительного анализа трех нозологических групп (зависимость от алкоголя, опиоидов и полисубстантная зависимость) выявились статистически значимые различия между группами по частоте следующих показателей: ТЗ, ТПС, РП, ДС и ОБП когда-либо в жизни и ДС за последние 12 мес значимо чаще наблюдалось у больных в группе ПЗ по сравнению с группами

ОЗ и АЗ (табл. 1). В группе ПЗ статистически значимо реже встречались жалобы на ОБП за последние 12 мес, 30 сут и ТПС за последние 30 сут по сравнению с АЗ и ОЗ.

Интересно, что частота жалоб на ТПС и ОБП за последние 30 сут была наиболее высокой для группы АЗ по сравнению с группами ОЗ и ПЗ (см. табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Частотная таблица показателей нарушений сна в нозологических группах испытуемых, $n = 196$ The frequency of sleep disturbances in the groups of participants with different substance use disorders ($n = 196$)				
Показатель Parameter	АЗ, $n = 102$, абс.(%) AD, $n = 102$, abs.(%)	ОЗ, $n = 55$, абс.(%) OD, $n = 55$, abs.(%)	ПЗ, $n = 39$, абс.(%) PD, $n = 39$, abs.(%)	p^1
Трудности засыпания когда-либо в жизни Difficulty falling asleep ever in life	66(64,7) П**	43(78,2) П**	39(100) А**, О**	<0,001
Трудности засыпания за последние 12 мес Difficulty falling asleep over the past 12 months	66(64,7)	37(67,3)	28(71,8)	0,724
Трудности засыпания за последние 30 сут Difficulty falling asleep over the past 30 days	73(71,6) О**, П**	25(45,5) А**	15(38,5) А**	<0,001
Трудности поддержания сна когда-либо в жизни Difficulties in maintaining sleep ever in life	49(48) О**, П**	43(78,2) А*, П**	39(100) А**, О**	<0,001
Трудности поддержания сна за последние 12 мес Difficulties in maintaining sleep over the past 12 months	53(52)	34(61,8)	21(53,8)	0,488
Трудности поддержания сна за последние 30 сут Difficulty maintaining sleep over the past 30 days	62(60,8) О*, П**	25(45,5) А*, П*	9(23,1) А**, О*	<0,001
Раннее пробуждение когда-либо в жизни Early awakening ever in life	58(56,9) П**	39(70,9) П**	39(100) А**, О**	<0,001
Раннее пробуждение за последние 12 мес Early awakening over the past 12 months	65(63,7) О**	24(43,6) А*, П*	30(76,9) О**	0,003
Раннее пробуждение за последние 30 сут Early awakening over the past 30 days	75(73,5) О**	12(21,8) А**, П**	24(61,5) О**	<0,001
Дневная сонливость когда-либо в жизни Daytime sleepiness ever in life	68(66,7) П**	42(76,4) П**	39(100) А**, О**	<0,001
Дневная сонливость за последние 12 мес Daytime sleepiness over the past 12 months	69(67,6) П**	37(67,3) П*	34(87,2) А**, О*	0,052
Дневная сонливость за последние 30 сут Daytime sleepiness over the past 30 days	70(68,6) О**	26(47,3) А**, П*	26(66,7) О*	0,025
Отсутствие бодрости после пробуждения когда-либо в жизни Lack of vigor after waking up ever in life	70(68,6) П**	43(78,2) П*	37(94,9) А**, О*	0,004
Отсутствие бодрости после пробуждения за последние 12 мес Lack of vigor after waking up over the past 12 months	72(70,6) П**	37(67,3) П**	11(28,2) А**, О**	<0,001
Отсутствие бодрости после пробуждения за последние 30 сут Lack of vigor after waking up over the past 30 days	73(71,6) О**, П**	28(50,9) А**, П**	7(17,9) А**, О**	<0,001

Примечание. Парные межгрупповые сравнения проводились также при помощи точного критерия Фишера, статистическая значимость различий указана для каждого показателя в каждой группе при сравнении: с группой пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (АЗ) – А, синдромом зависимости от опиатов (ОЗ) – О, синдромом зависимости от нескольких ПАВ (ПЗ) – П; абс. – абсолютное количество (здесь и в табл. 2).

¹ p -значения по точному критерию Фишера (здесь и в табл. 2); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Note. Pairwise intergroup comparisons were also carried out using the Fisher exact test, the statistical significance of the differences is indicated for each indicator in each group when compared with: a group of patients with alcohol dependence (AD) – А, opiate dependence (OD) – О, and polysubstance dependence (PD) – П; abs. – absolute amount (here and in table. 2).

¹ p -values according to the exact Fisher criterion (here and in table. 2); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Для группы АЗ характерны все нарушения сна, изучаемые в данном исследовании, в различные временные интервалы: частота встречаемости за последние 30 сут – 60,8–71,6%, за последние 12 мес – 52,0–70,6%, а когда-либо в жизни – 48,0–68,6%. При проведении сравнения с группами наркопотребителей (ОЗ и ПЗ) в группе АЗ за последние 30 сут значительно чаще встречались ОБП и ТЗ и ТПС (см. табл. 1).

В группе ОЗ ($n = 55$) наиболее частыми жалобами были нарушения сна, беспокоящие когда-либо в жизни: ОБП, ТЗ и ТПС (по 78,2%), ДС (76,4%) и РП (70,9%). Реже выявлялись жалобы на нарушения сна за последние 12 мес (43,6–67,3%) и последние 30 сут (21,8–50,9%). Интересно, что в группе ОЗ при сравнении с группами АЗ и ПЗ статистически значимо реже встречались РП в течение последних 12 мес и 30 сут и ДС за последние 30 сут (см. табл. 1). Отметим, что мы не выявили статистически значимых различий

по частоте показателей ТЗ и ТПС за последние 12 мес между нозологическими группами, однако данные симптомы встречались у большинства (52,0–71,8%) испытуемых во всех группах (см. табл. 1).

Таким образом, в группах ОЗ и ПЗ более часто имели место нарушения сна в прошлом (когда-либо в жизни и в последние 12 мес), но не за последние 30 сут, что статистически значимо чаще отмечалось в группе АЗ. Следует отметить, что на момент проведения опроса никто из участников исследования не получал фармакологического лечения, которое могло бы оказывать терапевтический эффект на нарушения сна.

В связи с выявленной низкой частотой встречаемости нарушений сна за последние 30 сут в группах ОЗ и ПЗ по сравнению с группой АЗ, мы дополнительно провели анализ влияния ремиссии на частоту встречаемости нарушений сна среди участников данных групп (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Показатели нарушений сна у испытуемых в группах ОЗ и ПЗ в зависимости от ремиссии наркологического заболевания, $n = 94$			
The frequency of the sleep disturbances in the groups of participants with opioid and psychostimulants use disorders depends on the remission of substance use disorder, $n = 94$			
Показатель Parameter	Группа активных потребителей, $n = 82$, абс.(%) Group of active users, $n = 82$, abs.(%)	Группа в ремиссии, $n = 12$, абс.(%) Group in remission, $n = 12$, abs.(%)	p^1
Трудности засыпания когда-либо в жизни Difficulty falling asleep ever in life	70(85,4)	12(100)	0,172
Трудности засыпания за последние 12 мес Difficulty falling asleep over the past 12 months	56(68,3)	9(75,0)	0,466
Трудности засыпания за последние 30 сут Difficulty falling asleep over the past 30 days	40(48,8)	0(0)	<0,001
Трудности поддержания сна когда-либо в жизни Difficulties in maintaining sleep ever in life	70(85,4)	12(100)	0,174
Трудности поддержания сна за последние 12 мес Difficulties in maintaining sleep over the past 12 months	47(57,3)	8(66,7)	0,388
Трудности поддержания сна за последние 30 сут Difficulties in maintaining sleep over the past 30 days	33(40,2)	1(8,3)	0,028
Раннее пробуждение когда-либо в жизни Early awakening ever in life	67(81,7)	9(75)	0,354
Раннее пробуждение за последние 12 мес Early awakening over the past 12 months	48(58,5)	6(50,0)	0,400
Раннее пробуждение за последние 30 сут Early awakening over the past 30 days	36(43,9)	0(0)	<0,001
Дневная сонливость когда-либо в жизни Daytime sleepiness ever in life	69(84,1)	12(100,0)	0,152
Дневная сонливость за последние 12 мес Daytime sleepiness over the past 12 months	61(74,4)	10(83,3)	0,402
Дневная сонливость за последние 30 сут Daytime sleepiness over the past 30 days	50(61,0)	2(16,7)	0,013

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Группа активных потребителей, <i>n</i> = 82, абс.(%) Group of active users, <i>n</i> = 82, abs.(%)	Группа в ремиссии, <i>n</i> = 12, абс.(%) Group in remission, <i>n</i> = 12, abs.(%)	<i>p</i> ¹
Трудности засыпания когда-либо в жизни Difficulty falling asleep ever in life	70(85,4)	12(100)	0,172
Трудности засыпания за последние 12 мес Difficulty falling asleep over the past 12 months	56(68,3)	9(75,0)	0,466
Трудности засыпания за последние 30 сут Difficulty falling asleep over the past 30 days	40(48,8)	0(0)	<0,001
Трудности поддержания сна когда-либо в жизни Difficulties in maintaining sleep ever in life	70(85,4)	12(100)	0,174
Отсутствие бодрости после пробуждения когда-либо в жизни Lack of vigor after waking up ever in life	70(85,4)	10(83,3)	0,575
Отсутствие бодрости после пробуждения за последние 12 мес Lack of vigor after waking up over the past 12 months	43(52,4)	5(41,7)	0,357
Отсутствие бодрости после пробуждения за последние 30 сут Lack of vigor after waking up over the past 30 days	82(87,2)	1(12,8)	0,018

Больные в группах ОЗ и ПЗ, находившиеся в состоянии ремиссии (т.е. воздерживающиеся от потребления ПАВ в настоящее время) (*n* = 12, из них 50,0% были в группе ОЗ), статистически значимо не отличались по частоте нарушений сна, беспокоящих в течение жизни или за последние 12 мес, от тех больных, которые находились в стадии активного употребления ПАВ (*n* = 82, из них 40,2% были в группе ОЗ). Однако в группах больных ОЗ и ПЗ, активно потребляющих ПАВ, статистически значимо чаще встречались нарушения сна в течение последних 30 сут, включая трудности засыпания, трудности поддержания сна, раннее пробуждение, дневную сонливость и отсутствие бодрости после пробуждения (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что более половины больных во всех группах испытывали различные симптомы нарушений сна в течение жизни, включая трудности засыпания, трудности поддержания сна, раннее пробуждение, дневную сонливость и отсутствие бодрости после пробуждения. В период ремиссии пациенты с зависимостью от опиоидов и полисубстантной зависимостью значительно реже отмечали трудности засыпания, трудности поддержания сна, раннее пробуждение и дневную сонливость в течение последних 30 сут.

Распространенность нарушений сна в изученной выборке пациентов с синдромом зависимо-

сти от алкоголя, опиоидов и полисубстантной зависимостью схожа с цифрами, полученными в других исследованиях, где частота расстройств сна регистрировалась в диапазоне 40–90% [6, 9]. Следует отметить, что эти значения выше показателей встречаемости данных расстройств в общей популяции в России (21%) [10]. Как наши собственные, так и литературные данные свидетельствуют о высокой частоте коморбидности инсомнического и аддиктивного расстройств, а также подчеркивают актуальность изучения механизмов возникновения и развития нарушений сна у наркологических больных.

Результаты ранее проведенных исследований взаимосвязи между наркологическим заболеванием и инсомнией довольно противоречивы. Так, в лонгитудинальном исследовании нарушений сна у пациентов с алкоголизмом показано отсутствие взаимосвязи между тяжестью зависимости и нарушениями сна при включении в исследование, однако авторы отмечают, что расстройства сна реже беспокоили больных в стадии ремиссии и при снижении потребления алкоголя [11]. По мнению других исследователей, отсутствие взаимосвязи между тяжестью зависимости и инсомнией может объясняться наличием преморбидной инсомнии, т.е. инсомнии, существовавшей до развития алкогольного заболевания [12]. Выявленное улучшение сна в процессе снижения количества употребляемого алкоголя или воздержания от употребления алкоголя может служить косвенным

свидетельством наличия причинно-следственной взаимосвязи между употреблением алкоголя и развитием нарушений сна. Однако инсомнические расстройства могут быть вызваны существованием других коморбидных факторов, в частности наличием психических заболеваний или психологических особенностей, и тогда улучшение сна, связанное со снижением употребления алкоголя, может быть обусловлено именно с сопутствующим улучшением психологического состояния при сокращении количества потребляемого алкоголя или полном отказе от него. Наконец, снижение потребления алкоголя может селективно положительно влиять на те нарушения сна, которые вызваны потреблением алкоголя при сохранении преморбидных инсомнических расстройств, не связанных с употреблением этанола.

В данном кросс-секционном исследовании проводился только ретроспективный анализ роли фактора ремиссии на частоту встречаемости нарушений сна, что накладывает определенные ограничения на выводы о причинно-следственной взаимосвязи между потреблением ПАВ и инсомническими расстройствами. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения сна наблюдаются значительно реже в стадии ремиссии у групп ОЗ и ПЗ (отметим, что в настоящем исследовании ремиссия – это минимум 10 мес воздержания от употребления ПАВ). Данный результат имеет практическое значение. Во-первых, ремиссии продолжительностью 10 мес и более оказывает положительное действие на сон, что важно учитывать при выборе оптимальной терапевтической тактики лечения синдрома зависимости. Во-вторых, при выборе терапии наркологического заболевания необходимо принимать во внимание другие возможные этиологические факторы нарушений сна у наркологических больных после проведения дезинтоксикационной терапии, не связанные с потреблением ПАВ.

Результаты исследований ряда других авторов указывают на то, что некоторые пациенты продолжают сообщать о нарушениях сна, несмотря на достижение стабильной ремиссии (25%), а также при снижении потребления алкоголя или умеренном употреблении алкоголя (8%) [11]. Известно, что для пациентов с алкогольным заболеванием инсомния является фактором риска рецидива [13, 14]. Очевидно, необходимо проведение лонгитудинальных исследований пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в стадии ремиссии для оценки связи между нарушениями сна и фазами аддиктивного заболевания (ремиссий и рецидивом).

Данное исследование было пилотным и имело ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшой объем выборки (192 больных). Во-вторых, сбор данных о нарушениях сна основан на ретроспективных самоотчетах больных. В-третьих, не проводились оценка инсомнических нарушений в соответствии с критериями МКБ-10 и объективная оценка нарушений сна с помощью специального оборудования (например, актиметр, полисомнограф). Кроме того, мы не проводили оценку других возможных факторов, влияющих на бессонницу, таких, например, как гигиена сна и внешние факторы, оказывающие воздействие на циркадные ритмы человека. Данные ограничения должны приниматься во внимание при интерпретации результатов, полученных в данном исследовании. Поскольку дизайн исследования был кросс-секционным, полученные данные не позволяют сделать однозначных выводов о причинно-следственной связи между нарушениями сна и потреблением ПАВ. Однако результаты данного исследования косвенно свидетельствуют о наличии тесных взаимосвязей между нарушениями циркадного ритма и клиническими особенностями наркологических заболеваний, а также указывают на необходимость и актуальность проведения лонгитудинальных исследований роли нарушений сна в течении аддиктивных заболеваний у наркологических больных с использованием объективных методов оценки нарушений и качества сна (наручной актиграфии и (или) полисомнографии).

Несмотря на вышеперечисленные ограничения, данное исследование имеет несколько важных методологических достоинств, к которым относится мультицентровый набор участников, проведение адекватной селекции пациентов при формировании выборки с помощью критериев включения и невключения, а также анализ нарушений сна у больных с различными наркологическими диагнозами на разных фазах аддиктивного цикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают результаты ряда предыдущих исследований, свидетельствующих о высокой частоте встречаемости нарушений сна среди пациентов с наркологическими заболеваниями, включая зависимость от алкоголя, опиоидов и полисубстантную зависимость. Среди больных с АЗ наиболее часто имели место расстройства сна в недавнее время (за последние 30 сут и последний год), что, возможно, обусловлено отсутствием устойчивой ремиссии

за последний год в данной группе пациентов. Анализ данных группы наркопотребителей продемонстрировал важную роль продолжительной ремиссии в улучшении сна: большинство пациентов, достигших ремиссии продолжительностью более 10 мес, отрицали наличие расстройств сна в течение недавнего времени (за последние 30 сут). Несмотря на то, что в группе пациентов, воздерживающихся от употребления ПАВ, реже выявлялись нарушения сна за последние 30 сут по сравнению с группой активных потребителей, в данной группе регистрировалась высокая распространенность расстройств сна в течение последнего года и в течение жизни, что, возможно, указывает на потенциальную роль потребления ПАВ в формировании нарушений сна. Таким образом, представляется целесообразным дальнейшее углубленное изучение нарушений сна и клинических особенностей течения синдромов зависимости от ПАВ, а также более внимательная оценка нарушений сна и их своевременное лечение врачами-наркологами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith N., Hill R., Marshall J., Keaney F., Wanigaratne S. Sleep related beliefs and their association with alcohol relapse following residential alcohol detoxification treatment. *Behav. Cogn. Psychother.* 2014; 42 (5): 593–604. DOI: 10.1017/S1352465813000465.
2. Angarita G.A., Emadi N., Hodges S., Morgan P.T. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 2016; 11 (1): 9. DOI: 10.1186/s13722-016-0056-7.
3. Roehrs T.A., Roth T. Sleep disturbance in substance use disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015; 38 (4): 793–803. DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.008.
4. Sorscher A.J., Siddiqui A.A., Olson A., Johnson D. Pharmacotherapy for chronic insomnia: A brief survey of PCP attitudes and preferences. *J. Sleep Disor: Treat Care.* 2016; 5: 1. DOI: 10.4172/2325-9639.1000169.
5. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Расстройства сна и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 110 (9): 70–75. [Poluektov M.G., Levin Ya.I. Sleep disorders and their treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010; 110 (9): 70–75. (in Russ.)].
6. Brower K.J. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med. Rev.* 2003; 7 (6): 523–539. DOI: 10.1016/S1087-0792(03)90005-0.
7. Miller M.B., Donahue M.L., Carey K.B., Scott-Sheldon L.A. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug. Alcohol. Depend.* 2017; 181: 200–207. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.09.029.
8. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep.* 2011; 34 (5): 601–608. DOI: 10.1093/sleep/34.5.601.
9. Cohn T., Foster J., Peters T. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addict. Biol.* 2003; 8 (4): 455–462. DOI: 10.1080/13556210310001646439.
10. Голеньков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (6): 64–67. [Golenkov A.V., Poluektov M.G. The prevalence of sleep disorders among residents of Chuvashia (data from a continuous questionnaire survey). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011; 111 (6): 64–67 (in Russ.)].
11. Brower K.J., Krentzman A., Robinson E.A.R. Persistent insomnia, abstinence, and moderate drinking in alcohol-dependent individuals. *Am. J. Addict.* 2011; 20 (5): 435–440. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00152.x.
12. Brower K.J. Assessing and treating insomnia related to alcohol use disorders. *Curr. Addict. Rep.* 2016; 3 (1): 98–108. DOI: 10.1007/s40429-016-0083-1.
13. Brower K.J., Perron B.E. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med. Hypotheses. Elsevier Ltd.* 2010; 74 (5): 928–933. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.10.020.
14. Dolsen M.R., Harvey A.G. Life-time history of insomnia and hypersomnia symptoms as correlates of alcohol, cocaine and heroin use and relapse among adults seeking substance use treatment in the United States from 1991 to 1994. *Addiction.* 2017; 112 (6): 1104–1111. DOI: 10.1111/add.13772.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции и дизайна исследования. Сбор данных проводился Д.Н. Кучменко, И.Н. Гениной и О.В. Гончаровым. Анализ и интерпретация данных проведены М.В. Ветровой, К.В. Рыбаковой и Е.М. Крупицким. Все авторы принимали участие в подготовке статьи, утверждении окончательного варианта статьи и ответственны за целостность всех частей статьи.

Authors contribution

All authors equally participated in the development of the concept and design of the study. Data collection was carried out by D.N. Kuchmenko, I.N. Genina and O.V. Goncharov. Analysis and interpretation of data was conducted by M.V. Vetrova, K.V. Rybakova and E.M. Krupitsky. All authors took part in the preparation of the article, approval of the final version of the article and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Сведения об авторах

Ветрова Марина Владиславовна, науч. сотрудник, лаборатория клинической фармакологии аддиктивных состояний, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-9698-0327.

Кучменко Денис Николаевич, мл. науч. сотрудник, отделение лечения больных алкоголизмом, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-8033-4833.

Генина Ирина Николаевна, врач психиатр-нарколог, зав. отделением, Городская наркологическая больница, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-2265-9108.

Гончаров Олег Валерьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение лечения больных алкоголизмом, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-2110-5525.

Рыбакова Ксения Валерьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение лечения больных алкоголизмом, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-1797-1121.

Семенова Наталья Владимировна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель научно-организационного отделения, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2798-8800.

Зубова Елена Юрьевна, д-р мед. наук, руководитель учебного центра, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-8941-2460.

Киселев Алексей Сергеевич, специалист по биомедицинской статистике, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-3145-1448.

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, директор НИПНИ им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Крупницкий Евгений Михайлович, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела аддиктологии, зам. директора по научной части НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; зав. лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-0529-4525.

(✉) **Ветрова Марина Владиславовна**, e-mail: mvetrova11@bk.ru.

Поступила в редакцию 14.08.2018
Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Vetrova Marina V., Research Associate, Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictions, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9698-0327.

Kuchmenko Denis N., Junior Researcher, Department of Addictions, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8033-4833.

Genina Irina N., Addiction Psychiatrist, Head of the Department, State Addiction Hospital, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2265-9108.

Goncharov Oleg V., PhD, Senior Researcher, Department of Addictions, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2110-5525.

Rybakova Ksenia V., PhD, Leading Researcher, Department of Addictions, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1797-1121.

Semenova Natalia V., DM, Senior Researcher, Chief of the Research Organization Department, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2798-8800.

Zubova Elena Yu., DM, Chief of the Training Center, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8941-2460.

Kiselev Alexei S., Biostatistician, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3145-1448.

Neznanov Nikolay G., DM, Professor, Director, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Krupitsky Evgeny M., DM, Professor, Deputy Director for Science and Head of the Department of Addictions, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Chief of the Laboratory of Clinical Psychopharmacology of Addictions, I.P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0529-4525.

(✉) **Vetrova Marina V.**, e-mail: mvetrova11@bk.ru.

Received 14.08.2018
Accepted 12.09.2019

Существует ли конституционально-морфологическая predisпозиция к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию?

Гончарова А.А.¹, Корнетова Е.Г.^{1,2}, Корнетов А.Н.¹, Семке А.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление конституционально-морфологической predisпозиции к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию.

Материалы и методы. Обследованы 250 больных шизофренией, получающих базисную антипсихотическую терапию, в возрасте 40 [32; 50] лет и длительностью заболевания 13 [7; 22] лет. Возраст манифестации шизофренического процесса составил 23 [19; 30] года. Клиническая оценка акатизии была выполнена с использованием Шкалы акатизии Барнса (BARS, BAS), акатизия выявлена у 92 (36,8%) пациентов. Все лица, вошедшие в исследование, прошли антропометрическое обследование по методике В.В. Бунака. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows (V. 12.0), оценка отношения шансов – с использованием онлайн-калькулятора MedCalc®.

Результаты. Сравнительный анализ индексов Rees – Eysenk и Tanner в группах больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию, с акатизией и без акатизии не показал значимых различий между ними ($p = 0,317$ и $p = 0,347$ соответственно). Сопоставление групп по частоте встречаемости конституционально-морфологических типов также не обнаружило статистических различий ($p = 0,189$). Принадлежность пациентов к андроморфному типу соматической половой дифференциации увеличивало риск появления антипсихотик-индуцированной акатизии практически в два раза (отношение шансов = 1,73; 95%-й доверительный интервал 1,02–2,94; $p = 0,039$).

Заключение. Принадлежность больных к различным конституционально-морфологическим типам не играет роли в развитии антипсихотик-индуцированной акатизии в отличие от андроморфной соматической половой дифференциации, которая существенно увеличивает ее риск.

Ключевые слова: акатизия, конституция, шизофрения, антипсихотики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-315-90010).

Соответствие принципам этики. Все лица, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ (протокол № 103 от 23.10.2017, дело № 103/1.2017).

Для цитирования: Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая predisпозиция к акатизии у больных шизофренией, получающих

антипсихотическую терапию? *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>.

УДК 616.895.8-085.214-056.1:616.89-008.481-021.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>

Is there constitutional and morphological predisposition to akathisia in schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy?

Goncharova A.A.¹, Kornetova E.G.^{1,2}, Kornetov A.N.¹, Semke A.V.^{1,2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective: to identify constitutional and morphological predisposition to akathisia in schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy.

Materials and methods. 250 patients with schizophrenia receiving basic antipsychotic therapy were studied, aged 40 [32; 50] years old; disease duration was 13 [7; 22] years. The age when the schizophrenic process manifested itself was 23 [19; 30] years. Clinical evaluation of akathisia was performed using the Barnes Akathisia Scale (BARS, BAS), so akathisia was detected in 92 (36.8%) patients. All persons included in the study underwent an anthropometric survey according to the Bunak's method. Statistical analysis was performed using Statistica for Windows software (V. 12.0), the odds ratio was estimated using the MedCalc® online calculator.

Results. The comparative analysis of the Rees – Eysenk body index and Tanner stages in groups of schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy with and without akathisia showed no significant differences between them ($p = 0.317$ and $p = 0.347$, respectively). Comparison of groups in the distribution of constitutional and morphological types also revealed no statistical differences ($p = 0.189$). Patients with the andromorphic type of somatic sexual differentiation increased the risk of antipsychotic-induced akathisia (OR = 1.73; 95% CI: 1.02–2.94; $p = 0.039$) almost twofold.

Conclusion. Attribution of patients to different constitutional and morphological types does not play a role in the development of antipsychotic-induced akathisia, unlike attribution to andromorphic somatic sexual differentiation types, which significantly increases its risk.

Key words: akathisia, constitution, schizophrenia, antipsychotics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 19-315-90010).

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the research signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Protocol No. 103 of 23.10.2017).

For citation: Goncharova A.A., Kornetova E.G., Kornetov A.N., Semke A.V. Is there constitutional and morphological predisposition to akathisia in schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотик-индуцированная акатизия представлена сложным клиническим феноменом с локализацией преимущественно в нижних конечностях, который оценивается на основании субъективных жалоб и объективно наблюдаемых клинических проявлений. Субъективный компонент включает в себя напряжение, беспокойство, дискомфорт и непреодолимое желание двигаться, что приводит к появлению внешних, наблюдаемых объективно, моторных проявлений, представленных спонтанными бесцельными повторяющимися движениями в виде покачивания ногами, скрещивания или разведения ног, топтания с ноги на ногу, ходьбы, иногда ускоряющейся до бега, а также неспособности сидеть или стоять на месте и спокойно лежать [1].

Распространенность антипсихотик-индуцированной акатизии у больных шизофренией представлена в широком диапазоне 8–76%, который зависит от применяющихся препаратов [2]. Так, на фоне приема конвенциональных антипсихотиков, которые традиционно связывают с данным нежелательным явлением, частота развития акатизии достигает 57% [3], а применение комбинации препаратов увеличивает риск ее развития в два раза [4]. Акатизия, ассоциированная с приемом атипичных антипсихотических препаратов, в среднем достигает 16,4% [5]. Появление и внедрение в лечение шизофрении препаратов третьей генерации, таких как илоперидон, азенарпин, луразидон, не привели к решению проблемы нежелательных двигательных нарушений, в том числе и развития антипсихотик-индуцированной акатизии – 3,9–17,2% [6, 7].

Развитие акатизии у больных шизофренией может не только ограничивать полноценное участие пациента в программах медико-социальной реабилитации, но и сужать терапевтический выбор для врача, что в целом оказывает негативный эффект на результаты лечения. Наряду с этим проявления акатизии способны исказить клиническую картину и, соответственно, затруднять оценку психического состояния пациента. Поэтому в рутинной психиатрической практике состояние пациентов с антипсихотик-индуцированной акатизией может ошибочно идентифицироваться как психомоторное возбуждение, синдром беспокойных ног, тревога, интоксикация, абстинентный синдром или тардивная (поздняя) дискинезия, что ведет к нерациональным методам лечения и реабилитации больных шизофренией [8]. Также развитие антипсихотик-индуцированной акатизии оказывает влияние на поведенческие паттер-

ны, актуализируя суицидальные тенденции [9, 10] и гетероагрессивное поведение [11].

В настоящее время основное внимание в исследованиях уделяется поиску и сравнению различных способов лечения и купирования уже развившейся акатизии [12, 13]. Предполагаемые предикторы развития данного нежелательного явления, такие как длительность приема антипсихотиков, пол, возраст, дефицит железа, тяжесть психопатологического состояния, не нашли своего подтверждения [4, 14].

Исследования вопроса лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств, в том числе акатизии, в рамках конституционального направления встречаются лишь в единичных случаях. Так, группой авторов [15] было описано влияние отдельных антропометрических показателей (длина тела, окружность талии, бедер, отношение окружности талии к окружности бедер) на возникновение побочных лекарственно-индуцированных явлений, которые были отмечены у мужчин, принимающих оланзапин. Ряд подобных исследований также не отражает полного и целостного подхода к данному вопросу [16–18].

Цель исследования: выявление конституционально-морфологической predisпозиции к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие больные шизофренией, находящиеся на стационарном лечении в клиниках Научно-исследовательского института психического здоровья, Томский НИМЦ, и Кемеровской областной клинической психиатрической больницы. Исследование осуществлено в соответствии с этическими стандартами, разработанными с учетом Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18–60 лет, верифицированный диагноз шизофрении по критериям для исследований МКБ-10 [19], наличие базисной антипсихотической терапии, принадлежность к европеоидной расе, способность дать письменное информированное согласие. Критериями невключения являлись: наличие нарушений скелетного остова, органических, неврологических и тяжелых со-

матических расстройств, приводящих к органичной недостаточности.

Всего в исследовании приняли участие 250 пациентов (135 мужчин и 115 женщин) в возрасте 40 [32; 50] лет, длительностью заболевания 13 [7; 22] лет и возрастом манифестации шизофренического процесса 23 [19; 30] года. Все пациенты на момент включения в исследование получали базисную антипсихотическую терапию галоперидолом, рисперидоном, оланзапином и кветиапином в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. Исследование носило наблюдательный характер и рассматривало факт приема антипсихотиков в целом как препаратов, влияющих на нейротрансмиссию дофамина без разделения на аффинитет их отдельных представителей к различным типам дофаминовых рецепторов.

Клиническая оценка акатизии проводилась с применением валидизированной и стандартизированной Шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS, BAS) [20]. На основании последнего пункта шкалы оценки акатизии Барнса все пациенты были разделены на две группы: с акатизией – 92 (36,8%) и без акатизии – 158 (63,2%).

Все пациенты, включенные в выборку, прошли антропометрическое обследование по методике В.В. Бунака (1941) [21], принятой в Научно-исследовательском институте и Музее антропологии им. Д.Н. Анучина Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, с измерением следующих показателей: длина тела, биакромиальный и бикристалльный диаметры, поперечный грудной диаметр, с последующим вычислением интегральных индексов по отдельным показателям. Идентификация конституционально-морфологических типов (соматотипов) и соматической половой дифференциации была проведена с помощью вычисления индекса Rees – Eysenk [22] и Tanner [23], и соответственно, сопоставлением с группой контроля из числа здоровых лиц для определения их нормативных границ. Контрольная группа включала в себя 250 человек и не имела значимых различий с основной по полу и возрасту.

Полученные данные прошли проверку на тип распределения с помощью критериев Колмогорова – Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро – Уилка, на основании чего был сделан вывод, что данные не соответствуют закону нормального распределения. Таким образом, статистическое представление количественных данных было выполнено с вычислением медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$.

Качественные данные представлены частотными показателями (n (%)). Для подтверждения различий между группами пациентов (с акатизией и без акатизии) был применен непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сопоставления частотных наблюдений был использован критерий χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йетса. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows (V. 12.0), оценка отношения шансов – с использованием онлайн-калькулятора MedCalc® [24]. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сравнительного анализа индексов Rees – Eysenk и Tanner в группах с акатизией и без акатизии был использован непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок. Статистические различия между группами не обнаружены (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнение показателей индексов rees – eysenk и tanner в исследуемых группах, $Me [Q_1; Q_3]$ Comparison of rees – eysenk body index and tanner stages in the study groups, $Me [Q_1; Q_3]$			
Индекс Index	Пациенты с акатизией Patients with akathisia	Пациенты без акатизии Patients without akathisia	p
Rees – Eysenk body index	104,25 [98,9; 110,2]	103,4 [97,8; 109,8]	0,317
Tanner stages	86,5 [80,5; 93,25]	86 [79; 91]	0,347

Сравнение групп по частоте встречаемости в них конституционально-морфологических типов с применением критерия χ^2 Пирсона ($p = 0,189$) и попарном сравнении не обнаружилось статистически значимых различий (табл. 2).

Сравнение групп по частоте выявления предполагаемого конституционального фактора риска развития антипсихотик-индуцированной акатизии было выполнено с использованием метода отношения шансов (ОШ). Каждый конституционально-морфологический тип был проанализирован как возможный фактор риска: астенический – ОШ = 1,13 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,65–1,95; $p = 0,661$), мезостенический – ОШ = 1,26 (95%-й ДИ: 0,75–2,12; $p = 0,368$) и гиперстенический тип – ОШ = 0,48 (95%-й ДИ: 0,21–1,07; $p = 0,073$).

Таблица 2
Table 2

Сравнение частоты встречаемости конституционально-морфологических типов в исследуемых группах, <i>n</i> (%) Comparison of the frequency of constitutional and morphological type distribution in the study groups, <i>n</i> (%)		
Конституционально-морфологический тип Constitutional and morphological type	Пациенты с акатизией Patients with akathisia	Пациенты без акатизии Patients without akathisia
Астенический Asthenic	31 (33,7)	49 (31,0)
Мезостенический Normosthenic	52 (56,5)	80 (50,6)
Гиперстенический Hypersthenic	9 (9,8)	29 (18,4)
Всего Total	92 (100,0)	158 (100,0)

Сравнение частот встречаемости типов соматической половой дифференциации между группами (табл. 3), выполненное с использованием критерия χ^2 Пирсона, не выявило статистически значимых различий ($p = 0,107$). Попарное сравнение групп по данным показателям (табл. 3)

выявило статистически различия по частоте андроморфии, которая преобладала у пациентов с акатизией ($p = 0,039$).

В отношении мезоморфии и гинекоморфии различия не установлены ($p = 0,582$ и $p = 0,112$ соответственно).

Таблица 3
Table 3

Сравнение показателей типов соматической половой дифференциации в исследуемых группах, <i>n</i> (%) Comparison of somatic sexual differentiation type distribution in the study groups, <i>n</i> (%)			
Тип соматической половой дифференциации Somatic sexual differentiation type	Пациенты с акатизией Patients with akathisia	Пациенты без акатизии Patients without akathisia	<i>p</i>
Андроморфный Andromorphic	43 (46,8)	53 (33,5)	0,039**
Мезоморфный Mesomorphic	28 (30,4)	64 (40,5)	0,582**
Гинекоморфный Gynecomorphic	21 (22,8)	41 (26,0)	0,112**
Всего Total	92 (100,0)	158 (100,0)	0,107*

* результаты вычисления χ^2 ; ** результаты попарного сравнения.

* results of χ^2 test; ** results of paired comparison.

При оценке шанса риска развития акатизии у больных шизофренией в зависимости от их соматической половой дифференциации были получены следующие результаты: пациенты с андроморфным типом имели шанс развития антипсихотик-индуцированной акатизии практически в два раза выше (ОШ = 1,73; 95%-й ДИ: 1,02–2,94; $p = 0,039$), при этом у лиц с мезоморфным типом ОШ = 0,64 (95%-й ДИ: 0,37–1,1; $p = 0,112$), а гинекоморфным – ОШ = 0,84 (95%-й ДИ: 0,46–1,54; $p = 0,581$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости антипсихотик-индуцированной акатизии у больных шизофренией в изучаемой выборке составила 36,8%, что

сопоставимо с данными других исследований, представляет собой усредненный характер [2, 4] и объяснимо с позиции приема пациентами конкретных лекарственных средств, которые являются представителями как первого, так и второго поколения антипсихотических препаратов. Данный показатель также демонстрирует клиническую реальность, так как галоперидол, рисперидон, оланзапин и кветиапин наиболее широко используются для лечения больных шизофренией во всем мире [25].

Данное исследование впервые ставит вопрос о правомочности выделения клинко-конституциональной predisпозиции для одного из нежелательных явлений лекарственной терапии. Ранее нашей исследовательской группой были получе-

ны данные о морфо-фенотипических предикторах развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотики [26]. Однако жировая ткань сама является локальной конституцией, хотя и наиболее подверженной изменениям в течение жизни. Поэтому исследование двигательных нарушений в виде акатизии является модельным для изучения роли конституции в развитии нежелательных явлений лекарственной терапии.

Конституциональное направление в психиатрии и медицине в целом имеет вековую историю, опираясь на холистические идеи древнегреческой философии, стало активно развиваться именно в XX в. благодаря прогрессу антропологии, транслировавшей методологию антропометрии в спортивную, а затем в клиническую медицину. Кроме того, развитие самой медицинской науки, в частности психиатрии, от наблюдения через накопление эмпирических данных и казуистик до появления доказательных методов, способствовало появлению исследований, утвердивших за конституцией одну из ключевых ролей в клиническом полиморфизме различной патологии [27]. Постановка вопроса о роли конституции как структурного биомаркера развития нежелательных явлений лекарственной терапии позволит задать вектор исследований на стыке клинической фармакологии, клинической антропологии и отдельных медицинских дисциплин.

В данном исследовании конституционально-морфологический тип не выступил в роли predisposition к развитию акатизии, хотя его значение в клиническом полиморфизме и течении самой шизофрении [28] и, в целом, как фактора, определяющего реактивность организма [27], известно давно. Полученные данные о типе соматической половой дифференциации больных, при котором наиболее часто развивалась акатизия, требуют дальнейшего изучения для подтверждения предрасположенности андроморфного телосложения к акатизии при приеме антипсихотических препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ индексов Rees – Eysenk и Tanner в группах больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию, с акатизией и без акатизии не показал значимых различий между ними. Сопоставление групп по частоте встречаемости конституционально-морфологических типов также не обнаружило статистических различий. Принадлежность пациентов к андро-

морфному типу соматической половой дифференциации увеличивало риск появления антипсихотик-индуцированной акатизии практически в два раза, что подтверждено двумя независимыми статистическими методами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lohr J.B., Eidt C.A., Abdulrazzaq Alfaraj A., Soliman M.A. The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectrums*. 2015; 20 (1): 1–16. DOI: 10.1017/S1092852915000838.
2. Жиленьков О.В. О корреляции нейролептических депрессий и акатизии. Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии: сборник научных работ Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины и Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 (Сабуровой дачи), посвященный 210-летию Сабуровой дачи; под общ. ред. П.Т. Петрюка, А.Н. Бачерикова. Киев; Харьков, 2010. Т. 5. URL: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper036.htm>. [Zhilenkov O.V. On the correlation of neuroleptic depressions and akathisia. Current trends in modern psychiatry and narcology: Collection of scientific works of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Ukrainian Academy of Medical Sciences and Kharkov Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3 (Saburov dacha), dedicated to the 210th anniversary of Saburov dacha; Ed. by P.T. Petryuk, A.N. Bacherikov. Kiev; Kharkov, 2010. V. 5. URL: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper036.htm> (in Russ.).]
3. Juncal-Ruiz M., Ramirez-Bonilla M., Gomez-Arnau J., Ortiz-Garcia de la Foz V., Suarez-Pinilla P., Martinez-Garcia O., Neergaard K.D., Tabares-Seisdedos R., Crespo-Facorro B. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* (Berl). 2017; 234 (17): 2563–2570. DOI: 10.1007/s00213-017-4646-1.
4. Berna F., Misdrati D., Boyer L., Aouizerate B., Brunel L., Capdevielle D., Chereau I., Danion J.M., Dorey J.M., Dubertret C., Dubreucq J., Faget C., Gabayet F., Lanccon C., Mallet J., Rey R., Passerieux C., Schandrin A., Schurhoff F., Tronche A.M., Urbach M., Vidailhet P., Llorca P.M., Fond G. FACE-SZ (Fonda.Mental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group; FACE-SZ Fonda.Mental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia group. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophrenia Research*. 2015; 169 (1-3): 255–261. DOI: 10.1016/j.schres.2015.10.040.
5. Martino D., Karnik V., Osland S., Barnes T.R.E., Pringsheim T.M. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2018; 63 (4): 070674371877739. DOI: 10.1177/0706743718777392.

6. Ishibashi T., Yasuda K., Kusama M., Sugiyama Y., Ono S. Clinical development and review times for new drugs in Japan: associated factors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 88 (4): 487–491. DOI: 10.1038/clpt.2010.108.
7. Demyttenaere K., Detraux J., Racagni G., Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2019; 33 (6): 549–566. DOI: 10.1007/s40263-019-00625-3.
8. Pringsheim T., Gardner D., Addington D., Martino D., Morgante F., Ricciardi L., Poole N., Remington G., Edwards M., Carson A., Barnes T.R.E. The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2018; 1: 706743718760288. DOI: 10.1177/0706743718760288.
9. Seemüller F., Lewitzka U., Bauer M., Meyer S., Musil R., Schennach R., Riedel M., Doucette S., Müller H.J. The relationship of Akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry*. 2012; 45 (7): 292–296. DOI: 10.1055/s-0032-1309004.
10. Любов Е.Б., Носова Е.С. Суицидальное поведение в начале психических расстройств: отчаяние и надежда. *Суицидология*. 2017; 8 (2): 28–32. [Lyubov E.B., Nosova E.S. Suicidal behavior at the onset of mental disorders: despair and hope. *Suicidology*. 2017; 8 (2): 28–32 (in Russ.)].
11. Leong G.B., Silva J.A. Neuroleptic-Induced akathisia and violence: a review. *Journal of Forensic Sciences*. 2003; 48 (1): 187–189.
12. Poyurovsky M., Weizman A. Very low-dose Mirtazapine (7.5 mg) in treatment of acute antipsychotic-associated akathisia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018; 38 (6): 609–611. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000972.
13. Takeshima M., Ishikawa H., Kikuchi Y., Kanbayashi T., Shimizu T. Successful Management of Clozapine-induced Akathisia with Gabapentin Enacarbil: A Case Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2018; 16 (3): 346–348. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.3.346.
14. Yoshimura B., Sato K., Sakamoto S., Tsukahara M., Yoshimura Y., So R. Incidence and predictors of acute akathisia in severely ill patients with first-episode schizophrenia treated with aripiprazole or risperidone: secondary analysis of an observational study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019; 236 (2): 723–730. DOI: 10.1007/s00213-018-5101-7.
15. De Araújo A.A., Ribeiro S.B., Dos Santos A.C., Lemos T.M., Medeiros C., Guerra G.C., de Araújo Júnior R.F., Serrano-Blanco A., Rubio-Valera M. Quality of life and hormonal, biochemical, and anthropometric profile between olanzapine and risperidone users. *Psychiatric Quarterly*. 2016; 87 (2): 293–304. DOI: 10.1007/s11126-015-9385-z.
16. Weiser M., Knobler H., Lubin G., Nahon D., Kravitz E., Caspi A., Noy S., Knobler H.Y., Davidson M. Body mass index and future schizophrenia in Israeli male adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 65 (11): 1546–1549.
17. Gunnell D., Harrison G., Whitley E., Lewis G., Tynelius P., Rasmussen F. The association of fetal and childhood growth with risk of schizophrenia. Cohort Study of 720,000 Swedish men and women. *Psychiatry Research*. 2005; 79 (2-3): 322. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.022.
18. Zammit S., Rasmussen F., Farahmand B., Gunnell D., Lewis G., Tynelius P., Brobert G.P. Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: a longitudinal study of 1 347 520 Swedish men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007; 116 (5): 378–385. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.01063.x.
19. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO, 1993.
20. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*. 1989; 154 (5): 672–676. DOI: 10.1192/bjp.154.5.672.
21. Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс. М.: Учпедгиз, 1941: 367. [Bunak V.V. Anthropometry. Practical course. Moscow : Uchpedgiz Publ., 1941: 367 (in Russ.)].
22. Rees W.L., Eysenk H.J. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. *The Journal of Mental Science*. 1945; 91 (382): 8–21.
23. Brooksbank B.W., MacSweeney D.A., Johnson A.L., Cunningham A.E., Wilson D.A., Coppen A. Androgen excretion and physique in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1970; 117 (539): 413–420. DOI: 10.1192/bjp.117.539.413.
24. MEDCALC® easy-to-use statistical software URL: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.
25. McDonagh M.S., Dana T., Selph S., Devine E.B., Cantor A., Bougatsos C., Blazina I., Grusing S., Fu R., Kopelovich S.L., Monroe-DeVita M., Haupt D.W. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.
26. Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В. Морфотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 54–64. [Kornetova E.G., Dubrovskaya V.V., Kornetov A.N., Lobacheva O.A., Ivanova S.A., Semke A.V. Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 54–64 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-54-64.
27. Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7 (1): 7–31. [Kornetov N.A. The concept of clinical anthropology in medicine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 7 (1): 7–31 (in Russ.)].

28. Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991; 91 (7): 104–108. [Kornetov N.A. Interrelation of main forms of schizophrenia and patients' constitutional morphophenotype (according to the data of the clinical and anthropometric study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991; 91 (7): 104–108 (in Russ.)].

28. Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991; 91 (7): 104–108. [Kornetov N.A. Interrelation of main forms of schizophrenia and patients' constitutional morphophenotype (according to the data of the clinical and anthropometric study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991; 91 (7): 104–108 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Гончарова Анастасия Александровна, аспирант, отделение эндогенных расстройств, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5260-5245.

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский НИМЦ; психиатр-консультант, клиники СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

Корнетов Александр Николаевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

Семке Аркадий Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением эндогенных расстройств, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) Корнетов Александр Николаевич, e-mail: alcornetov@gmail.com.

Authors information

Goncharova Anastasya A., Post-Graduate Student, Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5260-5245.

Kornetova Elena G., DM, Leading Researcher, Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; Consultant Psychiatrist, Hospital of the SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5179-9727.

Kornetov Alexander N., DM, Head of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2342-7504.

Semke Arkadiy V., DM, Professor, Head of Endogenous Disorders Department, Deputy Director of Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8698-0251.

(✉) Kornetov Alexander N., e-mail: alcornetov@gmail.com.

Received 02.09.2019
Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 02.09.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Вариабельность сердечного ритма и состояние системной гемодинамики у взрослых с впервые возникшим нетравматическим эпилептическим приступом при орто-клиностатической нагрузке

Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Светлик М.В., Катаева Н.Г., Васильев В.Н.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634000, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилось изучение вегетативного обеспечения деятельности и состояния системной гемодинамики у пациентов с впервые возникшими нетравматическими эпилептическими приступами при проведении пассивной ортостатической пробы (ПОП).

Материалы и методы. ПОП провели у 42 пациентов с абстинентными и 78 неспровоцированными эпилептическими припадками. В группу сравнения включили 70 пациентов с неэпилептическими приступами преходящей потери сознания (ППС), квалифицированными как синкопальные состояния. В контрольную группу вошли 38 человек без приступов утраты сознания в анамнезе. Исследовали показатели гемодинамики и вариабельности сердечного ритма на всех этапах пробы.

Результаты. У пациентов с абстинентными припадками регистрировалась исходная симпатикотония в сочетании со снижением эрготропной активации в ортостазе. У пациентов с неспровоцированными припадками выявлена гиперсимпатикотоническая реакция при ортостатической нагрузке в сочетании с нарушением вагального перерегулирования в клиностатической фазе пробы. У пациентов с ППС регистрировались признаки вегетативной недостаточности при вертикализации в сочетании с восстановлением показателей к значениям фона при возврате в горизонтальное положение.

Заключение. Выявленные особенности вегетативной регуляции у пациентов с абстинентными и неспровоцированными припадками позволят с большей надежностью дифференцировать механизм впервые возникшего эпилептического приступа в комплексной оценке с другими клинико-анамнестическими данными.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, ортостатический тест, эпилептический приступ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 4068/I от 28.03.2016).

Для цитирования: Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Светлик М.В., Катаева Н.Г., Васильев В.Н. Вариабельность сердечного ритма и состояние системной гемодинамики у взрослых с впервые возникшим нетравматическим эпилептическим приступом при орто-клиностатической нагрузке. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 44–54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-44-54>.

УДК 616.853-009.24-021.3-072.85-073.178:616.12-008.318
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-44-54>

Heart rate variability and systemic hemodynamic state in adults with a first time, non-traumatic epileptic seizure during an orthoclinostatic stress test

Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Kataeva N.G., Vasilyev V.N.

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate vegetative maintenance of the activity and state of systemic hemodynamics in patients with a first time, non-traumatic epileptic seizure during a tilt table test (TTT).

Materials and methods. TTT was performed in 42 patients with absence of seizures and 78 patients having experienced unprovoked seizures. A control group included 70 patients with non-epileptic seizures with transient loss of consciousness (TLC), defined as syncope. The control group included 38 people without episodes of loss of consciousness in their medical history. The parameters of hemodynamics and heart rate variability (HRV) were investigated at all stages of the test.

Results. In patients with absence of seizures, initial sympathicotonia was recorded along with a decrease in ergotropic activation in orthostasis. In patients with unprovoked seizures, a hypersympathicotonic response to the orthostatic test was detected in combination with impaired vagal overshoot in the clinostatic phase of the test. In patients with TLC, evidence of vegetative insufficiency in the vertical position was identified, with the indicators going back to the background values in the horizontal position.

Conclusion. The revealed features of vegetative regulation in patients with absence of seizures and unprovoked seizures will allow to differentiate the mechanism of the first-time epileptic seizure more accurately.

Key words: heart rate variability, orthostatic test, epileptic seizure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 4068/I of 28.03.2016).

For citation: Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Kataeva N.G., Vasilyev V.N. Heart rate variability and systemic hemodynamic state in adults with a first time, non-traumatic epileptic seizure during an orthoclinostatic stress test. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 44–54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-44-54>.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический приступ – это преходящее появление признаков и (или) симптомов в результате патологической либо усиленной активности нейронов головного мозга [1].

Согласно критериям Международной противэпилептической лиги, впервые возникший эпилептический приступ – это один или несколько впервые случившихся припадков, которые могут повторяться в течение 24 ч, с полным восстановлением сознания между ними [2].

Эпилептические приступы распространены в популяции и могут наблюдаться хотя бы раз в жизни у 8–10% населения [3, 4].

Среди впервые возникших нетравматических эпилептических приступов во взрослом возрасте наиболее часто встречаются судорожные припадки при синдроме отмены алкоголя, лекарственных средств и приступы, развивающиеся без провоцирующих факторов [5, 6].

Клиническое деление на спонтанные и спровоцированные эпилептические приступы имеет зна-

чение для диагностики эпилепсии и определения лечебной тактики. Спровоцированные эпилептические приступы не требуют лечения, поскольку рецидив связан с повторным воздействием этиологического фактора, однако их диагностирование только на основании клинической картины может быть затруднено, так как предполагает доказанную временную взаимосвязь между приступом и поражением центральной нервной системы [7].

Напротив, вероятность возникновения повторного неспровоцированного эпилептического приступа в течение последующих 2 лет достигает 40%, возрастает при выявлении эпилептиформной активности на ЭЭГ и существенно снижается при назначении противоэпилептической терапии [8]. Несмотря на то, что регистрация ЭЭГ при обследовании лиц с впервые возникшим эпилептическим приступом общепринята, у взрослых прогностическая ценность исследования, выполненного в срок позже 24 ч после припадка, невысока [9].

Среди нейрофизиологических тестов для диагностики преходящей потери сознания (ППС) широко применяется пассивная ортостатическая проба (ПОП), позволяющая дифференцировать обмороки с психогенными неэпилептическими приступами [10].

Также ПОП применяется для индукции синкопальных состояний у пациентов с резистентной эпилепсией, что позволяет выявить сочетание эпилептических и неэпилептических приступов или исключить ошибочный диагноз эпилепсии [11–13].

В последние годы для оценки нейровегетативных нарушений у больных с обмороками применяют методику спектрального анализа variability сердечного ритма (ВСР), по данным 5-минутных записей электрокардиографии (ЭКГ) [14, 15].

Ортостатическая нагрузка характеризуется недостаточной активацией симпатического звена вегетативной нервной системы у пациентов с ППС [16]. Прием алкоголя характеризуется дезинтеграцией симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, что проявляется изменением спектрального состава сердечного ритма в состоянии покоя и при функциональных нагрузках [17].

Исследования вегетативной регуляции при эпилепсии в доступной литературе в основном представлены в аспекте предиктальной модуляции сердечного ритма при различных типах припадков [18].

Исследование вегетативного обеспечения среди пациентов с судорогами, не требующими диа-

гноза эпилепсии актуально, поскольку может позволить с большей точностью дифференцировать спонтанные и спровоцированные эпилептические приступы.

Целью работы явилось изучение вегетативного обеспечения деятельности и состояния системной гемодинамики у пациентов с впервые возникшими нетравматическими эпилептическими приступами при проведении орто-клиностатической пробы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе неврологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России нами были обследованы 120 пациентов (45 женщин и 75 мужчин) в возрасте 18–55 лет с впервые возникшими эпилептическими приступами в период 2008–2018 гг. Из них у 42 пациентов судороги развились на фоне отмены алкоголя (группа А). Спонтанные эпилептические приступы были диагностированы у 78 человек (группа Б). В группу сравнения (группа В) вошли 70 пациентов с ППС. У всех пациентов группы сравнения в анамнезе наблюдались эпизоды утраты сознания без судорог, квалифицированные как обмороки. В группу контроля вошли условно здоровые лица (38 человек), не предъявлявшие жалобы на приступы потери сознания (группа Г).

Группа контроля достоверно не различалась по полу и возрасту ($p > 0,05$) с основными группами и группой сравнения. У всех пациентов исключалась органическая патология сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также прием лекарственных средств, прямо или опосредованно влияющих на гемодинамику.

Всем обследуемым в межприступный период было проведено краткосрочное мониторирование ЭКГ с последующей оценкой ВСР на аппарате «Нейрон-спектр 4ВП» с помощью программы Поли-Спектр (фирма «Нейро-Софт»). Анализ ВСР проводился исходно в положении лежа, в условиях пассивной ортостатической и клиностатической пробы в соответствии с Рекомендациями рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [19]. Исходный вегетативный тонус и вегетативную реактивность изучали по анализу ВСР по 5-минутным записям кардиоинтервалограммы в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа после 10 мин адаптации, в орто- и клиностатическом положении при выполнении ПОП. Из исследования исключались лица с положительным результатом ПОП.

Регистрация систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) осуществлялась с помощью автоматического тонометра в исследуемых положениях непосредственно перед переводом в ортостатическое положение в первые 30 с ортостаза и в клиностатическом положении непосредственно после завершения мониторингирования ЭКГ.

На основании первичных показателей гемодинамики рассчитывали следующие коэффициенты: минутный объем крови (МОК) по Лиле – Штрандери и Цандеру по формуле $МОК = 2 \times (САД - ДАД) \times 100 \times ЧСС / (САД + ДАД)$ [20].

Обозначения показателей ВСР приведены с учетом опубликованных рекомендаций Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества электрофизиологии [21].

В ходе анализа оценивали следующие статистические характеристики ВСР: RRNN (мс), SDNN (мс), CV (%) рассчитывали по формуле $(SDNN / RRNN \times 100\%)$.

Спектральный анализ проводили по методу быстрого преобразования Фурье, оценивали показатели высокочастотной части спектра HF (0,15–0,4 Гц), медленные волны LF (0,04–0,15 Гц), очень медленные волны VLF (0,003–0,04 Гц). Использовались значения максимальной амплитуды спектральных пиков (абсолютные единицы спектральной плотности мощности, мсI), относительные значения показателей ВСР (HF, LF, VLF)

рассчитывали в % от суммарной мощности колебаний TP (мсI).

По данным спектрального анализа сердечного ритма, вычисляли индекс централизации ИЦ = $(LF + VLF) / HF$, коэффициент вагосимпатического баланса LF / HF, характеризующий соотношение симпатических и парасимпатических воздействий на ритм сердца [22]. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0, для проверки гипотезы о нормальности закона распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро – Уилка, для множественных межгрупповых сравнений – непараметрический аналог дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, для оценки значимости парных различий между группами критерий Манна – Уитни, при анализе динамики исследуемых показателей в орто-клиностатической пробе применяли критерий Вилкоксона для зависимых наблюдений. Статистически значимым считали различия на уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы проводили оценку показателей системной гемодинамики и показателей ВСР в исходном положении лежа (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Показатели системной гемодинамики и вариабельности сердечного ритма в исходном положении лежа, $Me (Q_1; Q_3)$ Parameters of systemic hemodynamics and heart rate variability in the initial lying position, $Me (Q_1; Q_3)$					
Показатель Parameter	Исследуемые группы Studied groups				p
	A A	Б B	В C	Г D	
ЧСС, уд./мин Heart rate, beats per minute, (bpm)	64,0 (55,0; 80,0)	64,5 (57,0; 73,0)	68,0 (62,0; 73,0)	70,5 (67,0; 74,0)	–
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	121,5 (113,0; 130,0)	117,5 (110,0; 123,0)	115,0 (107,0; 120,0)	115,0 (110,0; 120,0)	$p_{AB} = 0,002$ $p_{AC} = 0,002$
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	79,0 (68,0; 82,0)	71,0 (66,0; 77,0)	68,5 (65,0; 75,0)	75,0 (70,0; 80,0)	$p_{AB} = 0,006$, $p_{AB} = 0,002$, $p_{BC} = 0,010$ $p_{AB} = 0,006$, $p_{AC} = 0,002$, $p_{CD} = 0,010$
МОК, мл CO, ml	2936,4 (2438,3; 3660,3)	3057,2 (2613,3; 3560,4)	3062,1 (2780,3; 3482,3)	2959,5 (2577,1; 3339,8)	–
RRNN, ms	935,0 (752,0; 1089,0)	928,0 (827,0; 1056,0)	888,0 (820,0; 962,0)	856,5 (812,0; 902,0)	–
SDNN, ms	46,0 (35,0; 64,0)	52,0 (35,0; 69,0)	48,0 (37,0; 66,0)	41,5 (33,0; 52,0)	–
CV, %	4,9 (3,7; 6,3)	5,3 (4,3; 7,1)	5,6 (4,1; 7,2)	4,7 (3,9; 5,8)	–

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter	Исследуемые группы Studied groups				
	A A	Б B	В C	Г D	
TP, msI	2104,0 (1318,0; 3915,0)	2762,5 (1443,0; 4382,0)	2712,0 (1502,0; 4590,0)	1767,0 (1217,0; 2597,0)	–
HF, msI	445,0 (261,0; 847,0)	647,5 (367,0; 1309,0)	768,0 (395,0; 1547,0)	541,5 (233,0; 983,0)	–
HF, %	20,2 (15,0; 33,1)	28,3 (16,8; 38,8)	32,4 (20,3; 46,7)	26,5 (20,4; 37,2)	$p_{AB} = 0,004$ $p_{AC} = 0,004$
LF, msI	705,0 (374,0; 1116,0)	735,0 (406,0; 1303,0)	674,0 (289,0; 1196,0)	425,0 (281,0; 703,0)	–
LF, %	29,6 (22,2; 38,5)	27,6 (21,1; 41,8)	24,2 (18,7; 32,4)	27,7 (19,1; 36,0)	–
VLF, msI	848,0 (389,0; 1471,0)	802,5 (461,0; 1497,0)	862,0 (629,0; 1619,0)	714,5 (418,0; 1012,0)	–
VLF, %	46,6 (28,1; 59,3)	37,5 (25,4; 54,8)	37,3 (26,7; 55,9)	43,5 (30,2; 57,5)	–
LF / HF, units	1,6 (0,86; 2,47)	1,1 (0,7; 1,9)	0,7 (0,5; 1,2)	1,2 (0,7; 1,6)	$p_{AB} < 0,001$ $p_{BB} = 0,006$ $p_{BF} = 0,023$ $p_{AC} < 0,001$ $p_{BC} = 0,006$ $p_{CD} = 0,023$
ИЦ, усл. ед. CI, units	3,9 (1,8; 5,7)	2,53 (1,6; 5,0)	2,0 (1,1; 3,9)	2,8 (1,7; 3,9)	$p_{AB} = 0,007$ $p_{AC} = 0,007$

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МОК – минутный объем крови; RRNN, SDNN, CV – статистические характеристики вариабельности сердечного ритма; TP – мощность колебаний; HF – высокочастотная часть спектра; LF – медленные волны; VLF – очень медленные волны; ИЦ – индекс централизации.

Note. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CO – cardiac output; RRNN, SDNN, CV – statistical parameters of heart rate variability; TP – total power; HF – high frequency spectral power values; LF – low frequency spectral power values; VLF – very low frequency spectral power values; CI – centralization index.

В положении лежа перед проведением ПОП гемодинамические показатели ЧСС в исследуемых группах достоверно не различались. У пациентов из группы А выявлено повышенное САД и ДАД, более низкие значения HF (%) и более высокие коэффициента LF/HF и ИЦ в сравнении с другими группами. Напротив, в исходном состоянии у пациентов, вошедших в группу В, выявлялись сниженные значения LF (%), LF/HF и ИЦ и, соответственно, повышенные HF (%) в сравнении с другими группами. В группах Б и Г показатели гемодинамики и ВСР не различались.

В ортостатической фазе ПОП регистрировались однонаправленные изменения ЧСС и ДАД с последующим восстановлением к значениям фона в клиностатической. САД повышалось в ортостатическом положении в группе Г и составило 120 (115; 125) мм рт. ст. напротив в группах А и Б несколько снижалось по сравнению с исходными значениями и составило 118,5 (113;

125) и 114,5 (109; 120). В группе В значение САД в ортостатическом положении было достоверно ниже, чем в других группах и составило 107 (102; 115) мм рт. ст. ($p < 0,001$). МОК при сравнении в динамике для группы А достоверно ($p = 0,004$) снижался в ортостатическом положении (2805,0 (2252,6; 3071,5) мл) по сравнению с фоновым (2936,4 (2438,3; 3660,3) мл) и был достоверно ниже по сравнению с группой Б (3141,2 (2571,4; 3729,0) мл, $p < 0,001$) и В (3000,0 (2577,1; 3600,0) мл, $p = 0,007$). Значение показателя МОК в группе Г в ортостатическом положении составило (3036,7 (2562,1; 3738,5) мл) и также превышало сравниваемый параметр для группы А, но различия не достигли статистически значимого уровня ($p > 0,05$). Коэффициент вариации CV в ортостатическом положении достоверно повышался в группах Б (6,6 (5,1; 8,3)%) по сравнению с исходным ($p < 0,001$) и Г (6,0 (4,9; 8,2)%) по сравнению с исходным ($p < 0,001$). В группах А и В показатель CV

также повышался при вертикализации, однако различия в сравнении с фоновыми значениями статистически незначимы ($p > 0,05$).

В клиностатической фазе пробы значения показателя CV в группе Г восстановились к исходным ($p > 0,05$). В группах Б и В значение CV в завершающей стадии исследования не отличалось от соответствующих значений в ортостатической фазе ($p > 0,05$). В группе А при сравнении пар признаков уровень CV не различался ($p > 0,05$). Общая мощность спектра ТР также повышалась при вертикализации в группах Б и Г. При этом значение ТР в группе Г составило 2677,5 (1920,0; 4962,0) мс^2 и превышало фоновое при последовательном парном сравнении признаков ($p = 0,01$). В группе Б

значение показателя ТР в ортостатическом положении составило 3138,0 (2032,0; 4910,0) мс^2 , однако различия в сравнении с исходным не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,07$). В клиностатической фазе пробы значения показателя ТР в группе Г восстановились к исходным ($p > 0,05$), тогда как в группах Б и В, составив 3758,5 (2309,0; 7118,0) мс^2 и 2945,5 (1930,0; 5942,0) мс^2 , достоверно превышали фоновые значения при сравнении пар признаков ($p < 0,001$). В группе А при сравнении пар признаков уровень ТР не различался на всех стадиях исследования ($p > 0,05$).

Распределение показателей спектральных характеристик ВСР в исследуемых группах при выполнении ПОП представлено на рис. 1.

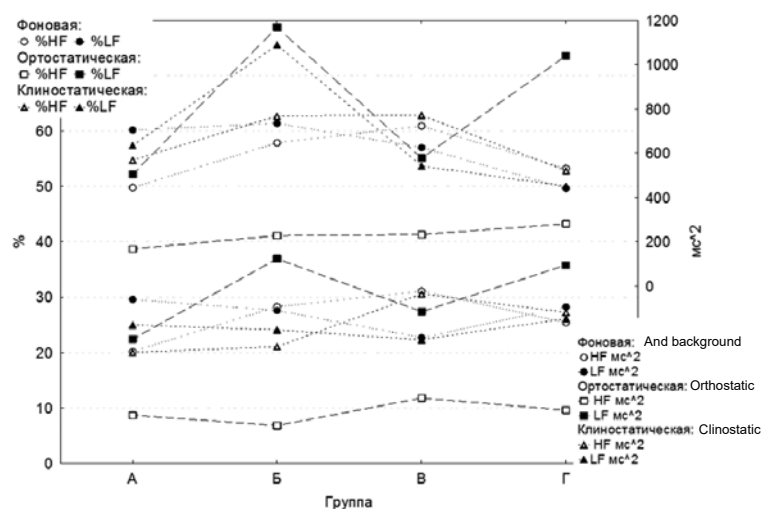


Рис. 1. Распределение показателей спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма в исследуемых группах при выполнении пассивной ортостатической пробы

Fig. 1. The distribution of the spectral characteristics of HRV in the studied groups during the TTT

При переводе в ортостатическое положение в группах А и В наблюдались достоверно более низкие значения показателей LF (22,4 (17,4; 34,5)% в группе А и 27,0 (20,2; 36,1)% в группе В) и LF (504,0 (350,0; 808,0) мс^2 в группе А и 653,0 (436,0; 1169,0) мс^2 в группе В) по сравнению с группами Б и Г LF (36,9 (24,1; 46,9)% и 33,8 (23,0; 41,0)% соответственно ($p = 0,002$)) и LF (1169,0 (521,0; 1799,0) и 940 (459; 1567) мс^2 соответственно ($p < 0,001$)). Значения показателей LF (%) и LF при последовательном сравнении в фоновой и ортостатической пробах не различались в группах А и В ($p > 0,05$). В клиностатической фазе пробы значения показателя HF (%) и LF в группах А, В и Г восстановились до исходных ($p > 0,05$). При этом уровень HF (%) в группе В был достоверно выше, чем в группах А и Б (32,8 (17,8; 45,7)% против 20,1 (13,5; 29,7)% и 21,1 (13,9; 32,0)% со-

ответственно ($p = 0,012$), а уровень LF в группе Б, составив 1169,0 (521,0; 1799,0) мс^2 , достоверно превышал значения в группах А, В и Г: 504,0 (350,0; 808,0), 653,0 (436,0; 1169,0) и 940,0 (459,0; 1567,0) соответственно ($p < 0,001$). Значения показателя LF (%) в исследуемых группах достоверно не различались ($p = 0,31$).

Во всех исследуемых группах в ортостатической фазе пробы зарегистрировано повышение значений показателей VLF (%) и VLF с последующим восстановлением к значениям фона в группах В и Г ($p > 0,05$). В группах А и Б значения показателя VLF (%) в клиностатическом положении составили 51,6 (41,8; 62,6)% и 52,2 (34,3; 63,1)%, достоверно превышая фоновые ($p = 0,03$ и $p < 0,001$).

Распределение расчетных показателей ВСР при проведении ПОП в исследуемых группах представлено на рис. 2.

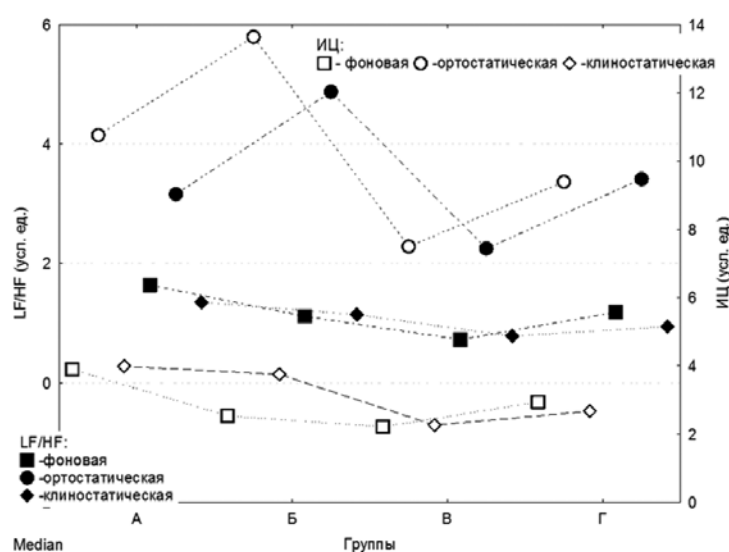


Рис. 2. Распределение расчетных показателей variability сердечного ритма при проведении пассивной ортостатической пробы в исследуемых группах

Fig. 2. Distribution of the calculated parameters of HRV during TTT in the studied groups

В исходном положении у пациентов из группы В регистрировались достоверно более низкие значения ИЦ по сравнению с группой А и индекса LF/HF по сравнению с группами А и Б (см. табл. 1). Переход в ортостатическое положение характеризовался достоверным повышением показателей LF/HF и ИЦ в исследуемых группах в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$).

Значение коэффициента LF/HF в группе Б в ортостатической фазе ПОП составило 4,9 (2,8; 7,8) усл. ед., достоверно превышая соответствующие значения в группе А 3,2 (1,6; 5,1) усл. ед., группе В – 2,8 (1,8; 4,8) усл. ед. и группе Г – 3,0 (2,2; 4,7) усл. ед. соответственно ($p < 0,001$). Также ИЦ в ортостатическом положении в группе Б был достоверно повышен по сравнению с группой

В и Г, составив 13,6 (7,8; 21,5) усл. ед. против 9,3 (5,21; 15,5) усл. ед. ($p = 0,013$) и 9,39 (4,83; 13,23) усл. ед. ($p = 0,005$) соответственно. При возврате исследуемого в горизонтальное положение наблюдалось восстановление показателя LF/HF к значениям фона во всех группах ($p < 0,05$).

Значения показателя ИЦ при последовательном сравнении в фоновой и клиноstaticкой пробах также не различались в группах А, В и Г ($p > 0,05$), напротив, в группе Б в завершающей фазе ПОП индекс централизации достоверно превышал исходный значения ($p = 0,001$). Значения показателей ИЦ и LF/HF в клиноstaticкой фазе ПОП в группах А и Б были повышены по сравнению с контролем и достоверно превышали значения соответствующих индексов в группе В (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Расчетные показатели variability сердечного ритма в клиноstaticкой фазе пассивной ортостатической пробы, $Me (Q_1; Q_3)$
Calculated parameters of heart rate variability in the clinostatic phase of the tilt table test, $Me (Q_1; Q_3)$

Показатель Parameter	Исследуемые группы Studied groups				p
	А A	Б B	В C	Г D	
LF/HF, усл. ед. LF/HF, units	1,4 (0,7; 2,1)	1,2 (0,8; 1,9)	0,8 (0,4; 1,1)	0,9 (0,6; 1,5)	$p_{AB} = 0,001$ $p_{BB} < 0,001$ $p_{AC} = 0,001$ $p_{BC} < 0,001$
ИЦ, усл. ед. CI, units	4,0 (2,4; 6,4)	3,7 (2,1; 6,22)	2,1 (1,2; 4,6)	2,6 (1,8; 4,2)	$p_{AB} = 0,002$ $p_{BB} = 0,001$ $p_{AC} = 0,002$ $p_{BC} = 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с абстинентными приступами показатели артериального давления были повышены по сравнению с другими группами, что соответствует данным о формировании алкоголь-индуцированной гипертензии при систематическом приеме этанола [23].

В последующем при проведении вертикализации в группах пациентов с эпилептическими приступами и ППС в отличие от контроля отмечалось снижение САД. Вегетативная недостаточность, индуцированная ортостазом, характерна для нейромедиаторных синкопальных состояний, вызванной медикаментами или алкоголем ортостатической гипотензии [24].

Интегральные показатели гемодинамических параметров применяются для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности. В частности, снижение индекса МОК при переводе в ортостаз оказалось информативным показателем недостаточного вегетативного обеспечения нагрузочной пробы у пациентов с индуцированной ППС [25]. В настоящем исследовании динамика МОК среди пациентов с ППС была сопоставима с контрольной группой, что могло быть обусловлено компенсирующими симпатическими влияниями и согласуется приведенными выше данными. Только в группе пациентов с абстинентными приступами МОК снижался в ортостатической фазе ПОП по сравнению с исходным уровнем и другими группами. Выявленные изменения могли характеризовать недостаточность вегетативного влияния на сердечно-сосудистую систему у пациентов с эпилептическими приступами, спровоцированными отменой алкоголя.

Сниженное вегетативное обеспечение ортостатической пробы у пациентов с ППС и абстинентными приступами также проявлялось недостаточным по сравнению с контролем повышением коэффициента вариации, общей мощности спектра. Среди пациентов со спонтанными эпилептическими приступами динамика этих показателей была сопоставима с контрольной группой. Более низкие значения CV, являющегося нормированным показателем суммарного эффекта регуляции и общей мощности спектра TP в ортостазе, можно расценивать как проявление компенсаторной гиперсимпатиконической реакции [26]. Напротив, более высокие значения CV и TP при ортостатической нагрузке в контрольной группе могут характеризовать больший вклад автономного контура регуляции в управление сердечным ритмом при вертикализации [27].

Можно предполагать, что сниженная симпатическая реактивность при ортостазе у пациентов с абстинентными приступами обусловлена вегетативной недостаточностью, возникшей в связи приемом этанола [28]. В клиностатической фазе ПОП с прекращением барорецепторной активации показатели гемодинамики и ВСР возвращаются к фоновым, характеризуя реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [20].

В контрольной группе значения показателя CV восстановилось до исходного в отличие от пациентов со спонтанными эпилептическими приступами и ППС. У пациентов с абстинентными приступами значения показателя CV были сопоставимы во всех стадиях ПОП, что демонстрировало недостаточную вегетативную реактивность в этой группе.

Несмотря на то, что спектральные показатели ВСР в отличие от временных в меньшей степени зависят от ЧСС, в исследуемых группах динамика показателей TP и CV носила однонаправленный характер.

Реорганизация спектрального состава в ортостатической фазе пробы характеризовалась более низкими значениями показателей LF и LF (%) у пациентов абстинентными приступами и ППС, что, согласно литературным данным, можно рассматривать как проявление недостаточной симпатической активации при вертикализации [29].

У пациентов с неспровоцированными приступами в ортостатическом положении значение коэффициента LF / HF было повышено, что характеризовало больший по сравнению с другими группами сдвиг симпато-вагального баланса в сторону низкочастотных колебаний при активации барорецепторов. Можно предполагать, что выявленная гиперсимпатикотония в ортостазе у пациентов с неспровоцированными приступами является частным проявлением повышенной рефлекторной возбудимости, характерной для лиц с генетической предрасположенностью к судорогам [30].

Во всех исследуемых группах наблюдалось увеличение доли компонента VLF (%) в суммарной мощности спектра, что, по данным ряда авторов, свидетельствует о включении центральных эрготропных влияний в вегетативное обеспечение ортостаза [31].

При возврате обследуемых в горизонтальное положение у пациентов с эпилептическими приступами не происходило восстановления значений показателя VLF (%) к исходному уровню в отличие от здоровых и пациентов с ППС.

Интегральным показателем вовлечения надсегментарных эрготропных механизмов в управ-

ление сердечным ритмом является индекс централизации [22].

Наименьшие значения ИЦ на всех этапах пробы отмечались у пациентов с ППС. У пациентов с абстинентными приступами наблюдался исходно повышенный уровень ИЦ с последующим восстановлением значений до уровня фона в клиностазе, что соответствует современным данным о редукции парасимпатических влияний в покое у лиц, принимающих этанол [32]. Тогда как в группе пациентов с неспровоцированными эпилептическими приступами в клиностатической фазе пробы значения показателя ИЦ, несмотря на снижение, превышали исходные, характеризуя напряжение центрального контура регуляции сердечного ритма. Необходимо заметить, что вегетативная реактивность в клиностатическую фазу ПОП является сравнительно малоизученной, поскольку стандартный протокол индукции ППС предусматривает нахождение исследуемого в ортостатическом положении до момента потери сознания. Оценка ВСР по коротким записям является более безопасной и позволяет оценить процессы срочной адаптации сердечно-сосудистой системы на функциональную нагрузку и последующего вагального перерегулирования.

Согласно литературным данным, смещение спектрального профиля ВСР в сторону очень медленных колебаний отражает не только процессы эрготропной активации, но и функциональное состояние мозга при психогенной и органической патологии [33].

Можно предполагать, что выявленные особенности вегетативной регуляции у пациентов с абстинентными и неспровоцированными припадками позволят в комплексной оценке с другими клинико-анамнестическими данными с большей надежностью дифференцировать механизм впервые возникшего эпилептического приступа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nowacki T.A., Jirsch J.D. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure*. 2017; 49: 54–63. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.002.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010: 720. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men: a handbook for doctors. Moscow: Meditsina Publ., 2010: 720 (in Russ.).]
- Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillan Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2–3): 209–218. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011.
- Pohlmann-Eden B., Legg K.T. Treatment of first seizure in adults: a comprehensive approach integrating 10 key principles. *Epileptology*. 2013; 1(1): 61–67. DOI: 10.1016/j.epilep.2013.01.005.
- Наумова Г.И. Организация медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком. *Неврология, нейропсихиатрия психосоматика*. 2009; 1 (2): 37–41. [Naumova G.I. Organization of health care to patients with a first time convulsive seizure. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009; 1 (2): 37–41 (in Russ.).] DOI: 10.14412/2074-2711-2009-36.
- Beghi E., Carpio A., Lars Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., Tomson T., Hauser W.A. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–675.
- Липатова Л.В., Рудакова И.Г., Сивакова Н.А., Капустина Т.В. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (4): 24–29. [Lipatova L.V., Rudakova I.G., Sivakova N.A., Kapustina T.V. Acute symptomatic epileptic seizures and status epilepticus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115 (4): 24–29 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20151154124-29.
- Berg A.T. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 13–18. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x.
- Beghi E., Giovanni De M., Gobbi G., Veneselli E. Diagnosis and treatment of the First Epileptic Seizure: Guidelines of the Italian league against epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl. 5): 2–8.
- Головина Г.А., Дупляков Д.В. Дифференциальный диагноз преходящих потерь сознания. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015; 2: 43–47. [Golovina G.A., Duplyakov D.V. Differential diagnosis of transient loss of consciousness. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2015; 2: 43–47 (in Russ.).]
- Edfors R., Erdal J., A-Rogvi-Hansen B. Tilt table testing in patients with suspected epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 117 (5): 354–358. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00954.x.
- Sheldon R. How to differentiate syncope from seizure. *Cardiol. Clin.* 2015; 33 (3): 377–385. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.04.006.
- Joo B.E., Koo D.L., Yim H.R., Park J., Seo D.W., Kim J.S. Seizure-like activities in patients with head-up tilt test-induced syncope. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13602. DOI: 10.1097/MD.00000000000013602.
- Вершута Е.В., Певзнер А.В., Ермишкин В.В., Кучинская Е.А., Альбицкая К.В., Хеймец Г.И., Мазыгула Е.П., Рогоза А.Н., Голицын С.П., Горелова О.М. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у больных вазовагальными обмороками по данным 5-минутных записей ЭКГ. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (4): 17–21. [Vershuta E.V., Pevzner A.V., Ermishkin V.V., Kuchinskaya E.A., Al'bitskaya K.V., Hey-

- mets G.I., Mazygula E.P., Rogoza A.N., Golitsyn S.P., Gorelova O.M. Spectral indices of heart rate variability in patients with vasovagal syncope according to 5-minute ECG recordings. *Therapeutic Archives*. 2009; 81 (4): 17–21 (in Russ.).
15. Koskinen T., Kähönen M., Jula A., Laitinen T., Keltikangas-Järvinen L., Viikari J., Välimäki I., Raitakari O.T. Short-term heart rate variability in healthy young adults. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2009; 145 (1–2): 81–88. DOI: 10.1016/j.autneu.2008.10.011.
 16. Miranda C.M., Silva R.M.F.L.D. Analysis of heart rate variability before and during tilt test in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016; 107 (6): 568–575. DOI: 10.5935/abc.20160177.
 17. Gonzalez Gonzalez J., Mendez Llorens A., Mendez Novoa A., Cordero Valeriano J.J. Effect of acute alcohol ingestion on short-term heart rate fluctuations. *J. Stud. Alcohol*. 1992; 53 (1): 86–90. DOI: 10.15288/jsa.1992.53.86.
 18. Behbahani S., Dabanloo N.J., Nasrabadi A.M., Teixeira C.A., Dourado A. Pre-ictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analyses. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013; 13 (8): 797–803. DOI: 10.5152/akd.2013.237.
 19. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (22): 2054–2072. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.004.
 20. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение; под ред. А.М. Вейн. М.: МИА, 2003: 752. [Vegetative disorders: clinical manifestations, diagnosis, treatment; ed. A.M. Vejn. Moscow: MIA Publ., 2003: 752 (in Russ.).]
 21. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043–1065. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.1043.
 22. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997: 236. [Bayevskiy R.M., Berseneva A.P. Evaluation of the adaptive capacities of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Meditsina Publ., 1997: 236 (in Russ.).]
 23. Husain K., Ansari R.A., Ferde L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J. Cardiol*. 2014; 6 (5): 245–252. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.245.
 24. Макаров Л.М. Тилт-тест в оценке синкопальных состояний у детей и подростков. *Практическая медицина*. 2015; 3 (88): 15–21. [Makarov L.M. Tilt table test in assessing syncope states in children and adolescents. *Practical Medicine*. 2015; 3-1 (88): 15–21 (in Russ.).]
 25. Борт А.А., Ларькин В.И. Вегетативное обеспечение функциональных проб в дифференциальной диагностике нейрогенных синкопальных состояний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (9): 66–69. [Bort A.A., Lar'kin V.I. Autonomic provocative tests in the differential diagnostics of neurogenic syncope. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114 (9): 66–69 (in Russ.).]
 26. Дупляков Д.В., Сысуенкова Е.В., Глухова В.А. Динамика вариабельности ритма сердца в ходе тилт-теста у пациентов с вазовагальными синкопами. *Функциональная диагностика*. 2009; 1: 8–13. [Duplyakov D.V., Sysuyenkova E.V., Glukhova V.L. Dynamics of heart rate variability during the tilt table test in patients with vasovagal syncope. *Functional Diagnostics*. 2009; 1: 8–13 (in Russ.).]
 27. Sharma P., Paudel B.H., Singh P.N., Limbu P. Heart rate variability: Response to graded head up tilt in healthy men. *Kathmandu Univ. Med. J.* 2009; 7 (27): 252–257. DOI: 10.3126/kumj.v7i3.2733.
 28. Bau P.F.D., Moraes R.S., Bau C.H.D., Ferlin E.L., Rosito G.A., Fuchs F.D. Acute ingestion of alcohol and cardiac autonomic modulation in healthy volunteers. *Alcohol*. 2011; 45 (2): 123–129. DOI: 10.1016/j.alcohol.2010.08.011.
 29. McCraty R., Shaffer F. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob. Adv. Health Med.* 2015; 4 (1): 46–61. DOI: 10.7453/gahmj.2014.073.
 30. Moridani M.K., Farhadi H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratisl. Lek. Listy*. 2017; 118 (1): 3–8. DOI: 10.4149/BLL_2017_001.
 31. Фролов А.В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте. Минск: Полипринт, 2011: 216. [Frolov A.V. Control of mechanisms for adaptation of cardiac activity in the clinical practice and sports. Minsk: Polyprint Publ., 2011: 216 (in Russ.).]
 32. Pietilä J., Helander E., Korhonen I., Myllymäki T., Kuja-U.M., Lindholm H. Acute Effect of Alcohol Intake on Cardiovascular Autonomic Regulation During the First Hours of Sleep in a Large Real-World Sample of Finnish Employees: Observational Study. *JMIR Ment. Health*. 2018; 5 (1): e23. DOI: 10.2196/mental.9519.
 33. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторингирования вариабельности ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2003; 32: 15–23. [Haspekova N.B. Diagnostic value of monitoring heart rate variability. *Journal of Arrhythmology*. 2003; 32: 15–23 (in Russ.).]

Вклад авторов

Гребенюк О.В. – разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста. Алифиров В.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Светлик М.В. – анализ полученных данных, написание текста. Катаева Н.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Васильев В.Н. – проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution

Grebenyuk O.V. – conception and design, review of publications on the topic, analysis of the obtained data, drafting of the manuscript. Alifirova V.M. – final approval of the manuscript for publication. Svetlik M.V. – analysis of the obtained data, drafting of the manuscript. Kataeva N.G. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Vasilyev V.N. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Гребенюк Олег Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4740-0162.

Алифиров Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Светлик Михаил Васильевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики с курсом медицинской информатики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0990-2580.

Катаева Надежда Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Васильев Владимир Николаевич, д-р биол. наук, профессор, кафедра физической культуры и здоровья, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Гребенюк Олег Валерьевич, e-mail: oleg129129@mail.ru.

Authors information

Grebenyuk Oleg V., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4740-0162.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Svetlik Mikhail V., PhD, Associate Professor, Medical and Biological Cybernetics Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0990-2580.

Kataeva Nadezhda G., DM, Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Vasilyev Vladimir N., DBSc, Professor, Department of Physical Education and Health, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Grebenyuk Oleg V., e-mail: oleg129129@mail.ru.

Received 19.02.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 19.02.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Клинико-лабораторная оценка эффективности ранней реабилитации пациентов с инсультом с применением вспомогательных роботизированных механизмов

Королева Е.С.¹, Алифирова В.М.¹, Бразовская Н.Г.¹, Плотников Д.М.¹, Левчук Л.А.²,
Бойко А.С.², Запекин С.П.¹, Семененко А.В.¹, Катаева Н.Г.¹, Иванова С.А.^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение внешних роботизированных устройств на этапе ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом активирует механизмы нейропластичности, уменьшая тем самым объем зоны ишемии и улучшая неврологические исходы заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в Региональном сосудистом центре г. Томска (РСЦ ТОКБ) с применением вспомогательных роботизированных механизмов путем корреляционного анализа клинико-лабораторных маркеров пластичности мозга.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 68 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. Ранняя реабилитация проводилась в РСЦ ТОКБ с применением вспомогательных роботизированных механизмов согласно протоколу. Нейротрофические факторы определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа и на мультиплексном анализаторе. Тяжесть неврологических симптомов в контексте моторной реабилитации оценивали по шкале Фугл – Мейера (FMA).

Результаты. Клиническую эффективность ранней моторной реабилитации в РСЦ ТОКБ подтверждает статистически значимый прирост по шкале FMA на $(5,2 \pm 2,4)$ баллов, $p = 0,008$. Положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем нейротрофических факторов и суммарным баллом по шкале FMA позволяет интерпретировать полученные клинико-лабораторные данные как доказательства нейропластичности, механизмы которой активируются на фоне двигательного обучения во время проведения систематизированных стандартизированных тренировочных сессий с постуральной коррекцией и использованием пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейрореабилитация, постуральная коррекция, пассивно-активные роботизированные электромеханические технологии, нейропластичность, мозговой нейротрофический фактор.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения гранта РНФ «Разработка научных основ роботизированной нейромиеореабилитации» (соглашение № 18-15-00082 173).

✉ Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5961 от 14.06.2018).

Для цитирования: Королева Е.С., Алифинова В.М., Бразовская Н.Г., Плотников Д.М., Левчук Л.А., Бойко А.С., Запекин С.П., Семенов А.В., Катаева Н.Г., Иванова С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности ранней реабилитации пациентов с инсультом с применением вспомогательных роботизированных механизмов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 55–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62>.

УДК 616.831-005.1-08-039.11-036.82/.83-07:615.825.6](571.16)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62>

Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of early rehabilitation of patients with stroke using assistive robotic tools

Koroleva E.S.¹, Alifirova V.M.¹, Brazovskaya N.G.¹, Plotnikov D.M.¹, Levchuk L.A.¹, Boyko A.S.¹, Zapekin S.G.¹, Semenenko A.V.¹, Kataeva N.G.¹, Ivanova S.A.^{1,2}

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Using external robotic tools in rehabilitation of patients after stroke could activate neuroplasticity mechanisms, thus reducing the ischemic area and improving the neurological outcome of the disease.

Aim. To evaluate the effectiveness of early rehabilitation of stroke patients in Tomsk Regional Stroke Center using assistive robotic tools by correlational analysis of clinical and laboratory biomarkers of brain neuroplasticity.

Materials and methods. The study included 68 patients who suffered from stroke of the middle cerebral artery. Early rehabilitation was carried out in Tomsk Regional Stroke Center using assistive robotic tools according to the protocol. Neurotrophic factors in blood serum were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of neurological disorders was characterized based on the Fugl – Meyer assessment scale (FMA).

Results. The clinical effectiveness of early motor rehabilitation in Tomsk Regional Stroke Center is confirmed by the statistically significant increase on the FMA scale by 5.2 ± 2.4 points ($p = 0.008$). Positive association between neurotrophic factors in blood serum and FMA total score enables to consider the resulting data as an evidence of neuroplasticity activation associated with the use of robotic electromechanical technologies.

Key words: ischemic stroke, neurorehabilitation, postural correction, passive-active robotic electromechanical technology, neuroplasticity, Brain-derived Neurotrophic Factor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of Russian Science Foundation “Elaborating the scientific background of robot-assisted neurorehabilitation” (agreement No. 18-15-00082 173).

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the research signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5961 of 14.06.2018).

For citation: Koroleva E.S., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G., Plotnikov D.M., Levchuk L.A., Boyko A.S., Zapekin S.G., Semenenko A.V., Kataeva N.G., Ivanova S.A. Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of early rehabilitation of patients with stroke using assistive robotic tools. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 55–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-55-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Современная нейрореабилитация пациентов после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) преследует главную цель – уменьшение выраженности связанных с инсультом нарушений и улучшение долгосрочных функциональных результатов и, следовательно, качества жизни пациентов. Известно, что моторная реабилитация в раннем постинсультном периоде (первые 14 сут) связана с комбинацией процессов компенсации, субституции и реституции функций, обусловленных двигательным обучением и активацией механизмов нейропластичности [1]. Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные на приматах и крысах с поражением моторной части коры головного мозга, убедительно доказали эффективность двигательных тренировок и ранней активации [2–5]. Клинические улучшения, наблюдаемые в случаях раннего начала двигательной реабилитации на экспериментальных моделях, сопровождались активным удлинением и ветвлением дендритов в перинфарктной моторной коре, чего не отмечалось в случаях позднего начала восстановительного лечения (более 30–90 сут) [6]. Именно способность центральной нервной системы к структурной реорганизации ее элементов является основополагающим механизмом в способности мозга к научению и называется структурной нейропластичностью [7–10].

Во время обучения двигательным навыкам имеет место стимуляция экспрессии генов первичной моторной коры головного мозга (*immediate early genes*), кодирующих нейротрофические факторы и структурные белки нейронов, синтезом которых опосредованы молекулярные механизмы нейропластичности [11–13]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF) относятся к семейству нейротрофинов и играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга, в процессах их адаптации к внешним воздействиям и восстановлении двигательных функций после инсульта. На животных моделях церебральной ишемии достоверно доказано, что BDNF и NGF уменьшают объем

зоны ишемии и улучшают неврологические исходы [14–18]. Учеными выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между повышением уровня нейротрофических факторов и частотой физических упражнений [19, 20].

Применение внешних роботизированных устройств на этапе ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом позволяет проводить систематизированные стандартизированные тренировочные сессии, обеспечивая тем самым достаточную повторяемость движений с меньшей механической трудозатратностью для медицинского персонала. Высококачественные двигательные повторения и синхронизация двух сигналов, конвергирующих на одном нейроне, обеспечивают реализацию механизмов клеточной нейропластичности в виде увеличения силы синаптической передачи, отраженной в феномене долговременной потенциации, и развитие ассоциативного и имплицитного двигательного научения [21–23].

Таким образом, клиническое улучшение и уровень нейротрофических факторов при проведении роботизированных функционально целенаправленных тренировок могут интерферировать с оценкой эффективности первого этапа медицинской реабилитации пациентов с инсультом [24].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом в Региональном сосудистом центре г. Томска с применением вспомогательных роботизированных механизмов путем корреляционного анализа клинико-лабораторных маркеров пластичности мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Региональном сосудистом центре Томской областной клинической больницы (РСЦ ТОКБ) за период с марта по ноябрь 2018 г. обследовано 68 пациентов (40 (59%) мужчин и 28 (41%) женщин) с впервые возникшим острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (средний возраст $58,1 \pm 3,5$ года). Клиническая верификация диагноза проводилась в соответствии с Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Верификация

зоны ишемии осуществлялась по данным компьютерной томографии. Критерии включения: Rankin Scale 3–4 балла; National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) <18 баллов; Glasgow Coma Scale (GCS) ≤15 баллов, Mini-Mental State Examination (MMSE) >24 балла. Критерии исключения: транзиторная ишемическая атака или повторный инсульт, вирус иммунодефицита человека, гепатит, сифилис, поражения нервной системы другой этиологии, психические заболевания.

Ранняя реабилитация пациентов с РСЦ ТОКБ проводилась согласно приказу МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. с первого дня пребывания пациента на койке. Комплекс мероприятий проводился мультидисциплинарной бригадой специалистов согласно приказа МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Моторная реабилитация включала использование пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий (экзоскелет роботизированного манипулятора Armeo Power Hocoma для верхней конечности, тренажер MOTomed viva2 для пассивно-активной тренировки рук и ног). Тяжесть неврологических симптомов в контексте моторной реабилитации оценивали по шкале Фугл – Мейера (Fugl – Meyer Assessment, FMA), объединяющей этапы восстановления двигательной функции по Бруннстрому. Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Германия). Технология основана на использовании MagPlex®-C microspheres – магнитных частиц, диаметром 5,6–6,45 мкм, окрашенных двумя флуоресцентными красителями, на поверхности которых локализованы специфичные антитела к исследуемым анализам. Детектируемая информация обрабатывалась специальным программным обеспечением Luminexx PONENT® с последующим экспортом данных в программу для обчета MILLIPLEX® Analyst 5.1. Содержание NGF в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов SEA105Hu фирмы Cloud-CloneCorp. (США). Конечные результаты концентрации сывороточных BDNF и NGF выражены в пг/мл.

Дизайн исследования предполагал оценку зависимых данных пациентов до и после проведения нейрореабилитации. Точки наблюдения:

I – острейший период инсульта (1–3-е сут), II – после первого этапа медицинской реабилитации в региональном сосудистом центре (14–16-е сут). Согласно литературным данным, референсные значения уровня нейротрофических факторов в разных возрастных группах в сыворотке крови на сегодняшний день четко не определены. Для сравнительного анализа биохимических маркеров пластичности мозга и определения нормы сывороточного уровня BDNF и NGF в конкретной возрастной популяции была создана группа контроля, состоящая из 20 психически и соматически здоровых индивидов, сопоставимых с исследуемой выборкой по полу, возрасту, факторам риска инсульта. Размер выборки определен при помощи методов анализа мощности с заданными допустимыми уровнями ошибки первого рода 0,05 и второго рода 0,2. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 13, данные сравнительной оценки представлены в формате $Me (Q_1; Q_3)$. Для оценки взаимосвязи клинически и лабораторных данных применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка неврологических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом по клинической шкале FMA обнаружила статистически значимый прирост на $(5,2 \pm 2,4)$ баллов между острейшим периодом инсульта и в конце первого этапа медицинской реабилитации ($p = 0,008$). Наблюдение в динамике выявило значимое увеличение суммарного балла оценки физического состояния пациентов на фоне проведения моторной реабилитации с использованием пассивно-активных роботизированных электромеханических технологий в РСЦ ТОКБ (FMA I = 173 (158; 176) баллов и FMA II = 179 (160; 191) баллов, $p = 0,042$).

Детальный анализ шкалы FMA показал, что суммарный балл оценки двигательной функции пораженных верхней и нижней конечностей, свидетельствующий о выраженном центральном гемипарезе, у пациентов в острейший период инсульта составил 62 (56; 78) балла и значительно увеличился при выписке из РСЦ ТОКБ – 64 (58; 80) балла, $p = 0,026$. Клиническому неврологическому улучшению двигательной функции пораженной верхней конечности после первого этапа медицинской реабилитации соответствовало значимое увеличение оценки по шкале FMA ($p = 0,026$), (табл. 1). Рефлекторная функция руки отражала признаки центрального паралича без

выраженной разницы на фоне проведения роботизированных тренировочных сессий ($p > 0,05$). Сравнительная оценка координаторной функции верхней конечности позволила выявить значимые

отличия между точками наблюдения преимущественно за счет увеличения скорости выполнения задания (FMA I = 3 (3; 3) и FMA II = 4 (3; 4) балла, $p = 0,046$).

Таблица 1

Table 1

Анализ шкалы Фугл – Мейера у пациентов с ишемическим инсультом до и после проведения ранней реабилитации с применением роботизированных механизмов, $Me (Q_1; Q_3)$					
Analysis of the Fugl – Meyer Assessment scale in patients with ischemic stroke before and after early rehabilitation using robotic mechanisms, $Me (Q_1; Q_3)$					
FMA	Двигательная функция Motor function		Сенсорная функция Sensory function	Координаторная функция Coordination function	
	верхняя конечность upper limb	нижняя конечность lower limb		верхняя конечность upper limb	нижняя конечность lower limb
FMA I $n = 68$	40 (36; 54)	22 (20; 24)	23 (21; 23)	3 (3; 3)	4 (3; 5)
FMA II $n = 68$	42 (38; 55)	23 (20; 25)	23 (21; 23)	4 (3; 4)	5 (4; 5)
p I–II	0,026	0,102	1,000	0,046	0,180

Двигательная функция пораженной нижней конечности достоверно не отличалась по шкале FMA между 1-ми и 14-ми сут инсульта (22 (20; 24) и 23 (20; 25) балла соответственно, $p = 0,102$). Рефлекторная функция соответствовала признакам центрального паралича без значимой разницы между точками наблюдения ($p > 0,05$). Сила мышц сгибателей и разгибателей пораженной ноги также не изменялась после первого этапа реабилитации (FMA I = 3 (3; 4) и FMA II = 3 (3; 5) балла, $p = 0,370$). Сенсорная функция пораженных конечностей была оценена у пациентов при поступлении в РСЦ ТОКБ в 23 (21; 23) балла по шкале FMA и статистически не отличалась по окончании реабилитационных мероприятий, $p > 0,05$.

Концентрация сывороточного BDNF у пациентов в 1-е сут полушарного инфаркта мозга составила 2097,0 (1577,0; 2742,0) пг/мл и статистически

значимо не отличалась от таковой в референсной группе (2083,5 (1645,0; 2528,0) пг/мл), $p = 0,91$. Однако выявлено значимое увеличение концентрации мозгового нейротрофического фактора у пациентов с острым церебральным инсультом после проведения ранних реабилитационных мероприятий в РСЦ ТОКБ (2204,0 (1891,7; 3240,0) пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация NGF в сыворотке крови пациентов с инфарктом мозга достоверно увеличивалась после проведения лечебно-восстановительных мероприятий, $p = 0,019$ (табл. 2).

Обнаружена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между величиной измерения уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом после первого этапа медицинской реабилитации в РСЦ ТОКБ и величиной изменения по клинической шкале FMA ($r = 0,814$; $p = 0,049$).

Таблица 2

Table 2

Сравнительный анализ динамики уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при проведении роботизированной моторной нейрореабилитации в РСЦ ТОКБ, пг/мл, $Me (Q_1; Q_3)$					
Comparative analysis of the dynamics of the level of neurotrophic factors in the serum of patients with ischemic stroke during robotic motor neurorehabilitation in Tomsk Regional Stroke Center, pg/ml, $Me (Q_1; Q_3)$					
Показатель Parameter	Ишемический инсульт, $n = 68$ Stroke, $n = 68$		p I–II	Референсная группа, $n = 20$ Reference group, $n = 20$	P $P_{\text{инсульт-контроль}}$ $P_{\text{stroke-control}}$
	I точка наблюдения I measurement point	II точка наблюдения II measurement point			
BDNF	2097,0 (1577,0; 2742,0)	2204,0 (1891,7; 3240,0)	0,049	2083,5 (1645,0; 2528,0)	0,91
NGF, pg/ml	3,88 (3,30; 4,41)	4,57 (4,36; 4,74)	0,019	3,85 (3,66; 4,09)	0,402

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что уровень BDNF в сыворотке крови пациентов не имеет тенденции к увеличению в острейший период ишемического инсульта (1–3-е сут). Концентрация сывороточного BDNF нарастает в среднем к 14-м сут от начала нарушения мозгового кровообращения. В связи с этим исходный уровень мозгового нейротрофического фактора считается прогностическим маркером и коррелирует с функциональным исходом болезни. Изначально низкие концентрации сывороточного BDNF считаются плохим прогностическим признаком. Отсутствие достоверных различий по данному признаку между пациентами в 1-е сут полушарного инфаркта мозга и референсной группой свидетельствует о том, что все пациенты исследуемой выборки имели хороший прогноз относительно восстановления пораженных функций, и подтверждено оценкой по шкале FMA.

О клиническом улучшении после ранней моторной реабилитации с применением вспомогательных роботизированных механизмов в РСЦ ТОКБ в течение первых 14–16 сут от момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения свидетельствует статистически значимый прирост баллов по шкале оценки неврологического дефицита FMA.

Положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем BDNF в сыворотке крови и суммарным баллом по шкале FMA (чем выше концентрация BDNF, тем больше прирост по шкале FMA) позволяет интерпретировать полученные клинко-лабораторные данные как доказательства нейропластичности, механизмы которой активируются на фоне двигательного обучения в результате проведения систематизированных стандартизированных тренировочных сессий с использованием пассивно-активных циклических роботизированных электромеханических технологий на первом этапе медицинской реабилитации.

Белки семейства нейротрофинов (BDNF и NGF), как ключевые факторы клеточной и синаптической пластичности мозга, участвующие в моторном обучении и восстановлении после инсульта, повышаются в сыворотке крови пациентов к 14-м сут от начала острого нарушения мозгового кровообращения. Достоверные различия в их концентрации, полученные между точками наблюдения, связаны со стимуляцией моторной коры путем ранней активацией пациентов, многократным двигательным повторением и (или) научением на первом этапе медицинской реабилитации и объективно приводят к видимому клиническому улучшению функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают функциональное улучшение пациентов с инсультом после ранней реабилитации в РСЦ ТОКБ. Факторы нейропластичности, участвующие в моторном обучении, достоверно повышаются в сыворотке крови и коррелируют с клиническим улучшением после ранней моторной реабилитации с применением экзоскелета роботизированного манипулятора для верхней конечности и тренажера для пассивно-активной тренировки рук и ног у пациентов с ишемическим инсультом на первом этапе медицинской реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rowe J.B., Chan V., Ingemanson M.L., Cramer S.C., Wolbrecht E.T., Reinkensmeyer D.J. Robotic assistance for training finger movement using a hebbian model: a Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2017; 31 (8): 769–80. DOI: 10.1177/1545968317721975.
2. Kitago T., Marshall R.S. 8 Strategies for early stroke recovery: what lies ahead? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2015; 17 (1): 356. DOI: 10.1007/s11936-014-0356-8.
3. Stinear C., Ackerley S., Byblow W. Rehabilitation is initiated early after stroke, but most motor rehabilitation trials are not. *Stroke.* 2013; 44 (7): 2039–2045. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.000968.
4. West T., Bernhardt J. Physical activity in hospitalized stroke patients. *Stroke Res. Treat.* 2012; 2012: 813765. DOI: 10.1155/2012/813765.
5. Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24 (5): 1245–1254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3834-03.2004.
6. Jauch E.C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
7. Murdoch K., Buckley J.D., McDonnell M.N. The effect of aerobic exercise on neuroplasticity within the motor cortex following stroke. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0152377. DOI: 10.1371/journal.pone.0152377.
8. McDonnell M.N., Koblar S., Ward N.S., Rothwell J.C., Hordacre B., Ridding M.C. An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation? *BMC Neurol.* 2015; 15: 109. DOI: 10.1186/s12883-015-0356-7.
9. Tran D.A., Pajaro-Blazquez M., Daneault J.-F., Gallegos J.G., Pons J., Fregni F. et al. Combining dopaminergic facilitation with robot-assisted upper limb therapy in stroke survivors: a focused review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2016; 95 (6): 459–474. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000438.

10. Pinto C.B., Saleh Velez F.G., Lopes F., de Toledo Piza P.V., Dipietro L., Wang Q.M. et al. SSRI and Motor Recovery in Stroke: Reestablishment of Inhibitory Neural Network Tonus. *Front. Neurosci.* 2017; 11: 637. DOI: 10.3389/fnins.2017.00637.
11. Hosp J.A., Mann S., Wegenast-Braun B.M., Calhoun M.E., Luft A.R. Region and task-specific activation of Arc in primary motor cortex of rats following motor skill learning. *Neuroscience*. 2013; 250: 557–564. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.060.
12. Pin-Barrel C., Laurin J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural. Plasticity*. 2015; 2015: 608581. DOI: 10.1155/2015/608581.
13. Widodo J., Asadul A., Wijaya A., Lawrence G. Correlation between Nerve Growth Factor (NGF) with Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in ischemic stroke patient. *Bali Medical Journal*. 2016; 5 (2): 202–204. DOI: 10.15562/bmj.v5i2.199.
14. Zhu W., Cheng S., Xu G., Ma M., Zhou Z., Liu D., Liu X. Intranasal nerve growth factor enhances striatal neurogenesis in adult rats with focal cerebral ischemia. *Drug Delivery*. 2011; 18 (5): 338–343. DOI: 10.3109/10717544.2011.557785.
15. Yang J.P., Liu H.J., Yang H., Feng P.Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurological Sciences*. 2011; 32 (3): 433–441. DOI: 10.1007/s10072-011-0512-9.
16. Yu S.J., Tseng K.Y., Shen H., Harvey B.K., Airavaara M., Wang Y. Local administration of AAV-BDNF to subventricular zone induces functional recovery in stroke rats. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81750. DOI: 10.1371/journal.pone.0081750.
17. Ploughman M., Windle V., MacLellan C.L., White N., Dore J.J., Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1490–1495. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531806.
18. Zhao H., Liu X., Mao X., Chen C. Intranasal delivery of nerve growth factor to protect the central nervous system against acute cerebral infarction. *Chinese Medical Science Journal*. 2004; 19 (4): 257–261.
19. Naoyuki H., Takahashi H. Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25 (12): 2987–2994. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.017.
20. Jing S. et al. Gradually increased training intensity benefits rehabilitation outcome after stroke by BDNF upregulation and stress suppression. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 925762. DOI: 10.1155/2014/925762.
21. Diaz H.R., Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system. *Dev. Med. Child Neurol*. 2015; 57: 10–14. DOI: 10.1111/dmcn.12692.
22. Guadagnoli M.A., Lee T.D. Challenge point: a framework for conceptualizing the effects of various practice conditions in motor learning. *J. Mot. Behav.* 2004; 36: 212–224. DOI: 10.3200/JMBR.36.2.212-224.
23. Hirano T. Regulation and interaction of multiple types of synaptic plasticity in a Purkinje neuron and their contribution to motor learning. *The Cerebellum*. 2018; 17 (6): 756–765. DOI: 10.1007/s12311-018-0963-0.
24. Dimyan M.A., Cohen L.G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 76–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.200.

Вклад авторов

Королева Е.С. – разработка концепции и дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание и обоснование рукописи. Алифировва В.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка результатов исследования. Плотников Д.М. – проведение нейрореабилитации в РСЦ ТОКБ, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Левчук Л.А. – выполнение лабораторной части исследования и интерпретация данных. Запекин С.П. – анализ современных зарубежных литературных источников по теме исследования. Семененко А.В. – анализ современных зарубежных литературных источников по теме исследования, выполнение клинической части исследования, составление базы данных. Иванова С.А. – разработка концепции и дизайна лабораторной части исследования.

Authors contribution

Koroleva E.S. – conception and design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and justification of the manuscript. Alifirova V.M. – critical revision of the manuscript for important intellectual content. Brazovskaya N.G. – statistical processing of the findings. Plotnikov D.M. – carrying out of neurorehabilitation at Tomsk Regional Stroke Center, analysis and interpretation of the data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Levchuk L.A. – carrying out of the laboratory part of the study and interpretation of the data. Zapekin S.P. – review of modern foreign literature on the research topic. Semenenko A.V. – review of modern foreign literature on the research topic, carrying out of the clinical part of the study, development of a database. Ivanova S.A. – conception and design of the laboratory part of the study.

Сведения об авторах

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Алифорова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Бразовская Наталия Георгиевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0706-9735.

Плотников Денис Маркович, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5528-1634.

Левчук Людмила Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1982-8492.

Бойко Анастасия Сергеевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2955-9057.

Запекин Савва Гордеевич, студент, 4-й курс, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5827-4897.

Семененко Александра Викторовна, студент, 5-й курс, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7564-7322.

Катаева Надежда Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) Королева Екатерина Сергеевна, e-mail: kattorina@list.ru.

Authors information

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Alifirova Valentina M., DM, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Brazovskaya Natalia G., PhD, Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0706-9735.

Plotnikov Denis M., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5528-1634.

Levchuk Ludmila A., PhD, Senior Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1982-8492.

Boiko Anastasiia S., PhD, Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2955-9057.

Zapekin Savva G., 4th-year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5827-4897.

Semenenko Alexandra V., 5th-year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7564-7322.

Kataeva Nadegda G., DM, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2241-5656.

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Deputy Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; SSMU, Tomsk, Russian Federation ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) Koroleva Ekaterina S., e-mail: kattorina@list.ru.

Received 14.07.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 14.07.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Связь фактического питания с оценками когнитивной функции населения г. Новосибирска

Кунцевич А.К.¹, Шишкин С.В.¹, Вережкин Е.Г.^{1,2}, Мустафина С.В.¹, Рымар О.Д.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики (ИЦиГ)» СО РАН Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) СО РАН Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить в кросс-секционном исследовании ассоциацию фактического питания с оценками когнитивной функции (КФ) в популяции мужчин и женщин среднего и старшего возраста (45–69 лет).

Материалы и методы. Исследование проведено в рамках международного проекта НАРИЕЕ на случайной подвыборке (2 159 мужчин, 2 525 женщин) жителей г. Новосибирска. Оценка КФ проводилась с использованием стандартных методов (тест на непосредственное воспроизведение 10 слов, тест на речевую активность (ассоциативное мышление) и тест на отсроченное воспроизведение). Данные по питанию были получены при опросе населения в рамках проекта НАРИЕЕ с использованием вопросника по оценке частоты потребления пищевых продуктов. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0. Использовалась процедура GLM, позволяющая учесть влияние сопутствующих факторов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено наличие значимой связи фактического питания при стандартизации по возрасту, индексу массы тела и уровню образования с оценками КФ. Показано, что более высокое потребление фруктов и овощей было значимо связано с более высокими оценками как у мужчин, так и у женщин. У женщин, в отличие от мужчин, также показано значимо более высокие оценки КФ при потреблении риса, мясных и молочных продуктов. Кроме того, имела место и отрицательная связь КФ с потреблением ряда продуктов: у мужчин – сахара и жиров; у женщин – белого хлеба, сахара и жиров.

Заключение. Результаты нашего исследования показали наличие значимой связи оценок КФ с уровнем потребления ряда продуктов, как положительной, так и отрицательной, у лиц среднего и старшего возраста. Эти данные могут быть полезными в разработке диетологических рекомендаций с целью профилактики нарушений КФ.

Ключевые слова: питание, когнитивные функции, популяционное исследование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках бюджетной темы ГЗ 0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 1 от 14.03.2002).

Для цитирования: Кунцевич А.К., Шишкин С.В., Вережкин Е.Г., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Связь фактического питания с оценками когнитивной функции населения г. Новосибирска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 63–71. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-63-71](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-63-71).

УДК 612.821:613.2/.3](571.14)

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-63-71](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-63-71)

Relationship of actual nutrition with estimates of the cognitive function of the population of Novosibirsk

Kuntsevich A.K.¹, Shishkin S.V.¹, Verevkin E.G.^{1,2}, Mustafina S.V.¹, Rymar O.D.¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS 175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

² Federal Research Center for Basic and Translational Medicine SB RAS 2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To study in cross-sectional research the association of actual nutrition with estimates of cognitive function (CF) in the population of men and women of middle and older age (45–69 years).

Materials and methods. The study was conducted in the framework of the international project HAPIEE on a random subsample (2,159 men, 2,525 women) of residents of Novosibirsk. Evaluation of CF was carried out using standard methods (test for direct reproduction of 10 words, test for speech activity (associative thinking) and test for delayed reproduction). Nutrition data was obtained from population surveys in the HAPIEE project using a questionnaire to assess the frequency of food consumption. Statistical data processing was performed using the SPSS 13.0 application package. The GLM procedure was used, allowing to take into account the influence of related factors. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The presence of a significant correlation between the actual nutrition with standardization by age, body mass index and level of education with CF estimates was found. It has been shown that higher consumption of fruits and vegetables was significantly associated with higher scores in both men and women. Women, unlike men, also showed significantly higher CF estimates for consumption of rice, meat products and dairy products. In addition, there was a negative association of CF with the consumption of a number of products. Men showed a significant decrease in the estimates of CF with the consumption of sugar and fats; in women, in the consumption of white bread, sugar and fat. Conclusion: the results of our study showed the presence of a significant association of CF estimates with the level of consumption of a number of products, both positive and negative, in middle-aged and older people. These data may be useful in the development of nutritional recommendations for the prevention of violations of CF.

Key words: nutrition, cognitive functions, population study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out in the framework of the state assignment 0324-2018-0001 (No. AAAA-A17-117112850280-2).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee under Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS (Protocol No. 1 of 14.03.2002).

For citation: Kuntsevich A.K., Shishkin S.V., Verevkin E.G., Mustafina S.V., Rymar O.D. Relationship of actual nutrition with estimates of the cognitive function of the population of Novosibirsk. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 63–71. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-63-71](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-63-71).

ВВЕДЕНИЕ

Демографическое старение населения мира в настоящее время является неоспоримой реальностью [1]. Увеличение средней продолжительности

жизни сопряжено с фундаментальными изменениями в структуре населения и экспоненциальным ростом количества пожилых людей. Эти изменения могут оказывать глубокое влияние на жизнь

как отдельных субъектов, так и общества в целом. Когнитивное снижение, пожалуй, одно из наиболее инвалидирующих состояний в пожилом возрасте. Существует обратная зависимость между возрастом и уровнем когнитивных функций (КФ) [2]. Поскольку с возрастом наблюдается снижение функциональной активности человека, в том числе его когнитивных функций, исследование и профилактика этих нарушений являются одной из основных задач современного здравоохранения.

К когнитивным функциям относятся сложно-организованные процессы, управляемые головным мозгом, позволяющие человеку адаптироваться в окружающем мире путем приобретения новых знаний, запоминания, передачи, анализа и обобщения информации, выработки и закрепления навыков, дающие возможность делать умозаключения и выбирать тактику поведения. Это – память, речь, зрительно-пространственное восприятие, выполнение целенаправленных действий (праксис) и целостное восприятие действительности (гнозис). С их помощью совершается процесс познания окружающего мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [3]. Если вклад здоровой диеты в физическое здоровье не вызывает сомнений, то связь питания и когнитивных функций является предметом исследований в качестве одного из возможных путей профилактики снижения КФ человека. По данным современных обзоров, показано наличие позитивной связи средиземноморской диеты с улучшением КФ. Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением неочищенных злаков, фруктов, овощей, бобовых и оливкового масла, умеренным потреблением молочных продуктов и алкоголя, низким потреблением мяса [4]. На данный момент имеются свидетельства, что эта диета может представлять собой потенциальную стратегию преодоления когнитивного спада в пожилом возрасте [5–11]. Показана также позитивная связь КФ с DASH-диетой [12], с потреблением фруктов и овощей [13–16]. Поскольку эти популяционные исследования в основном затрагивают население старшего возраста, важно оценить связь питания и уровень когнитивных функций среди лиц среднего возраста и возможности диетологического подхода для профилактики снижения познавательной способности человека, тем более, что, как показано при исследовании населения г. Новосибирска, динамическое снижение КФ начинается в возрасте 55–59 лет [17].

Цель нашего исследования – изучение возможной связи фактического питания с оценками

КФ жителей г. Новосибирска среднего и старшего возраста (45–69 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное популяционное исследование проведено на случайной подвыборке населения г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ($n = 4\,684$) в рамках международного проекта НАРИЕЕ («Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование», принципиальные исследователи – проф. С.К. Малютина, академик РАН Ю.П. Никитин) [18]. Дизайн исследования: кросс-секционное. Для оценки фактического питания использовали адаптированный вопросник по определению частоты потребления пищевых продуктов [19, 20]. В анкету были включены 142 основных продукта. База химического состава продуктов питания вопросника составлена на основании данных справочников «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» (2007) и «Химический состав пищевых продуктов» (1987). Тестирование КФ проводилось с помощью набора следующих стандартных валидизированных методик. Тест 1: на заучивание семантически не связанного материала и его воспроизведение (10 слов). Тест 2: на речевую активность – беглость речи (опрашиваемому предлагается за 1 мин назвать как можно больше слов на определенную тему, например животные). Тест 3 – на отсроченное воспроизведение (через определенное время воспроизведение заученного ранее семантически не связанного материала теста 1) [21–23].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS.13.0. Использовалась процедура GLM, позволяющая учесть влияние сопутствующих факторов. Для оценки достоверности различий выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента (с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 2 159 мужчин (средний возраст $61,3 \pm 6,6$) и 2 525 женщин (средний возраст $61,6 \pm 6,6$). Средние оценки тестов КФ с учетом влияющих факторов – возраст, индекс массы тела, уровень образования (неполное среднее, среднее, высшее) у мужчин составили: по тесту 1 (заучивание семантически не связанного материала и его воспроизведение) –

6,40 ± 1,39, по тесту 2 (на речевую активность) – 18,48 ± 6,04, по тесту 3 (на отсроченное воспроизведение) – 6,03 ± 1,86. У женщин, соответственно, по тесту 1 – 6,83 ± 1,51, по тесту 2 – 18,11 ± 6,03, по тесту 3 – 6,70 ± 2,01. Оценки КФ у женщин по тесту 1 и тесту 3 были значимо выше по сравнению с мужчинами на (6,7 ± 1,2)%; $p < 0,001$ и (11,1 ± 3,1)%; $p < 0,001$ соответственно. Оценки теста 2 между мужчинами и женщинами значимо не различались, $p = 0,052$.

В табл. 1 приведены данные потребления продуктов питания (г/день) у мужчин и женщин в среднем, в минимальном и максимальном квартилях потребления, а также величина вклада (%) данного продукта в общую энергоценность питания (ЭЦ). Проведено сравнение оценок тестов КФ у мужчин и женщин в минимальном и в максимальном квартилях потребления продуктов (табл. 2, 3). Показано, что потребление ряда продуктов было значимо связано с КФ у мужчин

и женщин. Так, у лиц с большим вкладом в рацион питания (максимальный квартиль) фруктов и овощей были значимо более высокие оценки по всем тестам КФ по сравнению с лицами с минимальным потреблением фруктов. Высокое потребление капусты у женщин было связано со значимо высокими оценками КФ по всем тестам, у мужчин – по тестам 1 и 2. У женщин, в отличие от мужчин, также отмечено, что больший уровень потребления риса связан с более высокими оценками КФ по всем тестам. Кроме того, у женщин оценки КФ по всем тестам были значимо выше в квартиле высокого потребления рыбных продуктов относительно контроля. Оценки тестов 1 и 3 были значимо выше в квартиле с высоким уровнем потребления мясных и молочных продуктов по сравнению с минимальным, а также оценки теста 3 были значимо выше в максимальном квартиле потребления зерновых (см. табл. 2, 3).

Таблица 1

Table 1

Величина потребления продуктов (г/день) и доля (%) вклада продуктов в энергоценность питания, без стандартизации, $M \pm SD$						
The value of food consumption (g/day) and the share (%) of the contribution of products in the energy value nutrition, without standardization, $M \pm SD$						
Показатель Parameter	Мужчины Men			Женщины Women		
	Среднее Average	Квартиль 1 Quartile 1	Квартиль 4 Quartile 4	Среднее average	Квартиль 1 Quartile 1	Квартиль 4 Quartile 4
	$n = 2\ 159$	$n = 539$	$n = 540$	$n = 2\ 525$	$n = 631$	$n = 631$
Фрукты Fruit	134,1 ± 121,3 (4,0%)	48,4 ± 22,3 (1,3%)	258,4 ± 170,5** (8,3%)	177,0 ± 159,8 (6,1%)	61,0 ± 29,9(1,9%)	341,0 ± 223,3** (12,4%)
Овощи Vegetables	251,9 ± 144,0 (6,8%)	172,5 ± 78,7 (3,9%)	345,6 ± 189,1** (10,4%)	276,0 ± 183,9 (7,8%)	174,5 ± 78,1 (4,5%)	414,2 ± 261,2 ** (11,9%)
Капуста Cabbage	34,1 ± 26,9 (0,6%)	7,9 ± 4,2 (0,1%)	64,5 ± 28,1 ** (1,2%)	37,7 ± 31,1 (0,7%)	8,61 ± 4,8 (0,15%)	71,4 ± 36,2** (1,5%)
Зерновые Cereal	79,0 ± 52,5 (3,6%)	29,8 ± 15,8 (1,3%)	134,7 ± 58,1** (6,6%)	76,7 ± 50,7 (4,1%)	30,5 ± 14,8 (1,5%)	131,3 ± 56,8** (7,5%)
Картофель Potatoes	68,6 ± 46,0 (2,9%)	28,7 ± 16,9 (0,9%)	116,2 ± 58,3** (5,6%)	53,2 ± 40,2 (2,4%)	17,1 ± 11,3 (0,7%)	96,2 ± 51,7** (4,9%)
Сладости Sweets	87,7 ± 66,4 (10,7%)	34,0 ± 20,0 (3,6%)	151,0 ± 82,7** (19,2%)	87,3 ± 62,8 (12,1%)	33,8 ± 22,1 (4,2%)	149,3 ± 74,6** (21,2%)
Сахар Sugar	17,0 ± 11,1 (4,4%)	2,1 ± 3,25 (0,4%)	28,6 ± 3,2** (8,4%)	13,1 ± 11,0 (3,9%)	0,07 ± 0,07 (0,02%)	27,4 ± 4,3** (8,7%)
Белый хлеб White bread	88,7 ± 52,5 (8,7%)	19,4 ± 24,8 (1,5%)	138,0 ± 20,7** (15,6%)	60,9 ± 48,7 (6,9%)	3,3 ± 4,5 (0,4%)	121,3 ± 28,6** (14,6%)
Черный хлеб Rye bread	35,8 ± 44,1 (2,9%)	0,3 ± 0,02 (0,02%)	98,6 ± 35,1** (8,6%)	33,0 ± 38,2 (3,2%)	0,36 ± 0,25 (0,03%)	84,9 ± 31,6** (8,8%)
Мясные продукты Meat products	198,6 ± 95,2 (24,5%)	110,7 ± 48,3 (13,6%)	294,7 ± 101,5** (36,6%)	151,3 ± 81,4 (20,7%)	73,5 ± 34,7 (10,5%)	239,5 ± 82,4** (32,5%)
Рыба Fish	38,4 ± 36,2 (1,7%)	21,9 ± 20,0 (0,6%)	67,4 ± 55,3** (3,3%)	35,9 ± 30,1 (2,0%)	18,8 ± 18,3 (0,7%)	63,8 ± 36,7** (4,0%)
Жиры Fats	34,4 ± 18,1 (12,0%)	20,1 ± 8,1 (6,1%)	53,5 ± 19,7** (20,0%)	32,2 ± 15,1 (13,6%)	19,9 ± 7,5 (7,0%)	48,7 ± 13,3** (22,4%)
Крупы Grain	27,9 ± 32,6 (1,3%)	3,5 ± 3,0 (0,14%)	62,8 ± 43,7** (3,1%)	30,2 ± 32,5 (1,6%)	3,9 ± 3,3 (0,2%)	65,5 ± 42,2** (3,9%)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Мужчины Men			Женщины Women		
	Среднее Average	Квартиль 1 Quartile 1	Квартиль 4 Quartile 4	Среднее average	Квартиль 1 Quartile 1	Квартиль 4 Quartile 4
	<i>n</i> = 2 159	<i>n</i> = 539	<i>n</i> = 540	<i>n</i> = 2 525	<i>n</i> = 631	<i>n</i> = 631
Рис Rice	16,4 ± 18,4 (0,74%)	1,8 ± 1,8 (0,07%)	43,0 ± 17,7** (1,9%)	14,8 ± 16,4 (0,8%)	1,5 ± 1,5 (0,08%)	38,1 ± 16,6** (2,1%)
Молочные продукты Dairy products	111,7 ± 110,6 (5,4%)	28,2 ± 20,7 (1,6%)	236,1 ± 142,0** (10,8%)	126,3 ± 112,1 (7,2%)	35,1 ± 24,1 (2,3%)	255,0 ± 134,6** (14,0%)
Молоко Milk	116,2 ± 184,9 (2,7%)	2,2 ± 0,2 (0,06%)	348,5 ± 244,4** (7,8%)	91,3 ± 131,3 (2,5%)	2,2 ± 0,2 (0,07%)	256,3 ± 167,5** (7,1%)

** $p < 0,01$ (значимость различия потребления продуктов) между квартилями 1 и 4.** $p < 0,01$ (the significance of the difference between quartiles 1 and 4 of food consumption).Таблица 2
Table 2

Оценки тестов когнитивной функции у мужчин в минимальном и максимальном квартилях (%) потребления от энергоценности питания при стандартизации по возрасту, индексу массы тела и уровню образования, $M \pm SD$

Estimates of CF in men in the minimum and maximum quartiles (%) of consumption from the energy value of food with standardization by age, BMI and level of education, $M \pm SD$

Показатель Parameter	Тест 1 Test 1			Тест 2 Test 2			Тест 3 Test 3		
	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>
Фрукты Fruit	6,25 ± 1,39	6,68 ± 1,39	<0,001	17,72 ± 6,27	19,38 ± 6,51	<0,001	5,84 ± 1,86	6,24 ± 2,09	0,005
Овощи Vegetables	6,21 ± 1,39	6,52 ± 1,39	0,001	17,83 ± 6,27	19,25 ± 6,27	0,001	5,81 ± 1,86	6,22 ± 1,86	0,002
Капуста Cabbage	6,23 ± 1,39	6,51 ± 1,39	0,003	17,54 ± 6,27	19,20 ± 6,27	<0,001	5,89 ± 1,86	6,04 ± 1,86	1,00
Зерновые Cereal	6,48 ± 1,39	6,36 ± 1,39	1,00	18,41 ± 6,27	18,61 ± 6,27	1,00	6,08 ± 1,86	6,03 ± 1,86	1,00
Картофель Potatoes	6,51 ± 1,39	6,35 ± 1,39	0,505	19,15 ± 6,27	17,92 ± 6,27	0,007	6,07 ± 1,86	5,99 ± 1,86	1,00
Рис Rice	6,33 ± 1,39	6,37 ± 1,39	1,00	18,22 ± 6,27	18,68 ± 6,27	1,00	5,91 ± 1,86	6,06 ± 1,86	1,00
Крупы Grain	6,37 ± 1,35	6,49 ± 1,37	0,891	18,23 ± 6,25	18,57 ± 6,30	1,00	6,03 ± 1,88	6,09 ± 1,90	1,00
Сладости Sweets	6,43 ± 1,39	6,45 ± 1,39	1,00	18,97 ± 6,27	18,32 ± 6,27	0,501	5,93 ± 1,86	6,10 ± 1,86	0,865
Сахар Sugar	6,45 ± 1,39	6,29 ± 1,39	0,271	19,13 ± 6,27	17,50 ± 6,27	<0,001	6,17 ± 1,86	5,86 ± 1,86	0,041
Белый хлеб White bread	6,55 ± 1,39	6,35 ± 1,39	0,093	18,20 ± 6,50	18,27 ± 6,27	0,098	6,15 ± 1,86	6,01 ± 1,86	1,00
Черный хлеб Rye bread	6,34 ± 1,39	6,51 ± 1,39	0,224	18,45 ± 6,27	18,51 ± 6,27	1,00	5,97 ± 1,86	6,08 ± 1,86	1,00
Мясные продукты Meat products	6,33 ± 1,39	6,48 ± 1,39	0,501	18,04 ± 6,27	19,29 ± 6,27	0,007	5,98 ± 1,86	6,11 ± 1,86	1,00
Рыбные продукты Fish products	6,32 ± 1,39	6,49 ± 1,39	0,249	18,54 ± 6,27	18,33 ± 6,27	1,00	6,03 ± 1,86	6,09 ± 1,86	1,00
Молочные продукты Dairy products	6,33 ± 1,39	6,41 ± 1,39	1,00	18,26 ± 6,27	18,73 ± 6,27	1,00	5,90 ± 1,86	6,18 ± 1,86	0,080
Молоко Milk	6,46 ± 1,39	6,32 ± 1,39	0,596	18,88 ± 6,27	18,36 ± 6,27	1,00	6,03 ± 1,86	5,96 ± 1,86	1,00
Жиры Fats	6,43 ± 1,39	6,31 ± 1,39	0,889	18,85 ± 6,27	18,35 ± 6,27	1,00	6,16 ± 1,86	5,82 ± 1,86	0,015

Таблица 3

Table 3

Оценки тестов когнитивной функции у женщин в минимальном и максимальном квартилях (%) потребления продуктов от энергоценности питания и потребления витаминов при стандартизации по возрасту, индексу массы тела и уровню образования, $M \pm SD$

Estimates of CF in women in the minimum and maximum quartiles (%) of consumption from the energy value of food with standardization by age, BMI and level of education, $M \pm SD$

Показатель Parameter	Тест 1 Test 1			Тест 2 Test 2			Тест 3 Test 3		
	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>	квартиль 1 Quartile 1	квартиль 4 Quartile 4	<i>p</i>
Фрукты Fruit	6,59 ± 1,51	6,99 ± 1,26	<0,001	16,92 ± 6,03	18,97 ± 5,78	<0,001	6,39 ± 2,01	6,96 ± 1,76	<0,001
Овощи Vegetables	6,65 ± 1,51	6,95 ± 1,26	<0,001	16,86 ± 6,03	18,78 ± 5,78	<0,001	6,50 ± 2,01	6,92 ± 2,01	0,001
Капуста Cabbage	6,58 ± 1,26	6,90 ± 1,26	<0,001	16,85 ± 5,78	18,50 ± 5,78	<0,001	6,47 ± 2,01	6,81 ± 2,01	0,014
Зерновые Cereal	6,76 ± 1,26	6,88 ± 1,51	1,00	17,83 ± 5,78	18,57 ± 5,78	0,132	6,53 ± 1,76	6,83 ± 2,01	0,034
Картофель Potatoes	6,84 ± 1,26	6,69 ± 1,26	0,276	18,24 ± 5,78	17,64 ± 6,03	0,426	6,76 ± 1,76	6,62 ± 2,01	1,00
Рис Rice	6,66 ± 1,51	6,88 ± 1,26	0,020	17,51 ± 6,03	18,82 ± 6,78	<0,001	6,43 ± 2,01	6,88 ± 1,76	<0,001
Крупы Grain	6,70 ± 1,33	6,82 ± 1,36	0,698	17,86 ± 5,85	17,97 ± 5,90	1,00	6,53 ± 1,90	6,69 ± 1,91	0,769
Сладости Sweets	6,85 ± 1,26	6,71 ± 1,26	0,390	18,35 ± 5,78	17,55 ± 5,78	0,097	6,66 ± 2,01	6,60 ± 1,76	1,00
Сахар Sugar	6,85 ± 1,26	6,72 ± 1,51	0,567	18,58 ± 5,78	17,58 ± 6,06	0,016	6,82 ± 1,76	6,43 ± 2,01	0,002
Белый хлеб White bread	7,01 ± 1,26	6,73 ± 1,51	0,001	18,67 ± 5,78	17,73 ± 6,03	0,029	6,85 ± 1,76	6,56 ± 2,01	0,049
Черный хлеб Rye bread	6,78 ± 1,51	6,83 ± 1,26	1,00	18,02 ± 6,03	18,31 ± 5,78	1,00	6,63 ± 2,01	6,66 ± 1,76	1,00
Мясные продукты Meat products	6,64 ± 1,26	6,94 ± 1,26	0,001	17,73 ± 5,78	18,26 ± 5,78	0,668	6,53 ± 2,01	6,86 ± 2,01	0,015
Рыбные продукты Fish products	6,71 ± 1,26	6,96 ± 1,26	0,005	17,27 ± 5,78	18,66 ± 5,78	<0,001	6,49 ± 2,01	6,86 ± 1,76	0,004
Молочные продукты Dairy products	6,65 ± 1,51	6,91 ± 1,26	0,004	17,70 ± 6,06	18,26 ± 5,78	0,549	6,46 ± 2,01	6,84 ± 1,76	0,003
Молоко Milk	6,78 ± 1,26	6,76 ± 1,26	1,00	18,20 ± 5,78	17,76 ± 5,78	1,00	6,75 ± 1,76	6,54 ± 2,01	0,274
Жиры Fats	6,96 ± 1,26	6,67 ± 1,51	0,001	18,14 ± 5,78	17,61 ± 6,28	0,735	6,87 ± 1,76	6,41 ± 2,01	<0,001

В то же время нами установлено, что потребление ряда продуктов связано со снижением оценок КФ. Так, оценки КФ у мужчин и женщин по тестам 2 и 3 были значимо ниже в квартиле максимального потребления сахара (рафинада) по сравнению с контролем. Кроме того, у женщин, в отличие от мужчин, оценки КФ были значимо ниже по всем тестам в максимальном квартиле потребления белого хлеба по сравнению с минимальным. Потребление жиров у мужчин и женщин было связано со снижением КФ: у женщин по тестам 1 и 3, у мужчин только по тесту

3. У мужчин в максимальном квартиле потребления картофеля были значимо ниже оценки КФ по тесту 2. По другим продуктам и продуктовым наборам (сладости, черный хлеб, крупы, молоко) как у мужчин, так и у женщин значимой связи с оценками КФ не установлено (см. табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что питание населения в возрасте 45–69 лет с высоким потреблением фруктов, овощей, мясных продуктов, рыбы, молочных продуктов (но

не молока) и низким потреблением сахара, жиров и белого хлеба может служить определенным фактором в профилактике снижения КФ. Наши данные совпадают с результатами исследований в других странах. Так, в работе М. Loef, Н. Walach (2012) при анализе девяти когортных исследований, в которые были включены 44 004 участника, показана значимая связь повышенного потребления овощей со снижением показателей когнитивного спада. Но при этом отсутствовала связь потребления фруктов с когнитивными функциями [24]. Отмечено, что повышенное потребление земляных орехов, капусты и овощей (корнеплодов) вызывало замедление снижения КФ (когнитивного обеднения) в популяции людей среднего возраста ($n = 2\,613$, возраст 43–70 лет) [13]. В 10-летнем проспективном исследовании населения Китая ($n = 4\,847$, возраст >55 лет) было показано, что диета, богатая белками, была значимо связана с более высокими оценками КФ, диета, богатая крахмалом, – со снижением оценок КФ, а традиционная китайская диета значимой связи с КФ не имела [25]. В отличие от нашей работы, в обзоре опубликованных результатов по связи потребления молока и молочных продуктов не отмечено наличия значимой ассоциации с КФ у пожилых людей [26]. Все эти данные популяционных исследований свидетельствуют о наличии определенной связи питания с КФ населения среднего и старшего возраста. Возможно, определенную роль играют региональные и национальные особенности диеты. Так, если соблюдение традиционной средиземноморской диеты было связано с улучшением КФ населения южных европейских стран, то у жителей Северной Европы такой позитивный эффект отсутствовал [27]. Исходя из этого, была предложена здоровая диета для жителей Северной Европы, которая была значимо связана с улучшением КФ (обследовано 2 223 жителя Швеции в возрасте старше 60 лет) [28].

Ранее было показано, что фактическое питание населения г. Новосибирска (45–69 лет) не является сбалансированным, отмечается недостаточный уровень потребления фруктов и овощей [29]. Следует отметить, что в нашей работе высокий уровень фруктов и овощей в питании был значимо связан с более высокими оценками КФ, а уровень потребления фруктов и овощей у обоих полов в максимальных квартилях (303 г/день и 382,6 г/день соответственно) вполне соответствует Рекомендациям по нормам потребления пищевых продуктов Минздрава РФ ([https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Normi_pitania_Minzdrav_190816_%E2%84%96_614%20\(1\).pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Normi_pitania_Minzdrav_190816_%E2%84%96_614%20(1).pdf)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали наличие связи питания с когнитивной функцией населения г. Новосибирска. Они могут быть полезными для профилактики снижения КФ населения и разработки рекомендаций по улучшению фактического питания путем приближения к диетам, полезное действие которых описано в научной литературе. При этом следует отметить, что определенного понимания, с какими механизмами связано влияние диетологических факторов на КФ, к настоящему времени нет, и необходимо продолжение изучения данной проблемы, расширяя круг диетологических факторов и включая их в клинические исследования [30].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., Sadana R., Pot A.M., Michel J.P., Lloyd-Sherlock P., Epping-Jordan J.E., Gmeeg P., Mahanani W.R., Thiyagarajan J.A., Chatterji S. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2145–2154. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
2. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K.P., Ferrie J.E., Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: 7622. DOI: 10.1136/bmj.d7622.
3. Deary I.J., Corley J., Gow A.J., Harris S.E., Houlihan L.M., Marioni R.E., Penke L., Rafnsson S.B., Starr J.M. Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*. 2009; 92: 135–152. DOI: 10.1093/bmb/ldp033.
4. Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., Serra-Majem L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011; 14 (12A): 2274–2284. DOI: 10.1017/S1368980011002515.
5. Lourida I., Soni M., Thompson-Coon J., Purandare N., Lang I.A., Ukoumunne O.C., Llewellyn D.J. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013; 24 (4): 479–489. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3182944410.
6. Psaltopoulou T., Kyrozis A., Stathopoulos P., Trichopoulos D., Vassilopoulos D., Trichopoulou A. Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr*. 2008; 11 (10): 1054–1062. DOI: 10.1017/S1368980007001607.
7. Petersson S.D., Phlipppo E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*. 2016; 7 (5): 889–904. DOI: 10.3945/an.116.012138.
8. Hardman R.J., Kennedy G., Macpherson H., Scholey A.B., Pipingas A. Adherence to a Mediterranean-Style diet and

- effects on cognition in adults: a qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective Trials. *Frontiers in Nutrition*. 2016; 3: 22. DOI: 10.3389/fnut.2016.00022.
9. Knight A., Bryan J., Murphy K. Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in Western countries? New insights and future directions. *Ageing Research Reviews*. 2016; 25: 85–101. DOI: 10.1016/j.arr.2015.10.005.
10. Nowson C.A., Service C., Appleton J., Grieger J.A. The impact of dietary factors on indices of chronic diseases in older people: a systematic review. *J. Nutr. Health Aging*. 2018; 22 (2): 282–296. DOI: 10.1007/s12603-017-0920-5.
11. Быков А.Т., Малайренко Т.Н. Роль нутриентов в профилактике и коррекции нарушений когнитивных функций при старении. *Военная медицина*. 2016; 3 (40): 105–115. [Bykov A.T., Malyarenko T.N. Nutrients for prevention and correction of cognitive functions' impairments in human ageing. *Military Medicine*. 2016; 3 (40): 105–115 (in Russ.)].
12. Berendsen A.A., Kang J.H., van de Rest O., Feskens E.J.M., de Groot L.C., Grodstein F. The dietary approaches to stop hypertension diet, cognitive function, and cognitive decline in american older women. *J. Am. Med. Directors Association*. 2017; 18 (5): 427–432. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.11.026.
13. Nooyens A.C., Bueno-de-Mesquita H.B., van Boxtel M.P., van Gelder B.M., Verhagen H., Verschuren W.M. Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Br. J. Nutr.* 2011; 106 (5): 752–761. DOI: 10.1017/S0007114511001024.
14. Miller M.G., Thangthaeng N., Poulouse S.M., Shukitt-Hale B. Role of fruits, nuts, and vegetables in maintaining cognitive health. *Experimental Gerontology*. 2017; 94: 24–28. DOI: 10.1016/j.exger.2016.12.014.
15. Gehlich K.H., Beller J., Lange-Asschenfeldt B., Köcher W., Meinke M.C., Lademann J. Fruit and vegetable consumption is associated with improved mental and cognitive health in older adults from non-Western developing countries. *Public Health Nutrition*. 2019; 22 (4): 689–696. DOI: 10.1017/S1368980018002525.
16. Yuan C., Fondell E., Bhushan A., Ascherio A., Okereke O.I., Grodstein F., Willett W.C. Long-term intake of vegetables and fruits and subjective cognitive function in US men. *Neurology*. 2019; 92 (1): e63–75. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006684.
17. Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакowa А.В., Вережкин Е.Г., Holmes M., Bobak M., Малайтина С.К. Динамика когнитивных функций при старении и их связь с уровнем образования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 46–51. [Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Holmes M., Bobak M., Malyutina S.K. Dynamics of cognitive functions in ageing and their relationship to education level. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (4): 46–51 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-46-51.
18. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rational and design of the HAPIEE Study. *BMC Public Health*. 2006; 6: 255. DOI: 10.1186/1471-2458-6-255.
19. Brunner E., Stallone D., Juneja M., Bingham S., Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br. J. Nutr.* 2001; 86 (3): 405–414. DOI: 10.1079/bjn2001414
20. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Баева В.С. Феоктистова А.И., Пятницкая И.Н., Азизбекян Г.А., Пескова Е.В., Бормачева Е.А. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода. *Вопросы питания*. 1998; 67 (3): 8–13. [Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva V.S., Feoktistova A.I., Pyatnitskaya I.N., Azizbekyan G.A., Peskova E.V., Bormacheva E.A. Development of the method of research of actual nutrition according to the analysis of the frequency of food consumption: the creation of a questionnaire and an overall assessment of the reliability of the method. *Problems of Nutrition*. 1998; 67 (3): 8–13 (in Russ.)].
21. Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H., Shishkin S., Nikitin Y., Marmot M. Association between year of birth and cognitive function in Russia and Czech Republic: cross-sectional results of the HAPIEE Study. *Neuroepidemiology*. 2009; 33 (3): 231–239. DOI: 10.1159/000229777.
22. Olaya B. Bobak M., Haro J.M., Demakakos P. Trajectories of verbal episodic memory in middle-aged and older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J. Am. Geriatrics Society*. 2017; 65 (6): 1274–1281. DOI: 10.1111/jgs.14789.
23. Kritz-Silverstein D., Laughlin G.A., McEvoy L.K., Barrett-Connor E. Sex and age differences in the association of blood pressure and hypertension with cognitive function in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J. Prev. Alzheimers Disease*. 2017; 4 (3): 165–173. DOI: 10.14283/jpad.2017.6.
24. Loefer M., Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review of cohort studies. *J. Nutr. Health Aging*. 2012; 16 (7): 626–630.
25. Xu X., Parker D., Shi Z., Byles J., Hall J., Hickman L. Dietary pattern, hypertension and cognitive function in an older population: 10-year longitudinal Survey. *Front Public Health*. 2018; 6: 201. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00201.
26. Lee J., Fu Z., Chung M., Jang D.J., Lee H.J. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2018; 17 (1): 82. DOI: 10.1186/s12937-018-0387-1.

27. Safouris A., Tsigoulis G., Sergentanis T.N., Psaltopoulou T. Mediterranean diet and risk of dementia. *Curr. Alzheimer Res.* 2015; 12 (8): 736–744. DOI: 10.2174/1567205012666150710114430.
28. Shakersain B., Rizzuto D., Wang H.X., Faxén-Irving G., Prinelli F., Fratiglioni L., Xu W. The nordic prudent diet reduces risk of cognitive decline in the Swedish Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2018; 10 (2): e229. DOI: 10.3390/nu10020229.
29. Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Малютин С.К., Веревкин Е.Г., Рымар О.Д. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет.* 2015; 18 (4): 59–65. [Kuntsevich A.K., Mustafina S.V., Malyutina S.K., Verevkin E.G., Ryamar O.D. Population-based nutrition study on an urban population with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2015; 18 (4): 59–65 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM7174.
30. Dominguez L.J., Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Biomed.* 2018; 89 (2): 276–290. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7401.

Вклад авторов

Кунцевич А.К., Шишкин С.В. – разработка концепции и дизайна. Кунцевич А.К., Шишкин С.В., Веревкин Е.Г. – анализ и интерпретация данных, создание базы данных. Кунцевич А.К., Мустафина С.В. – написание текста рукописи. Рымар О.Д. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors contribution

Kuntsevich A.K., Shishkin S.V. – development of the concept and design. Kuntsevich A.K., Shishkin S.V., Verevkin E.G. – analysis and interpretation of data, creating a database. Kuntsevich A.K., Mustafina S.V. – writing the text of the manuscript. Ryamar O.D. – final approval for manuscript publication.

Сведения об авторах

Кунцевич Александр Константинович, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-2192-1706.

Шишкин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Веревкин Евгений Георгиевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Мустафина Светлана Владимировна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-4716-876X.

Рымар Оксана Дмитриевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-4095-0169.

(✉) Кунцевич Александр Константинович, e-mail: akkun2006@rambler.ru.

Поступила в редакцию 08.05.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Kuntsevich Aleksander K., PhD, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2192-1706.

Shishkin Sergei V., PhD, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

Verevkin Evgeny G., PhD, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Federal Research Center for Basic and Translational Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

Mustafina Svetlana V., DM, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4716-876X.

Ryamar Oksana D., DM, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4095-0169.

(✉) Kuntsevich Aleksander K., e-mail: akkun2006@rambler.ru.

Received 08.05.2019
Accepted 12.09.2019

Психическое здоровье детей-инвалидов: превентивный аспект

Куприянова И.Е., Дашиева Б.А., Карауш И.С.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Цель – комплексный анализ данных (клинических, социально-психологических и этнокультурных характеристик) психического здоровья детей-инвалидов, полученных за период 2009–2017 гг., для определения приоритетных направлений превенции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 204 человека, в том числе дети-инвалиды, учащиеся коррекционных школ 7–18 лет ($n = 834$); родители детей-инвалидов ($n = 772$); педагоги, работающие в различных системах образования ($n = 217$); участники опроса по выявлению отношения к детям-инвалидам (школьники, студенты, взрослые лица, $n = 381$).

Применялись клинический, психологический, статистический методы исследования. Использовались шкалы на выявление у детей депрессии (CDI), тревожности (CMAS), опросники PedsQL, копинг-стратегий (Е. Heim) и адаптированные опросники суицидального риска и алекситимии. Для родителей использовались опросники качества жизни, шкалы тревоги Гамильтона, HADS, в группах учащихся, студентов и взрослых – опросник на выявление отношения к детям-инвалидам

Результаты. Выявлена высокая распространенность психических расстройств у детей-инвалидов (62,7–95,2%), определены уровни тревоги, суицидального риска, алекситимии. Семьи детей характеризовались нарушенной структурой (50%), патологическими типами воспитания (71,5%), низким материальным уровнем (60%), снижением профессионального уровня родителей и безработицей (13%), наличием проблем с употреблением алкоголя (17,6%), рентными установками и низкой удовлетворенностью психологическими критериями качества жизни в сочетании с низким уровнем тревоги. У педагогов определены уровни тревоги и депрессии, признаки синдрома эмоционального выгорания, описаны особенности их взаимодействия с детьми в рамках учебного процесса. Изучено отношение разных социальных групп к детям с дефектом. Сформулированы методологические условия проведения исследований и организации медико-психологической помощи.

Заключение. Направления превенции психических нарушений у детей-инвалидов включают выявление ранних признаков тревоги, депрессии, суицидального риска, оценку качества жизни и функционирования. Это обеспечивается адекватным подбором и разработкой методик исследований, психосоциальным характером реабилитации с привлечением значимых лиц, повышением в обществе терпимого отношения к «особым» детям.

Ключевые слова: психическое здоровье, дети-инвалиды, родители, тревога, депрессия, качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Участники исследования (учащиеся старше 14 лет, их родители) подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте психического здоровья, Томский НИМЦ (протоколы № 46 от 02.11.2009, № 48 от 26.03.2012, № 54 от 06.11.2012).

Для цитирования: Куприянова И.Е., Дашиева Б.А., Карауш И.С. Психическое здоровье детей-инвалидов: превентивный аспект. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 72–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-72-84>.

УДК 616.89:613.86]-053.2-056.24

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-72-84>

Mental health of disabled children: a preventive aspect

Kupriyanova I.E., Dashieva B.A., Karaush I.S.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC)
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim is to identify the priority directions for preventing mental disorders in disabled children following a comprehensive analysis of clinical, social, psychological, ethnic and cultural characteristics over 2009–2017.

Materials and methods. 2,204 people were included in the study: disabled children, students of remedial schools aged 7–18 years old ($n = 834$); parents of disabled children ($n = 772$); teachers working in various educational facilities ($n = 217$); respondents of the survey identifying people's attitude towards children with disabilities (schoolchildren, students, adults, $n = 381$).

Clinical, psychological and statistical methods were used in the study. To identify depression and anxiety in children, Children's Depression Inventory (CDI), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), PedsQL inventory, survey on coping strategies (E. Heim) and adapted questionnaires for suicidal risk and alexithymia were used. For adult participants, the Quality of Life Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and a questionnaire identifying the attitude towards children with disabilities were applied.

Results. A high prevalence of mental disorders in children with disabilities (62.7–95.2%) was identified, and the levels of anxiety, suicidal risk, alexithymia were determined. Children's families were characterized by impaired structure (50%), parenting styles resulting in pathologies (71.5%), low income level (60%), low qualifications of parents and unemployment (13%), alcohol abuse (17.6%), victimized attitudes and low satisfaction with the psychological criteria of quality of life, combined with low level of anxiety.

For teachers, the levels of anxiety and depression and signs of burnout were revealed, and the features of their interaction with disabled children in the educational process were described. The attitude of different social groups to children with disabilities was studied. The methodological conditions for carrying out research and organizing medical and psychological care were formulated.

Conclusion. Prevention of mental disorders in disabled children includes identification of early signs of anxiety, depression, suicidal risk and assessment of the quality of life and work. This is ensured by a reasonable choice of research methods, psychosocial rehabilitation with involvement of beloved people, and increase in the tolerance level towards children with disabilities in the society.

Key words: mental health, disabled children, parents, anxiety, depression, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there was no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All participants of the study (students over 14 years old and their parents) signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences (Protocols No. 46 of 02.11.2009, No. 48 of 26.03.2012, No. 54 of 06.11.2012).

For citation: Kupriyanova I.E., Dashieva B.A., Karaush I.S. Mental health of disabled children: a preventive aspect. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 72–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-72-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние психического здоровья детско-подросткового населения в России характеризуется стабильно высокими показателями заболеваемости, тенденцией к увеличению количества детей-инвалидов [1] и детей с ограниченными возможностями здоровья, распространенностью признаков школьной и социальной дезадаптации [2, 3], агрессивного, девиантного, суицидального и самоповреждающего поведения [4–8].

По данным литературы имеются взаимосвязи между психопатологическими эмоциональными и поведенческими проявлениями в детско-подростковом возрасте и развитием психической патологии во взрослом состоянии, в частности тревожными и депрессивными расстройствами [9–11]. В силу этого при организации медико-психологической помощи детям и подросткам важным направлением становится превентивное, которое включает медико-психологическую составляющую и затрагивает все стороны жизни ребенка, возможности окружающей его социальной среды. Это положение находит отражение и на государственном уровне – в рамках реализации Национальной стратегии в интересах детей «Десятилетие детства» (ноябрь 2017).

На протяжении ряда лет (2009–2017) в Научно-исследовательском институте психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра в рамках единой методологии проводятся исследования психического здоровья детей и подростков различных категорий, в том числе детей-инвалидов, а также изучение особенностей их семейной среды. В настоящей статье представлены систематизация и

анализ фрагментов исследований, позволивших определить аспекты превентивного направления деятельности в отношении детей и подростков с инвалидизирующими заболеваниями.

Цель – комплексный анализ данных (клинических, социально-психологических и этнокультурных характеристик) психического здоровья детей-инвалидов для определения приоритетных направлений превенции психических расстройств и психологических нарушений.

Методологической основой исследования являлся принцип полидисциплинарной оценки диагноза, представленный в концепции функционального диагноза [12] и Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [13, 14]. Это позволяет избегать центрированности на нозологии, учитывать многообразие психологических, социальных, микро- и макросредовых факторов [15] и планировать реабилитационные мероприятия с опорой на ресурсные, сохраненные составляющие здоровья и функционирования [16, 17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Участники исследования (учащиеся старше 14 лет, их родители) подписывали информированное согласие. Систематизированы и проанализированы данные, полученные по трем исследовательским группам ($n = 1\,987$), которые представлены в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Исследовательские группы Studied groups		
Группа Group	Характеристика группы Group description	Количество Number
Дети-инвалиды Disabled children	Учащиеся коррекционных школ в возрасте 7–17 лет (из них 350 подростков-инвалидов русской и бурятской национальности, в т. ч. с опорно-двигательными нарушениями (с детским церебральным параличом) – 92 чел. (г. Улан-Удэ, Республика Бурятия); с сенсорными нарушениями – 368 чел. (г. Томск); с умственной отсталостью – 116 чел. (г. Томск)) Students of remedial schools aged 7–17 years old (of them, 350 are Russian and Buryat disabled adolescents, including 92 people with cerebral palsy (Ulan-Ude, the Republic of Buryatia); 368 people with sensory disorders (Tomsk), and 116 people with mental retardation (Tomsk))	834
Родители Parents	Родители учащихся детей-инвалидов, в том числе 240 отцов (средний возраст $41,7 \pm 5,0$ лет) и 532 матери (средний возраст $40,1 \pm 5,4$ лет) Parents of disabled students, including 240 fathers (average age is 41.7 ± 5.0 years old) and 532 mothers (average age is 40.1 ± 5.4 years old)	772

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	Характеристика группы Group description	Количество Number
Респонденты (представители различных соци- альных групп) Respondents from different social groups	Лица, принявшие участие в опросе на выявление отношения к детям-инвалидам (111 школьников 12–17 лет, 137 студентов средних и высших учебных заведений г. Томска 18–25 лет, 133 респондента взрослого возраста, средний возраст $33,5 \pm 7$ лет) Respondents who took part in the survey on identifying the attitude to disabled children (111 schoolchildren aged 12–17 years old, 137 students of secondary and higher education facilities of Tomsk aged 18–25, 133 adults, average age is $33,5 \pm 7$ years old)	381
Всего Total		1 987

Анализ биологических факторов риска возникновения основного дефекта и сопутствующей психической патологии выявил весомый вклад патологии беременности и родов независимо от вида основного заболевания (табл. 2). Семейная отягощенность по основному заболеванию чаще

выявлялась у детей с сенсорными нарушениями в сравнении с группой с детским церебральным параличом (ДЦП), получены значимые различия при сравнении с группой детей с умственной отсталостью (УО) ($p = 0,0272$; $\chi^2 = 4,88$; d.f. = 1).

Таблица 2
Table 2

Биологические факторы риска возникновения основного дефекта и сопутствующей психической патологии, n (%) Biological risk factors for emergence of the primary disability and concomitant mental pathology, n (%)				
Показатель Parameter	Дети с детским церебральным параличом, $n = 92$ Children with cerebral palsy, $n = 92$	Дети с нарушениями слуха и зрения, $n = 368$ Children with visual and hearing impairments, $n = 368$	Дети с умственной отсталостью, $n = 116$ Children with mental retardation, $n = 116$	Всего, $n = 576$ Total, $n = 576$
Патология I половины беременности Pathology in the I half of pregnancy	46 (50)	210 (57)	88 (76,2)	344 (59,7)
Патология II половины беременности Pathology in the II half of pregnancy	86 (93,5)	301 (81,8)	102 (87,9)	489 (84,9)
Патология родов Birth defects	79 (85,9)	274 (74,5)	101 (87,1)	454 (78,8)
Перенесенные в раннем возрасте травмы, инфекции, интоксикации Traumas, infections and intoxication in early childhood	28 (30,4)	221 (60,3)*	49 (42,6)	298 (51,7)
Наследственная отягощенность по основному заболеванию Hereditary burden of the primary disease	9 (9,8)	59 (16)**	8 (6,9)	76 (13,2)

* сравнение группы детей с нарушениями слуха и зрения и детей с детским церебральным параличом ($p = 0,0030$, $\chi^2 = 8,81$, d.f. = 1); ** сравнение группы детей с нарушениями слуха и зрения и детей с умственной отсталостью ($p = 0,0272$, $\chi^2 = 4,88$, d.f. = 1).

* comparison of the group of children with visual and hearing impairments and the one with children with cerebral palsy ($p = 0.0030$, $\chi^2 = 8.81$, d.f. = 1); ** comparison of the group of children with visual and hearing impairments and the one with children with mental retardation ($p = 0.0272$, $\chi^2 = 4.88$, d.f. = 1).

В среднем на одного ребенка с инвалидизирующим заболеванием приходится три биологических фактора, оказывающих влияние на формирование и течение как основного заболевания, так и сопутствующей психической патологии.

В исследовании применялись клинический и психологический методы. Использовались шка-

ла депрессии для детей М. Ковак CDI (Child Depression Inventory), шкала явной тревожности для детей CMAS (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale), опросник качества жизни PedsQL 4.0 Generic Core Scales, Modules, опросник этнофункциональных рассогласований [18], опросник копинг-стратегий Е. Heim (1988)

в модификации И.Я. Стояновой. Для выявления риска развития суицидального поведения и алекситимических черт с учетом специфики исследовательской выборки были разработаны адаптированные опросники [19, 20]. При исследовании родителей детей-инвалидов использованы опросник качества жизни [21] и шкала тревоги Гамильтона. Для выявления отношения к детям-инвалидам нами были разработаны специальные опросники для разных социально-демографических групп.

Результаты исследования обрабатывались с помощью программы Statistica v.8.0. Для большинства данных распределение признаков было признано отличным от нормального (по критерию Колмогорова – Смирнова). Сравнение количественных признаков проводили по критерию

Манна – Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера. При уровне значимости $p < 0,05$ проводилось попарное сравнение групп с использованием поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по уровню психического здоровья не выявило значимых различий в группах детей с различной инвалидизирующей патологией (табл. 3). Подавляющее большинство (более 70%), имели те или иные психические расстройства. При этом сочетанная психиатрическая патология отмечена у 33,7% детей с ДЦП, у 38,2% – с нарушениями слуха, у 20,3% – с нарушениями зрения, у 77,6% – с умственной отсталостью.

Таблица 3
Table 3

Распределение детей с инвалидизирующей патологией по уровню психического здоровья, <i>n</i> (%)				
Classification of disabled children by the state of mental health, <i>n</i> (%)				
Показатель Parameter	Дети с детским церебральным параличом, <i>n</i> = 92 Children with cerebral palsy, <i>n</i> = 92	Дети с нарушениями слуха и зрения, <i>n</i> = 368 Children with visual and hearing impairments, <i>n</i> = 368	Дети с умственной отсталостью, <i>n</i> = 116 Children with mental retardation, <i>n</i> = 116	Всего, <i>n</i> = 576 Total, <i>n</i> = 576
Без психических расстройств Without mental disorders	26 (28,7)	77 (20,9)	26 (22,4)	129 (22,4)
Психические расстройства With mental disorders	66 (71,3)	291 (79)	90 (77,6)	447 (77,6)
Всего Total	92 (100)	368 (100)	116 (100)	576 (100)

Примечание. Внутри группы детей с сенсорными нарушениями у детей с нарушениями слуха психические расстройства выявлены у 95,2%, у детей с нарушениями зрения – у 62,7%.

Note. In the group of children with sensory disorders: mental disorders were detected in 95.2% of children with hearing impairments and in 62.7% of children with visual impairments.

Структура психических расстройств представлена в табл. 4. В целом по группе детей с инвалидизирующими заболеваниями чаще выявля-

лись расстройства развития речи (F80) – 56,8%, расстройства психологического развития (F83) – 31,4% и умственная отсталость (F70) – 28%.

Таблица 4
Table 4

Структура психических расстройств у детей с инвалидизирующей патологией, <i>n</i> (%)				
Profile of mental disorders in children with disabilities, <i>n</i> (%)				
Показатель	Дети с детским церебральным параличом, <i>n</i> = 92 Children with cerebral palsy, <i>n</i> = 92	Дети с нарушениями слуха и зрения, <i>n</i> = 368 Children with visual and hearing impairments, <i>n</i> = 368	Дети с умственной отсталостью, <i>n</i> = 116 Children with mental retardation, <i>n</i> = 116	Всего, <i>n</i> = 576 Total, <i>n</i> = 576
Умственная отсталость (F70–79) Mental retardation (F70–79)	–	46 (12,5)	116 (100)	162 (28,1)
Смешанные специфические расстройства развития (F83) Mixed specific developmental disabilities (F83)	25 (27,7)	156 (42,4)	–	181 (31,4)

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель	Дети с детским церебральным параличом, $n = 92$ Children with cerebral palsy, $n = 92$	Дети с нарушениями слуха и зрения, $n = 368$ Children with visual and hearing impairments, $n = 368$	Дети с умственной отсталостью, $n = 116$ Children with mental retardation, $n = 116$	Всего, $n = 576$ Total, $n = 576$
Специфические расстройства развития речи (F80) Specific developmental disabilities (F80)	64 (69,6)	213 (58)	50 (43,1)	327 (56,8)
Общие расстройства развития (F84.0) General developmental disorders (F84.0)	1 (1,1)	—	—	1 (0,17)
Психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга (F06) Mental disabilities following a damage to or dysfunction of the brain (F06)	3 (3,3)*	49 (13,3)*	41 (35,3)	93 (16,1)
Невротические расстройства (F4) Neurotic disorders (F4)	2 (2,2)	20 (5,4)	36 (31,0)	58 (10,1)
Эмоциональные расстройства и расстройства поведения с началом в детском возрасте (F9) Emotional and behavioral disorders with onset in childhood (F9)	4 (4,4)***2	28 (7,6%)***1	55 (47,4)***1, 2	87 (15,1)
Аффективные расстройства (F3) Affective disorders (F3)	3 (3,3)	3 (0,8)	—	6 (1,0)

* $p = 0,0123$; $\chi^2 = 6,26$; d.f. = 1; ***1 $p < 0,00001$; $\chi^2 = 28$; d.f. = 1; ***2 $p < 0,00001$; $\chi^2 = 60$; d.f. = 1.* $p = 0,0123$; $\chi^2 = 6,26$; d.f. = 1; ***1 $p < 0,00001$; $\chi^2 = 28$; d.f. = 1; ***2 $p < 0,00001$; $\chi^2 = 60$; d.f. = 1.

Органические расстройства значимо чаще выявляются у учащихся с сенсорными расстройствами (табл. 4) в сравнении с группой учащихся с ДЦП, поведенческие расстройства – у учащихся с УО в сравнении с учениками, имеющими ДЦП и сенсорные расстройства.

Особенности психической патологии при высокой ее распространенности обусловлены тесной патогенетической взаимосвязью с основным дефектом, оказывающим существенное влияние на развитие эмоционально-волевой и когнитивной сферы детей с инвалидизирующими заболеваниями.

Когнитивные функции и их динамика в процессе развития у детей и подростков данной категории неоднократно исследовались с целью определения их социального статуса «ребенок-инвалид» и образовательных потребностей, тогда как изучению эмоциональных и психологических характеристик уделяется значительно меньше внимания. Именно эти характеристики стали объектом исследования психологического профиля у детей с инвалидизирующей патологией. Данные по уровню тревоги, алекситимии, суицидального риска у детей исследуемых групп представлены в табл. 5.

Таблица 5
Table 5

Психологические характеристики групп детей с инвалидизирующей патологией Psychological characteristics of children with a disability	
Показатель Parameter	Характеристика Description
Дети с детским церебральным параличом, $n = 92$ Children with cerebral palsy, $n = 92$	
Тревога Anxiety	Высокий уровень личностной (14,4%) и ситуативной (20%) тревоги, повышенный уровень – у 64,8 и 53,6% соответственно High level of personal (14.4%) and situational (20%) anxiety, elevated level - in 64.8% and 53.6%, respectively.
Депрессия Depression	Критический уровень суммарного показателя при более высоких значениях у бурят ($p \leq 0,01$). У девочек-буряток выявлены значимо более высокие показатели по шкалам «негативное настроение» и «неэффективность» ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$ соответственно) в сравнении с мальчиками Critical level of the total value with higher values among Buryat children ($p \leq 0.01$). Buryat girls showed significantly higher numbers on “bad mood” and “inefficiency” scales ($p \leq 0.05$; $p \leq 0.01$, respectively), as opposed to boys

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Показатель Parameter	Характеристика Description
Копинг-стратегии Coping strategies	Преобладание неадаптивных стратегий совладания в обеих этнических группах, учащиеся бурятской национальности на уровне тенденции чаще ($p = 0,064$) используют адаптивную стратегию «альтруизм» (более выражен у девочек, $p \leq 0,05$), русские – относительно адаптивную стратегию «эмоциональная разгрузка» ($p = 0,052$) Prevalence of non-adaptive coping strategies in both ethnic groups. Buryat students more often ($p = 0.064$) used the adaptive strategy of “altruism” (more pronounced in girls, $p \leq 0.05$), while Russian students used the relatively adaptive strategy of “emotional release” ($p = 0.052$)
Суицидальный риск Suicidal risk	В структуре суицидального риска в группе бурят на уровне тенденции чаще ($p = 0,057$) наблюдается признак «наличие суицидальных мыслей», а в группе русских подростков – антисуицидальный фактор «возможность с кем-либо разделить свои беды» ($p = 0,052$) In the suicidal risk profile, in the group of Buryat students, “the presence of suicidal thoughts” was often ($p = 0.057$) observed, while in the group of Russian teenagers - the anti-suicidal factor “the ability to share your troubles with someone” was prevalent ($p = 0.052$)
Этнофункциональные рассогласования Ethnic and functional differences	У бурят преобладают феномены содержательного рассогласования стадий этнофункционального архегенеза, у русских преимущественно нарушена временная структура этого процесса. Для бурят этнокультуральная рассогласованность проявляется на уровне организации жизнедеятельности ребенка, чем на уровне организации жизни семьи и ее интеграции в сообществе. В русской группе семей таких различий не обнаружено In Buryat students, content-related differences in the stages of ethnic and functional archeogenesis prevailed, while in Russian students, time-related structure of the process was impaired. For Buryats, ethnic and cultural differences manifested themselves in organization of a child's life, rather than in organization of a family life and integration in society. In the group of Russian respondents, no such differences were detected.
Нейропсихологический профиль Neuropsychological profile	В этнических группах выявлены значимые различия по частоте встречаемости лиц с правополушарным ($p \leq 0,003$) и смешанным профилем ($p \leq 0,02$), которые статистически значимо чаще отмечены в группе учащихся бурятской национальности In ethnic groups, statistically significant differences in the distribution of people with right hemisphere ($p \leq 0.003$) and mixed disorders ($p \leq 0.02$) were identified. They were statistically significantly more often observed in the group of Buryat students
Дети с нарушениями слуха и зрения, $n = 368$ Children with visual and hearing impairments, $n = 368$	
Тревога Anxiety	Повышенный и высокий уровень тревоги выявлен у 34%, значимо чаще ($p = 0,018$; $\chi^2 = 5,57$; d.f. = 1) – при нарушениях зрения в сравнении с группой с нарушениями слуха. В обеих группах для девочек характерен более высокий показатель уровня тревоги ($p = 0,000007$ (тест Манна – Уитни)) Elevated and high level of anxiety was detected in 34% of individuals, significantly more often ($p = 0.018$; $\chi^2 = 5.57$; d.f. = 1) – in the group with visual impairments, as opposed to the group with hearing disorders. In both groups, girls are characterized by a higher level of anxiety ($p = 0.000007$ by Mann – Whitney test)
Депрессия Depression	Повышенный и высокий уровень риска депрессии у учащихся с сенсорными нарушениями выявлен у 20,8 и 3,1% соответственно, без значимых различий между группами, значимо более часто – у девочек ($p = 0,007$) Increased and high risk of depression in students with sensory impairments was detected in 20.8% and 3.1%, respectively, without significant differences between the groups. Significantly more often it was observed in girls ($p = 0.007$)
Суицидальный риск Suicidal risk	Высокий уровень определен у 19,4% подростков; в сравнении с подростками с нарушениями слуха слабовидящие учащиеся чаще отмечали наличие суицидальных мыслей ($p = 0,0002$) и сниженного настроения ($p = 0,00001$) High level was determined in 19.4% of adolescents; as opposed to adolescents with hearing impairments, visually impaired students were more likely to report suicidal thoughts ($p = 0.0002$) and bad mood ($p = 0.00001$)
Алекситимия Alexithymia	Алекситимические характеристики определялись у 35% детей с сенсорными нарушениями, значимо чаще ($\chi^2 = 5,16$; d.f. = 1; $p = 0,023$) – у учащихся с нарушениями слуха (42,3%) Alexithymia features were determined in 35% of children with sensory impairments, significantly more often ($\chi^2 = 5.16$; d.f. = 1; $p = 0.023$) – in students with hearing disorders (42.3%)
Агрессия Aggression	Высокий уровень выявлен у 21% детей. Количество детей с признаками агрессии значимо выше в группах с умственной отсталостью ($p = 0,0007$), расстройствами психологического развития ($p = 0,0019$), органическими расстройствами ($p = 0,03$) и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью ($p = 0,00030$) в сравнении с группой без психических расстройств

Показатель Parameter	Характеристика Description
	High level of aggression was detected in 21% of children. The number of children with signs of aggression was significantly higher in the groups with mental retardation ($p = 0.0007$), disorders of psychological development ($p = 0.0019$), organic disorders ($p = 0.03$), and attention deficit hyperactivity disorder ($p = 0,00030$), in comparison with the group without mental disorders
Качество жизни Quality of life	Дети с нарушениями зрения наиболее низко оценивали эмоциональное и школьное функционирование, дети с нарушениями слуха – «когнитивные функции» и школьное функционирование. Значимые различия по критерию Манна – Уитни выявлены в оценке шкалы «когнитивные функции» ($p = 0,031$). Показатель «психосоциальное функционирование» имеет тенденцию к более низким значениям у учащихся с нарушениями зрения Children with visual impairments rated emotional and school functioning the lowest, while children with hearing impairments had “cognitive functions” and school functioning with the lowest score. Significant differences according to the Mann – Whitney test were identified in assessment on the “cognitive functions” scale ($p = 0.031$). The psychosocial functioning parameter tends to be lower in students with visual impairments
	Дети с умственной отсталостью, $n = 116$ Children with mental retardation, $n = 116$
Качество жизни Quality of life	При УО легкой и умеренной степени вне зависимости от наличия (отсутствия) сопутствующих психических расстройств ниже всего дети оценивают эмоциональное функционирование. При наличии психических расстройств дети оценивали качество жизни ниже. Более низкие показатели наблюдались при легкой степени УО в группе с психическими расстройствами по шкале «физическое функционирование». При умеренной степени УО более низкие показатели качества жизни выявлялись в группе с психическими расстройствами по шкалам «физическое функционирование» и «эмоциональное функционирование». Дети с легкой степенью УО выше оценивают свое качество жизни по сравнению с оценками родителей. Дети с умеренной степенью УО по некоторым позициям дают более низкие показатели оценки качества жизни по сравнению с родителями In patients with mild to moderate mental retardation (MR), regardless of the presence (absence) of concomitant mental disorders, children rated emotional functioning the lowest. In the presence of mental disorders, children rated the quality of life lower. Lower rates were also observed with a mild degree of MR in the group of students with mental disorders on the “physical functioning” scale. With moderate MR, lower quality of life values were detected in the group with mental disorders on “physical functioning” and “emotional functioning” scales. Children with mild MR rated their quality of life higher than their parents. In some parameters, children with moderate MR gave lower assessment of the quality of life compared to their parents
Графические особенности (проективные рисуночные тесты «Дом, Дерево, Человек», «Кактус», «Кинетический рисунок семьи») Graphic features (projective picture test “House, Tree, Human Figure”, “Cactus”, “Kinetic family drawing”)	Дети с умеренной УО чаще имели специфические нарушения при рисовании, характерные для органического поражения мозга. Наличие коморбидной психической патологии обусловило более высокую частоту графических отклонений. У детей с легкой степенью УО с психическими расстройствами – симптомокомплекс «враждебность» When drawing, children with moderate MR more often had specific dysfunctions characteristic of organic brain damage. The presence of concomitant mental pathology resulted in higher frequency of graphic deviations. In children with mild MR with mental disorders – “hostility” complex of symptoms was observed

Учитывая дефицит исследований по суицидальному риску у детей, имеющих статус «ребенок-инвалид», связанных в том числе и с отсутствием методологических и методических разработок, нами был апробирован инструмент, позволяющий выявлять и определять степень суицидального риска у детей и подростков изучаемой категории [18]. В табл. 6 представлены результаты по наиболее показательным вопросам в сравнении с учащимися общеобразовательных школ, участвующими в данном фрагменте исследования как контрольная группа. Результаты скрининга 129 подростков с сенсорны-

ми нарушениями показали средний уровень суицидального риска у 19,4%, высокий уровень – у 6,9%.

Помимо психологических характеристик эмоциональной сферы в группах детей и подростков с инвалидизирующими заболеваниями проводилась оценка качества жизни, отражающего субъективную оценку респондента своего функционирования в основных сферах жизнедеятельности. Также в этноспецифических группах оценивались степень выраженности этнофункциональных расхождений и особенности нейропсихологического профиля (см. табл. 5).

Таблица 6

Table 6

Частота положительных ответов по отдельным вопросам опросника суицидального риска у подростков с сенсорными нарушениями и группы сравнения, <i>n</i> (%) Frequency of positive answers to certain questions of the suicidal risk questionnaire in adolescents with sensory disorders and controls <i>n</i> (%)				
Наиболее показательные вопросы The most revealing questions	Подростки с нарушениями зрения, <i>n</i> = 64 Adolescents with visual impairments, <i>n</i> = 64	Подростки с нарушениями слуха, <i>n</i> = 65 Adolescents with hearing impairments, <i>n</i> = 65	Подростки из общеобразовательной школы, <i>n</i> = 60 Adolescents from a general secondary school, <i>n</i> = 60	Уровень значимости χ^2 при d.f. = 1 Significance of χ^2 at d.f. = 1
Посещали ли тебя когда-нибудь мысли о суициде? Have you ever had suicidal thoughts?	25 (39)*	7 (11)*	18 (30)	$p = 0,0002$ $\chi^2 = 3,84$
Бывает ли тебе так плохо, что хочется умереть? Do you feel so bad that you want to die?	35 (54)*	10 (15)*	23 (38)	$p < 0,0000$ $\chi^2 = 21,93$
Часто ли у тебя бывает плохое (сниженное, унылое) настроение? How often do you have low (depressive) mood?	43 (67)*	16 (24)*	32 (53,3)	$p = 0,0000$ $\chi^2 = 23,55$
Пытался ли ты когда-нибудь, хотя бы в шутку, убить себя? Have you ever tried to kill yourself, even for fun?	2 (3)*	—	17 (28,3)*	$p = 0,0001$ $\chi^2 = 15,17$

* группы, при сравнении которых выявлены значимые различия.

* compared groups with detected statistically significant differences.

В группе детей с умственной отсталостью оценивались особенности графических навыков в зависимости от степени основного заболевания и наличия коморбидных психических расстройств.

Резюмируя данные психологического обследования, можно сделать следующее заключение: психологический статус детей и подростков с инвалидизирующей патологией характеризуется высокими показателями тревожности, наличием маркеров суицидального риска, преобладанием неэффективных копинг-стратегий, алекситимическими проявлениями и неравномерными показателями качества жизни.

У подростков с ДЦП русской и бурятской национальности независимо от половых и этнических различий психологический статус характеризовался преобладанием в структуре тревоги личностного компонента, наличием более выраженных этнофункциональных расхождений в группе русских и преобладанием смешанного и левополушарного типа асимметрии в группе бурят. У детей и подростков с инвалидизирую-

щими заболеваниями слуха и зрения выявлены следующие психологические особенности: высокий уровень депрессии – у 3,1%, высокий уровень суицидального риска – у 6,9%, высокий уровень агрессии – у 21%. Повышенный и высокий уровень тревоги чаще выявлен у слабовидящих детей, алекситимия чаще отмечалась у детей с нарушениями слуха (42%). Агрессивное поведение чаще отмечалось у детей с сопутствующей психиатрической патологией.

При оценке качества жизни «проблемными» для слабовидящих детей являются эмоциональное и школьное функционирование, дети с нарушениями слуха низко оценивают когнитивные функции и школьное функционирование. У лиц с умственной отсталостью при оценке графических навыков обнаружены признаки конфликтной и враждебной ситуаций при достаточно высокой оценке атмосферы в семье как благоприятной. Интровертированность и стремление к домашней защите – наиболее часто встречающиеся симптомокомплексы у детей с психическими расстройствами при легкой и умеренной степени УО.

Нами также проводилось изучение представлений социальной среды ребенка (подростка). Наличие дефекта отражается на функционировании не только самого ребенка, но и всей семьи, обуславливая более низкую субъективную оценку психического здоровья родителями, более высокий уровень депрессии и тревоги [24, 25]. «Уникальный вклад в развитие детской тревожности» вносят стратегии избегания у отцов и низкий уровень рефлексии у матерей [26]. Выявлены следующие особенности функционирования семей детей-инвалидов: нарушенная структура семьи у 50% детей (неполная семья – 29,6%, семья с неродным родителем – 10,6% и опекуном – 5,4%); патология воспитания (71,5%); низкий материальный уровень (60%); безработица и вынужденное снижение уровня профессионализации в семьях детей-инвалидов (13,3%); наличие алкогольных проблем у 17,6% родителей; рентные установки. Качество жизни родителей детей с ограниченными возможностями здоровья характеризуется достаточной удовлетворенностью критериями физической и социальной («семья», «дети») сфер и низкой степенью удовлетворенности критериями психологической и социальной («работа») сфер. При этом низкая удовлетворенность психологическими критериями качества жизни не сопровождается усилением тревоги, уровень которой у большинства родителей определяется как низкий или средний.

Важной предпосылкой для разработки системных мер, направленных на преодоление сложившихся стереотипов, предубеждений и дискриминационных моделей оказания психиатрической помощи, является изучение общественного мнения, уточнение социально-психологических механизмов его формирования [27, 28]. С помощью специально разработанного опросника изучено отношение представителей трех социально-демографических групп (школьников, студентов, взрослых) к детям-инвалидам четырех категорий: дети с УО, дети с ДЦП, слепые и слабовидящие, глухие и слабослышащие. Проведен сравнительный анализ взаимодействия с ними в различных сферах и ситуациях.

Для изучаемых групп школьников, студентов и взрослых получены различные показатели, характеризующие отношения к детям с инвалидностью как терпимое, принимающее. Различия в ответах выделены в вопросах, не предполагающих и предполагающих личную вовлеченность в ситуацию взаимодействия с лицом, имеющим ограниченные возможности здоровья, более выраженные в ответах взрослых респондентов. Так,

несогласие обучаться со сверстником, имеющим проблемы в развитии, выразили 38,7% школьников, 15,3% студентов и 45,9% взрослых (в отношении их детей). Анализ ответов об отношении к совместному обучению в школах здоровых и детей с ограниченными возможностями здоровья показал значимые различия по группам взрослых и студентов, считающих, что обучение должно быть раздельным (41,2 и 17,5% соответственно, $\chi^2=10,20$; d.f. = 1; $p = 0,014$). Большинство школьников (92%) возражают, полностью или частично, против совместных занятий во внешкольной деятельности, тогда как среди взрослых – 66,2%, что можно объяснить приоритетностью для учащихся увлечений и хобби, а для взрослых – учебной деятельности их детей. В качестве участника волонтерского движения 76,6% взрослых и 82,5% студентов не готовы оказывать добровольную, даже временную, помощь.

При анализе избирательности в отношении групп детей-инвалидов респонденты несколько чаще отвергают детей с умственной отсталостью в ситуации совместной учебы (29,7% школьников, 14% студентов, 42,1% взрослых); детей с сенсорными дефектами – в ситуации совместных занятий в кружке или секции (64,8% школьников) и в ситуации волонтерства (46,7% студентов); детей с ДЦП – в ситуации совместных занятий в кружке или секции (60,3% школьников) и совместной учебы (27,9% школьников, 13,1% студентов, 28,6% взрослых).

Полученные ответы респондентов – нежелание совместно обучаться, заниматься внеурочной деятельностью, оказывать добровольную помощь – свидетельствуют о низкой терпимости представителей различных социально-демографических групп как по разным социальным ситуациям взаимодействия, так и по отношению к различным категориям детей-инвалидов. Повышение толерантности различных общественных групп к ребенку с дефектом и восполнение дефицита нравственного опыта взаимодействия с ним является одним из условий его успешной социализации, адаптации и повышения уровня качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования проблем психического здоровья детей с инвалидизирующей патологией находят отражение в большей степени в зарубежной медицинской литературе и в российских публикациях психолого-педагогического профиля. По мнению В.Ф. Шалимова, Г.П. Новиковой (2016), в настоящее время отмечается «...ослабление роли медицинского ведомства в сопровождении детей

с ограниченными возможностями здоровья...», при этом приоритет отдан системе образования [2]. В условиях коррекционного и широко внедряемого инклюзивного образования в рамках междисциплинарного взаимодействия специалистов возрастает необходимость профессиональной интеграции психиатров в процесс сопровождения детей-инвалидов с целью выявления психических нарушений на начальном этапе их возникновения и снижения влияния на социальное и личностное развитие.

Наше исследование психического здоровья детей и подростков с особенностями развития позволяет констатировать высокий уровень психических расстройств и психологических проблем (тревожность, суицидальный риск, алекситимические, субдепрессивные проявления, коммуникативные затруднения), снижение адаптационных возможностей и качества жизни. Изучение факторов риска в анамнезе детей с ограниченными возможностями здоровья выявило высокую частоту патологии беременности и родов у их матерей, а также – перенесенных в раннем возрасте травм и тяжело протекавших инфекций. Данные факторы риска являются модифицируемыми, в их отношении необходима организация превентивной и профилактической деятельности в работе с беременными женщинами и молодыми матерями. Такая деятельность в большей степени направлена на профилактику основного (инвалидизирующего) заболевания. В случае превентивной и профилактической работы с детьми-инвалидами вмешательства должны быть ориентированы не только на проявления непосредственно психической патологии, но и на разрешение затруднений, возникающих при взаимодействии такого ребенка (подростка) с его окружением (родителями, сверстниками, педагогами) по причине психологических особенностей, эмоционального реагирования и своеобразия поведенческих реакций. Профилактическая деятельность подобного рода невозможна без включения представителей микросоциального окружения.

Превентивный аспект нашего исследования обеспечивался следующими методологическими условиями: реализация в естественных условиях при интеграции врача-психиатра в межведомственное взаимодействие; адекватный подбор методик скрининговых исследований и их адаптация, разработка научно-обоснованных инструментов диагностики; ориентация помощи на конкретные изменения психического статуса и общего функционирования с опорой на принципы и критерии Международной классификации

функционирования (ISF-Y); психосоциальный характер реабилитации; вовлечение в процесс реабилитации значимых лиц, адаптация среды и адаптация средой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных оценки психического здоровья детей-инвалидов показал необходимость комплексного изучения клинических, социально-психологических и этнокультурных характеристик; подбора методик, адекватного возможностям исследуемой группы; оценки качества жизни и функционирования; обязательного привлечения представителей микроокружения. Все это позволит повысить эффективность реабилитации и, в конечном итоге, создаст условия для психосоциальной адаптации «особых» детей и подростков и их интеграции в социум. Приоритетными направлениями превенции психических расстройств и психологических нарушений у детей и подростков с инвалидизирующей патологией являются:

1. Определение влияния основного дефекта на психическую сферу детей и подростков с нарушенным развитием, фрустрирующих переживаний по его поводу, выявление ранних признаков тревоги, депрессии, суицидального риска, признаков эмоционального и школьного функционирования как наиболее проблемных сфер качества жизни.

2. Организация помощи (консультативно-психиатрической, психолого-педагогической, социально-психологической) на раннем этапе как самим детям, так и их социальному окружению.

3. Сопровождение семьи ребенка с проблемным развитием, выявление особенностей ее функционирования и коррекция негативного влияния факторов семейной среды, повышение культуры родительства.

4. Учет этнокультуральной специфики при оказании психологической помощи детям и подросткам с инвалидизирующими заболеваниями, обеспечение доступа к ресурсам и возможностям включающего сообщества с целью оптимизации уровня их психосоциальной адаптации.

5. Повышение толерантности разных общественных групп с целью преодоления стереотипов, предубеждений и стигматизации в отношении детей с проблемным развитием.

Таким образом, выделенные при анализе клинические, социально-психологические и этнокультурные показатели направления превенции психических расстройств у детей-инвалидов включают клиническое и социально-психологическое воздействие на ребенка и его микросоциальное окружение, а также деятельность, направлен-

ную на переориентирование отношения общества к лицам с инвалидизирующими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Макушкин Е.В., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Демчева Н.К. Основопологающие задачи и проблемы охраны психического здоровья детей в России. *Психиатрия*. 2015; (4): 5–11. [Makushkin Ye.V., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Demcheva N.K. Fundamental tasks and problems of children's mental health care in Russia. *Psychiatry*. 2015; (4): 5–11 (in Russ.)].
- Шалимов В.Ф., Новикова Г.Р. Детская психиатрия и инклюзивное образование как проблема междисциплинарного взаимодействия. *Конференциум АСОВ*. 2016; (4): 2415–2421. [Shalimov V.F., Novikova G.R. Children's psychiatry and inclusive education as a problem of interdisciplinary interaction. *Conferences ASOM*. 2016; 4: 2415–2421 (in Russ.)].
- Кистенев Р.А., Кистенев Ю.В., Пеккер Я.С., Бразовский К.С., Бразовская Н.Г., Фокин В.А. Коррекция психоэмоционального напряжения у детей младшего школьного возраста с особыми образовательными потребностями с использованием адаптивного биопрограммирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010; (2): 113–118. [Kistenyova R.A., Kistenyov Yu.V., Pekker Ya.S., Brazovskiy K.S., Brazovskaya N.G., Fokin V.A. Correction of psycho-emotional stress among primary schoolchildren with special educational needs with the use of adaptive biofeedback. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010; (2): 113–118 (in Russ.)].
- Бохан Н.А., Воеводин И.В., Мандель А.И., Аболонин А.Ф. Суицидальное и парасуицидальное рискованное поведение среди высокообразованной молодежи: Дихотомия формирования и дифференцированные возможности когнитивно-поведенческой копинг-терапии. *Суицидология*. 2019; 10 (1): 27–35. [Bokhan N.A., Voevodin I.V., Mandel A.I., Aboloin A.F. Suicidal and parasuicidal risk-taking behaviour among highly educated young people: dichotomy of forming and differentiated abilities of cognitive-behavioural coping-therapy. *Suicidology*. 2019; 10 (1): 27–35 (in Russ.)]. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-27-35.
- Гранкина И.В., Иванова Т.И. Влияние психического расстройства на проявление отклоняющегося поведения у детей: клинический, психологический и социальный анализ. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; (1): 22–28. [Grankina I.V., Ivanova T.I. The impact of mental disorder on the manifestation of deviant behavior in children: clinical, psychological and social analysis. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; (1): 22–28 (in Russ.)].
- Аболонин А.Ф., Назарова И.А., Стоянова И.Я., Гусев С.И. Агрессия как фактор возникновения делинквентного поведения (гендерный аспект). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; 89 (4): 58–66. [Aboloin A.F., Nazarova I.A., Stoyanova I.Ya., Gusev S.I. Aggression as a factor of delinquent behavior (gender aspect). *Siberian Herald of Psychiatry and Addictionpsychiatry*. 2015; (4): 58–66 (in Russ.)].
- Положий Б.С., Фритлинский В.С., Агеев С.Е. Частота суицидов среди несовершеннолетних в России. *Российский психиатрический журнал*. 2016; (5): 52–54. [Polozhiy B.S., Fritlinskiy V.S., Ageev S.E. The rate of suicide among minors in Russia. *Russian Journal of Psychiatry*. 2016; (5): 52–54 (in Russ.)].
- Левковская О.Б., Шевченко Ю.С. Несуицидальное самоповреждающее поведение в подростковой среде: современные объяснительные подходы. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2015; (1): 105–116. [Levkovskaya O.B., Shevchenko Yu.S. Non-suicidal self-injuring behavior in adolescents: contemporary explanatory approaches. *Mental Health Issues of Children and Adolescents*. 2015; (1): 105–116. (in Russ.)].
- Beesdo K., Pine D.S., Lieb R., Wittchen H.-U. Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67: 47–57.
- Carrellas N.W., Biederman J., Uchida M. How prevalent and morbid are subthreshold manifestations of major depression in adolescents? A literature review. *J. Affect Disord*. 2017; 1 (210): 166–173. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.037.
- Wesselhöft R.T. Childhood depressive disorders. *Dan. Med. J*. 2016; 63 (10): B5290.
- Ковалёв В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985: 288. [Kovalev V.V. Semiotics and diagnosis of mental diseases in children and adolescents. Moscow: Meditsina Publ., 1985: 288 (in Russ.)].
- World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva : World Health Organization, 2001: 299. URL: http://psychiatr.ru/download/1313?view=1&name=ICF_18.pdf.
- Björck-Akesson E., Wilder J., Granlund M., Pless M. The International Classification of Functioning, Disability and Health and the version for children and youth as a tool in child habilitation/early childhood intervention-feasibility and usefulness as a common language and frame of reference for practice. *Disabil Rehabil*. 2010; 32 (1): 125–138. DOI: 10.3109/09638288.2010.516787.
- Корень Е.В. Психосоциальная реабилитация детей и подростков с психическими расстройствами в современных условиях. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008; 18 (4): 5–14. [Koren' Ye.V. Psychosocial rehabilitation of children and adolescents with mental disorders in modern conditions. *Social and Clinical Psychiatry*. 2008; 18 (4): 5–14 (in Russ.)].
- Bornman J. The World Health Organization's terminology and classification: application to severe disability. *Disability and Rehabilitation*. 2004; 26: 182–188.
- Lollar D.J., Simeonsson R.J. Diagnosis to function: classification for children and youths. *J. Dev. Behav. Pediatr*. 2005; 26 (4): 323–330.

18. Сухарев А.В. Методика этнофункциональной психодиагностики. *Журнал практического психолога*. 1997; (2): 53–65. [Sukharev A.V. Methodology of ethno-functional psychodiagnostics. *Journal of Practical Psychologist*. 1997; (2): 53–65 (in Russ.)].
19. Куприянова И.Е., Дашиева Б.А., Карауш И.С. Способ выявления суицидального риска для последующей коррекции у подростков с нарушениями опорно-двигательного аппарата и сенсорными нарушениями, сопровождающимися расстройствами психологического развития, учащихся коррекционных школ. Патент РФ 2539400. Заявка № 2013152564/14 от 26.11.2013. Оpubл. 20.01.2015. Бюл. (2): 8. [Kupriyanova I., Dashieva B., Karaush I. Method of suicidal risk identifying for subsequent correction in adolescents with musculoskeletal system disorders and sensory disorders, accompanied by disorders of psychological development, students of correctional schools. Patent of RF 2539400. Application № 2013152564/14 from 26.11.2013. Epubl. 20.01.2015. Byul. (2): 8 (in Russ.)].
20. Куприянова И.Е., Карауш И.С., Дашиева Б.А. Способ выявления алекситимии для последующей коррекции у подростков с сенсорными нарушениями, сопровождающимися нарушениями психологического развития. Патент РФ 2599345. Заявка № 2015114744/14 от 20.04.2015. Оpubл.: 10.10.2016. Бюл. (28): 8. [Kupriyanova I.E., Karaush I.S., Dashieva B.A. Method of detecting alexithymia for subsequent correction in adolescents with sensory impairments, accompanied by impaired psychological development. Patent of RF 2599345. Application № 2015114744/14 from 20.04.2015. Epubl. 10.10.2016. Byul. (28): 8 (in Russ.)].
21. Гундаров И.А. Роза качества жизни. *Сибирское здоровье*. 1995; (1): 15–16. [Gundarov I.A. A quality of life chart. *Siberian Health*. 1995;(1):15–16 (in Russ.)].
22. Дашиева Б.А. Этнокультуральные особенности психического здоровья детей и подростков с инвалидирующими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2015: 48. [Dashieva B.A. Ethnocultural features of mental health of children and adolescents with disabling diseases: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2015: 48 (in Russ.)].
23. Карауш И.С. Психическое здоровье детей с сенсорными нарушениями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2016. [Karaush I.S. Mental health of children with sensory impairments: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2016: 49 (in Russ.)].
24. Молоткова Н.Ю. Клиническая характеристика и качество жизни детей с умственной отсталостью и психическими расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2016. [Molotkova N.Yu. Clinical characteristics and quality of life of children with mental retardation and mental disorders: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2016: 23 (in Russ.)].
25. Bourke-Taylor H., Howie L., Law M., Pallant J.F. Self-reported mental health of mothers with a school-aged child with a disability in Victoria: A mixed method study. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2011; 48 (2):153–159.
26. Braich P.S., Lal V., Hollands S., Almeida D.R. Burden and depression in the caregivers of blind patients in India. *Ophthalmology*. 2012; 119 (2): 221–226.
27. Esbjorn B.H., Pedersen S.H., Daniel S.I., Hald H.H., Holm J.M., Steele H. Anxiety levels in clinically referred children and their parents: Examining the unique influence of self-reported attachment styles and interview-based reflective functioning in mothers and fathers. *Br. J. Clin. Psychol.* 2013; 52 (4): 394–407. DOI: 10.1111/bjc.12024.
28. Абрамов В.А., Студзинский О.Г., Абрамов А.В., Грачев Р.А. Общественное мнение как предпосылка стигматизации больных с психическими расстройствами. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2016; (1): 55–62. [Abramov V.A., Studzinskiy O.G., Abramov A.V., Grachev R.A. Public opinion as a prerequisite for stigmatization of patients with mental disorders. *The Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016; (1): 55–62 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Куприянова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение пограничных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2495-7811.

Дашиева Баирма Антоновна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение пограничных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3755-2952.

Карауш Ирина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение пограничных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1920-6175.

(✉) Куприянова Ирина Евгеньевна, e-mail: irinakupr@rambler.ru.

Поступила в редакцию 04.06.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Kupriyanova Irina E., DM, Professor, Leading Researcher, Borderline States Department, Mental Health Research Institute, National Research Medical Centre, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2495-7811.

Dashieva Bairma A., DM, Leading Researcher, Borderline States Department, Mental Health Research Institute, National Research Medical Centre, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3755-2952.

Karaush Irina S., DM, Leading Researcher, Borderline States Department, Mental Health Research Institute, National Research Medical Centre, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1920-6175.

(✉) Kupriyanova Irina E., e-mail: irinakupr@rambler.ru.

Received 04.06.2019

Accepted 12.09.2019

Результаты исследования когнитивных вызванных потенциалов у лиц, подвергшихся радиационному воздействию

Литвинчук Е.А., Кантина Т.Э., Буртовая Е.Ю.

Уральский научно-практический центр радиационной медицины (УНПЦ РМ)
Россия, 454076, г. Челябинск, ул. Воровского 68А

РЕЗЮМЕ

Введение. В отдаленном периоде после радиационного воздействия у лиц, подвергшихся облучению, отмечается рост цереброваскулярной патологии. В клинике цереброваскулярных заболеваний все большее значение приобретают когнитивные нарушения, существенно ухудшающие социальный и медицинский прогноз для больного.

Цель работы – исследование когнитивных вызванных потенциалов у лиц с хронической ишемией головного мозга (ГМ), подвергшихся радиационному воздействию.

Материалы и методы. Обследованы две группы пациентов: основная – 69 человек, подвергшиеся радиационному воздействию в результате деятельности ПО «Маяк», группа сравнения – 110 человек, имеющие дозы облучения не выше фоновых значений, проживающие в населенных пунктах, расположенных в бассейне р. Теча, имеющие диагноз «хроническая ишемия головного мозга». Использованы методы: клинический, метод оценки когнитивных вызванных потенциалов (ВП), статистической обработки материалов.

Результаты. По результатам клинического осмотра в группе облученных с хронической ишемией ГМ статистически значимо больше лиц с органическим когнитивным расстройством ($p < 0,001$) и синдромом когнитивного снижения ($p = 0,003$). Была установлена статистическая значимость различий между группами по латентному периоду (ЛП) N1 ($p = 0,030$), ЛП P300 ($p < 0,001$), межпиковому ЛП N2–P3 ($p = 0,003$), межпиковому ЛП N2–N3 ($p = 0,011$).

Заключение. Когнитивные нарушения, по результатам клинического осмотра и исследования когнитивных ВП, более выражены в группе облученных лиц с хронической ишемией ГМ, что проявляется увеличением в этой группе пациентов с синдромом когнитивного снижения и органическим когнитивным расстройством; изменением латентного периода ряда компонент, отражающих как процесс восприятия, так и характеризующих непосредственно процессы опознания и принятия решения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, радиационное воздействие, методика P300, хроническая ишемия головного мозга, когнитивные вызванные потенциалы, р. Теча.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года» сотрудниками лаборатории экологической патофизиологии УНПЦ РМ, контракт № 27.501.18.2 от 19.07.2018.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом УНПЦ РМ (протокол № 1 от 23.01.2017).

✉ Литвинчук Елена Александровна, e-mail: lea22121971@mail.ru.

Для цитирования: Литвинчук Е.А., Кантина Т.Э., Буртовая Е.Ю. Результаты исследования когнитивных вызванных потенциалов у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 85–91. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-85-91>.

УДК 616.89-008.45/.48-02:616-001.26/-001.28-06
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-85-91>

Findings of the study of cognitive evoked potentials in persons exposed to radiation

litvinchuk E.A., Kantina T.E., Burtovaya E.Yu.

Urals Research Center for Radiation Medicine (URCRM)
68A, Vorovsky Str., 454076, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. After exposure to radiation, an increase in the long-term of cerebrovascular pathology is noted in exposed individuals. Cognitive impairments have a growing importance in the pattern of cerebrovascular diseases which significantly deteriorates social and medical forecast of a patient.

The objective of the research is to study cognitive evoked potentials in exposed persons with chronic cerebral ischemia (CCI).

Materials and methods. Two groups of patients were examined: the main group consisted of 69 persons exposed to radiation as a result of the “Mayak” PA activity, the comparison group included 110 unexposed residents of the Techa riverside settlements who were diagnosed with chronic cerebral ischemia. The following methods were used in the study: clinical, evaluation method of cognitive evoked potentials (EP), and statistical methods.

Results. In the course of clinical examination, it was revealed that the number of people with organic cognitive impairment and syndrome of cognitive decline is statistically significantly higher in the group of the exposed persons with CCI ($p < 0.001$, $p = 0.003$, respectfully). It was stated that the studied groups were statistically significantly different in N1 peak latency ($p = 0.030$), N2 – P3 inter-peak latency ($p = 0.003$), N2 – N3 inter-peak latency ($p = 0.011$).

Conclusion. According to the results of clinical examination and study of cognitive EP, cognitive impairments are more expressed in the group of the exposed persons with CCI which is manifested in an increase in the number of patients with syndrome of cognitive decline and organic cognitive impairment in this group; in the change of a latency period of a number of components that characterize both the perception process and the very process of recognition and decision-making.

Key words: cognitive impairment, radiation exposure, P300 method, chronic cerebral ischemia, cognitive evoked potentials, the Techa River.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the framework of the Federal Target Program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period Until 2030” by employees of the Laboratory of Ecological Pathopsychology of the Ukrainian Scientific and Practical Center, Contract No. 27.501.18.2, dated July 19, 2018.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the ethical Committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine (Protocol No. 1 of 23.01.2017).

For citation: Litvinchuk E.A., Kantina T.E., Burtovaya E.Yu. Findings of the study of cognitive evoked potentials in persons exposed to radiation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 85–91. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-85-91>.

ВВЕДЕНИЕ

Вследствие радиационных инцидентов на Южном Урале (сброс радиоактивных отходов в р. Теча и авария на ПО «Маяк» в 1957 г.) жители территорий Челябинской, Курганской и частично Свердловской областей подверглись хроническому радиационному воздействию в пределах малых доз [1, 2].

По результатам ряда клинических наблюдений и эпидемиологических исследований, в отдаленные периоды после радиационного воздействия наблюдается рост цереброваскулярной патологии у лиц, подвергшихся облучению [3–6]. Цереброваскулярные заболевания, в том числе хроническая ишемия головного мозга (ГМ), являются одной из наиболее частых причин развития когнитивных нарушений. Это обычно проявляется нарушением памяти, внимания, нарастанием интеллектуальных расстройств [7–11]. Цереброваскулярные заболевания наносят большой ущерб экономике: потери в сфере производства, расходы на лечение, реабилитацию и т.п. Актуальным становится необходимость разработки подходов, направленных на раннюю диагностику и доклиническое выявление когнитивных нарушений и способствующих сохранению длительного периода активной трудоспособности населения.

Цель настоящей работы – исследование когнитивных вызванных потенциалов у лиц с хронической ишемией головного мозга (ГМ), подвергшихся радиационному воздействию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе клинического отделения Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ) сотрудниками лаборатории экологической патопсихологии. Для исследования отбирались лица 1950–1960 гг. рождения, проживающие в населенных пунктах, расположенных в бассейне р. Теча, находящиеся в базе данных УНПЦ РМ, имеющие диагноз «хроническая ишемия головного мозга». Не включались в исследование пациенты, имеющие хронические и острые психические расстройства психотического уровня, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания в анамнезе, тяжелые черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, с момента которых прошло не более 5 лет. На основе перечисленных критериев отбора были сформированы две группы. Основную группу (группа I, облученные) составили 69 человек с хронической ишемией ГМ, имеющие дозы облу-

чения выше фоновых значений. Группу сравнения (группа II, необлученные) составили 110 человек с хронической ишемией ГМ, имеющие дозы облучения не выше фоновых значений. Группы сопоставимы по половозрастному составу, средний возраст обследуемых составил: группа I – $62,2 \pm 0,3$ лет, группа II – $62,0 \pm 0,2$ лет.

Клиническое обследование включало: сбор анамнеза и оценку психического статуса пациента на момент первичного осмотра. Данные были внесены в специальную карту, состоящую из двух основных разделов: социально-гигиенического (пол, национальность больного, наличие группы инвалидности, образование, семейное положение, вредные привычки, наследственная отягощенность психическими заболеваниями) и клинико-диагностического (сведения о наследственных соматических заболеваниях, наличии перенесенных черепно-мозговых травм и нейроинфекциях, психогенных воздействиях, текущие жалобы больного).

Для инструментальной оценки когнитивных функций использовали метод оценки когнитивных вызванных потенциалов (ВП) – методика Р300: выделение когнитивных ВП на значимые опознаваемые события. Была проведена стимуляция в ситуации случайно возникающего события (odd-ball paradigm) на слуховые стимулы с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых стимулов) и частых (незначимых) событий [12, 13]. Оценка когнитивных ВП проводилась по общепринятой методике на энцефалографе-анализаторе ЭЭГА – 21/26 «Энцефалан-131-03», модификация 10 с ПО «ЭЭГ-исследования», версия 6.4-10(11) «Элитная» (научно-производственно-конструкторская фирма «Медиком МТД», г. Таганрог, Россия). Параметры регистрации и усреднения: электроды – F3, F4, Fz, Cz, референты – M1/M2, заземление – Fpz, полоса частот – 0,01 (0,5)–30 Гц, эпоха анализа – 750 мс, число усреднений – 20 для значимого стимула, воспроизводимость – суперпозиция двух отдельно выделенных серий по 20 усреднений. После верификации компонентов оценивали латентность и амплитуду компонентов N1, N2, P300, межпиковые латентности N2–P3, N2–N3 [12, 13].

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica (v. 7.0). Качественные данные представлены в виде n , % (число пациентов с данным признаком, доля их от количества в группе), количественные данные – в виде выборочного среднего M и ошибки среднего m при условии

нормального распределения данных; в виде медианы, 25- и 75-го процентилей $Me (Q_{25}; Q_{75})$ при отсутствии нормального распределения переменных. Проверку принадлежности к нормальному распределению осуществляли с помощью одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова и критерия Шапиро – Уилка. Для установления значимости различий между группами по показателям, измеренным количественно, в случае нормального распределения был использован t -критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – двухвыборочный критерий Колмогорова – Смирнова, значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам клинического осмотра в группе облученных с хронической ишемией ГМ чаще выявляются пациенты, предъявляющие жалобы на снижение памяти на текущие события, трудности сосредоточения, метеозависимость, шум в голове, головокружения и головные боли, указывающие на сосудистую дисфункцию и когнитивные нарушения. Оценивая нозологическую структуру заболеваний, можно отметить, что в обеих группах наблюдается достаточное количество лиц с органической патологией ГМ. Органическое астеническое, органическое тревожное, органическое когнитивное расстройства и психоорганический синдром суммарно составляют в группе облученных с хронической ишемией ГМ – 84,1% (58/69), в группе необлученных с хронической ишемией ГМ – 70,9% (78/110). Однако следует заметить, что в группе облученных статистически значимо больше лиц (критерий χ^2 Пирсона, $p < 0,001$) с органическим когнитивным расстройством – 50,7% (35/69), тогда как в группе необлученных их количество равно 24,5% (27/110). При оценке синдромальной структуры выявленных нарушений также наблюдалось статистически значимое преобладание (критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,003$) синдрома когнитивного снижения в группе облученных с хронической ишемией ГМ – 52,2% (36/69), тогда как в группе необлученных с хронической ишемией ГМ их количество составило 30% (33/110).

Когнитивные, или «эндогенные», ВП – зафиксированная во времени электрическая активность головного мозга, отражающая определенные фазы корковых процессов восприятия и обработки информации. Клиническое значение таких потенциалов проявляется в том, что они отра-

жают высшие мозговые интегративные процессы центральной переработки информации и, соответственно, могут служить объективными показателями механизмов нарушения психических функций у человека [12, 13]. Каждый из компонентов когнитивного ВП отражает определенный этап переработки информации: N1 – произвольное внимание на этапе восприятия информации, N2 – ее опознание и синтез, P3 (P300) – запоминание значимого стимула и принятие решения.

Для каждого компонента программа позволяет определить амплитуду и латентный период (латентность, ЛП). В данной работе мы рассматривали межпиковую амплитуду (табл. 1). Статистически значимых различий между группами по амплитуде не выявлено.

Таблица 1
Table 1

Характеристика амплитуд основных компонент когнитивного вызванного потенциала, мкВ, $Me (Q_{25}; Q_{75})$ Characteristics of the range of the major components of the cognitive evoked potential, μV , $Me (Q_{25}; Q_{75})$		
Пик (измеряемый межпиковый интервал) Peak (measured inter-peak interval)	Группа I, $n = 69$ Group I, $n = 69$	Группа II, $n = 110$ Group II, $n = 110$
N1 (P1/N1)	8,9 (5,4; 11,9)	7,6 (5,1; 10,6)
N2 (P2/N2)	5,4 (3,4; 8,5)	4,5 (2,8; 6,9)
P3 (N2/P3)	9,7 (7,0; 13,1)	9,8 (6,3; 12,5)

По литературным данным, величина ЛП отражает скорость протекания информационных процессов, и эти параметры ВП являются наиболее информативными для оценки возрастных и патологических изменений когнитивных функций [12, 13]. Следует отметить, что наблюдается уменьшение ЛП компонента N1 у обследуемых группы облученных с хронической ишемией ГМ ($90,9 \pm 1,7$) по сравнению с группой необлученных ($95,8 \pm 1,4$). С помощью была установлена статистическая значимость различий между группами по ЛП N1 ($p = 0,030$, t -критерий Стьюдента).

Анализ изменений ЛП компонента N2 статистически значимых различий между группами не выявил, в каждой группе есть обследуемые, у которых наблюдается выраженное укорочение ЛП данного компонента, что может указывать на нарушение когнитивных процессов на стадии синтеза информации. Среднее значение ЛП N2 в группе облученных с хронической ишемией ГМ – $230,0 \pm 3,6$; в группе необлученных с хронической ишемией ГМ – $230,1 \pm 2,5$.

Согласно мнению специалистов, имеется отчетливая зависимость параметров P300 от возраста, были определены верхние границы нормы ЛП P300, превышение которой быть не должно с помощью соответствующих сигм (для 51–60 лет – 17 и для 61–70 лет – 22), патологичным может считаться удлинение ЛП P300 более 3 сигм для значения своего возраста [12, 13]. Наблюдается увеличение ЛП P300 в группе облученных с хронической ишемией ГМ, среднее значение ЛП P300 в группе облученных с хронической ишемией ГМ – $390,9 \pm 3,9$; в группе необлученных с хронической ишемией ГМ – $373,4 \pm 3,0$. Была установлена статистическая значимость различий между группа-

ми по ЛП P300 ($p < 0,001$, t -критерий Стьюдента). Сравнение индивидуальных показателей ЛП P300 по степени отклонения от нормы позволяет отметить, что у большинства исследуемых обеих групп показатели ЛП P300 выше возрастной нормы на 1 сигму (табл. 2). В группе облученных с хронической ишемией ГМ статистически значимо больше лиц (критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,037$) с патологическим увеличением показателя ЛП P300 (+3 сигмы) – 17,4% (12/69), тогда как в группе необлученных с хронической ишемией ГМ статистически значимо больше обследуемых (критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,018$) с показателями ЛП P300, которые ниже возрастной нормы – 33,6% (37/110).

Таблица 2
Table 2

Индивидуальные показатели ЛП P300 Individual P300 peak latency values				
Степень отклонения ЛП P300 от возрастной нормы Degree of P300 peak latency deviation from the age-specific norm	Группа I, $n = 69$ Group I, $n = 69$		Группа II, $n = 110$ Group II, $n = 110$	
	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %	Абс. Abs.	Отн., % Rel., %
Патологическое увеличение ЛП P300 (3 сигмы) Pathological increase of P300 peak latency (3 Σ)	12 $p = 0,050$	17,4	8	7,3
Значимое увеличение ЛП P300 (1 сигма) Significant increase of P300 peak latency (1 Σ)	31	44,9	41	37,3
Выше средних возрастных значений ЛП P300, но меньше чем на 1 сигму Above the average age-specific P300 peak latency values, but not more than 1 Σ	10	14,5	21	19,1
Соответствует возрастной норме Corresponds to age-appropriate normal value	4	5,8	3	2,7
Ниже средних возрастных значений ЛП P300 Below the average age-specific P300 peak latency values	12	17,4	37 $p = 0,025$	33,6

Примечание. ЛП – латентный период.
Note. Peak latency – latency period

Комплекс N2–P3–N3 – комплекс, связанный с опознанием, дифференцировкой, запоминанием и принятием решения, т.е. когнитивная составляющая ответа. Межпиковый ЛП N2–P3 характеризует крутизну волны P300, межпиковый ЛП N2–N3 отражает длительность волны P300. По литературным данным, крутизна и длительность комплекса N2–P300–N3 определяются объемом оперативной памяти у испытуемых [14].

Наблюдается удлинение межпиковых ЛП N2–P3 и ЛП N2–N3 в группе облученных с хронической ишемией ГМ. Среднее значение межпикового ЛП N2–P3 в группе облученных с хронической ишемией ГМ – $160,9 \pm 4,8$; в группе необлученных с хронической ишемией ГМ – $143,3 \pm 3,5$. Были выявлены статистически значимые различия между группами по ЛП N2–P3 ($p = 0,003$, t -критерий Стьюдента). Среднее значение межпикового ЛП N2–N3 в группе облученных с хронической ише-

мией ГМ – $308,6 \pm 6,5$; в группе необлученных с хронической ишемией ГМ – $287,1 \pm 5,2$. Отмечаются статистически значимые различия между группами по ЛП N2 – N3 ($p = 0,011$, t -критерий Стьюдента).

ОБСУЖДЕНИЕ

Укорочение компонента ЛП N1 у облученных, характеризующего процесс восприятия стимула, может свидетельствовать об ослаблении тормозных процессов и нарушении произвольного внимания, компоненты ЛП N2 у облученных и необлученных практически не отличаются. При исследовании когнитивных ВП у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, Л.А. Жаворонкова с соавт. отмечали укорочение ЛП более ранних компонентов N1 и N2 на все стимулы по сравнению с возрастной нормой, что связывали с ослаблением ресурсов внимания, процессов

торможения и формирования «неэкономного» типа реагирования [15, 16]. Также отмечено, что значения компонента Р300 были более высокими у ликвидаторов, чем у возрастной нормы, и это коррелировало с нарушением сложной когнитивной деятельности и в целом поддерживало гипотезу об ускоренном старении ГМ у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз радиации [15, 16]. В нашем исследовании наблюдается увеличение компонентов ЛП Р300, межпиковых ЛП N2–P3 и ЛП N2–N3, непосредственно представляющих когнитивный комплекс у группы облученных с хронической ишемией головного мозга. Выявленные изменения перечисленных компонентов ВП могут свидетельствовать о нарушении процессов обработки информации, снижении объема оперативной памяти, ухудшении когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования, можно отметить, что когнитивные нарушения более выражены в группе облученных с хронической ишемией ГМ, что выражается в статистически значимом увеличении обследуемых с синдромом когнитивного снижения, с органическим когнитивным расстройством, с патологическими изменениями ЛП Р300 (+3 сигмы), уменьшением количества лиц с показателями ЛП Р300 ниже средних возрастных значений. Также в группе облученных с хронической ишемией ГМ было выявлено статистически значимое увеличение компонентов, непосредственно представляющих когнитивный комплекс и характеризующих когнитивные процессы: ЛП Р300, межпиковых ЛП N2–P3 и ЛП N2–N3. Кроме того, наблюдается статистически значимое укорочение компонента ЛП N1, отражающего процесс восприятия и свидетельствующего об ослаблении тормозных процессов в группе облученных с хронической ишемией ГМ. Раннее выявление когнитивных нарушений с помощью метода когнитивных ВП (особенно на этапе доклинической их диагностики) будет способствовать проведению своевременной терапии этих нарушений, лечебных и профилактических мероприятий, для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния здоровья и снижения риска инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аклеев А.В., Киселева М.Ф. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк». М., 2001: 294. [Akleev A.V., Kiseleva M.F. Ecological and medical consequences of the 1957 radiation accident at Mayak PA. Moscow, 2001: 294 (in Russ.).]
2. Аклеев А.В., Шалагинов С.А. Сравнительный анализ результатов экспертизы состояния здоровья облученных граждан в Челябинском МЭС за период с 1990 по 2015 г. *Радиационная гигиена*. 2018; 11 (1): 6–17. [Akleev A.V., Shalaginov S.A. Comparative analysis of the results of the health evaluation of the exposed residents in Chelyabinsk Regional Interdepartmental Expert Council over the period from 1990 through 2015. *Radiation Hygiene*. 2018; 11 (1): 6–17 (in Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-1-6-17.]
3. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Вальцева Е.А. Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2016; 25 (1): 94–107. [Meshkov N.A., Kulikova T.A., Valtseva E.A. Clinical and epidemiological assessment of the risk factors effect on the development of the circulatory system diseases in clean-up workers of the Chernobyl NPP accident. *Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)*. 2016; 25 (1): 94–107 (in Russ.).]
4. Азизова Т.В., Банникова М.В., Мосеева М.В., Григорьева Е.С., Крупенина Л.Н. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению. *Неврологический журнал*. 2016; 21 (4): 226–231. [Azizova T.V., Bannikova M.V., Moseeva M.V., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N. Cerebrovascular disease mortality in the cohort of occupationally exposed workers. *The Neurological Journal*. 2016; 4: 226–231 (in Russ.).]
5. Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. Показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63 (3): 5–11. [Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. Cerebrovascular incidence and death rates in a cohort of workers occupationally exposed to radiation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018; 63 (3): 5–11. (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5b167cf9700c61.74690336.]
6. Krestinina L.Y., Epifanova S., Silkin S., Mikryukova L., Degteva M., Shagina N., Akleyev A. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013; 52 (1): 47–57. DOI: 10.1007/s00411-012-0438-5.
7. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (3): 4–8. [Gusev E.I., Chukanova A.S. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral

- chronic ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115 (3): 4–8 (in Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro2015115314-8.
8. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circulation Research*. 2017; 120 (3): 573–591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
 9. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (1): 94–98. [Emelin A.Yu. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7 (1): 94–98 (in Russ.)). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98.
 10. Буртова Е.Ю., Кантина Т.Э., Белова М.В., Аклеев А.В. Когнитивные нарушения у лиц, подвергшихся облучению в период пренатального развития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 4: 20–23. [Burtovaya E.Yu., Kantina T.E., Belova M.V., Akleev A.V. Cognitive impairments in prenatally exposed persons. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 4: 20–23 (in Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro20151154120-23.
 11. Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (3): 30–39. [Tanashyan M.M., Kononov R.N., Lagoda O.V. New approaches to the treatment of cognitive impairments in cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12 (3): 30–39 (in Russ.)). DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.
 12. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново: ПресСто, 2011: 525. [Gnezditskiy V.V., Korepina O.S. Atlas of evoked potentials of the brain. Ivanovo: PresSto, 2011: 525 (in Russ.)).
 13. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В. Когнитивные ВП (P300): основы метода и клиническое применение. М.: Инфомед, 2017: 98. [Gnezditskiy V.V., Korepina O.S., Chatskaya A.V. Cognitive evoked potentials (P300): foundation of the method and clinical application. Moscow: Infomed, 2017: 98 (in Russ.)).
 14. Karis D., Fabiani M., Donchin E. “P300” and memory: Individual differences in the von Restorff effect. *Cognitive Psychology*. 1984; 16 (2): 177–216. DOI: 10.1016/0010-0285 (84)90007-0.
 15. Жаворонкова Л.А., Белостоцкий А.П., Холодова Н.Б., Купцова С.В., Снегирева И.П., Куликов М.А., Окнина Л.Б. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 5: 62–69. [Zhavoronkova L.A., Belostotskiy A.P., Kholodova N.B., Kuptsova S.V., Snegireva I.P., Kulikov M.A., Oknina L.B. Impairment of higher mental function and cognitive auditory evoked response in Chernobyl NPP accident clean-up workers. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 5: 62–69 (in Russ.)).
 16. Zhavoronkova L.A., Belostotskiy A.P., Kholodova N.B., Kuptsova S.V., Snegireva I.P., Kulikov M.A., Oknina L.B. Impairments to higher mental functions and cognitive auditory evoked potentials in chernobyl clean-up workers. *Neurosci. Behavior. Phys.* 2013; 43 (7): 887–895. DOI: 10.1007/s11055-013-9824-y.

Сведения об авторах

Литвинчук Елена Александровна, мл. науч. сотрудник, лаборатория экологической патопсихологии, УНПЦ РМ, г. Челябинск. ORCID iD 0000-0003-0061-7134.

Кантина Татьяна Эдуардовна, мл. науч. сотрудник, лаборатория экологической патопсихологии, УНПЦ РМ, г. Челябинск. ORCID iD 0000-0001-6001-4111.

Буртова Елена Юрьевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией экологической патопсихологии, УНПЦ РМ, г. Челябинск. ORCID iD 0000-0002-1260-7745.

(✉) Литвинчук Елена Александровна, e-mail: lea22121971@mail.ru.

Authors information

Litvinchuk Elena A., Junior Researcher, Ecological Pathopsychology Laboratory, URCRM, Chelyabinsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0061-7134.

Kantina Tatiana E., Junior Researcher, Ecological Pathopsychology Laboratory, URCRM, Chelyabinsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6001-4111.

Burtovaya Elena Yu., PhD, Head of the Ecological Pathopsychology Laboratory, URCRM, Chelyabinsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1260-7745.

(✉) Litvinchuk Elena A., e-mail: lea22121971@mail.ru.

Поступила в редакцию 07.06.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Received 07.06.2019
Accepted 12.09.2019

Диагностический потенциал кишечной микробиоты при болезни Паркинсона

Петров В.А.¹, Алифирова В.М.¹, Салтыкова И.В.¹, Жукова И.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Дорофеева Ю.Б.¹, Иккерт О.П.^{1,2}, Миронова Ю.С.¹, Титова М.А.¹, Сазонов А.Э.¹, Карпова М.Р.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, проспект Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящий момент ведется активная работа по поиску биомаркеров болезни Паркинсона (БП), в частности для проведения ранней диагностики данного заболевания. Одним из потенциальных источников биомаркеров является кишечная микробиота, изменения в составе которой при БП активно изучаются.

Целью данной работы является идентификация микробиотных биомаркеров БП с оцененной точностью диагностики, в том числе и дифференциальной, относительно других неврологических заболеваний для пациентов российской популяции.

Материалы и методы. В исследование было включено 192 метагеномных профиля кишечной микробиоты, полученных в результате ампликонного секвенирования бактериальной 16S рРНК от пациентов с болезнью Паркинсона ($n = 93$), лиц контрольной группы ($n = 66$) и другими неврологическими заболеваниями ($n = 33$). Для создания классифицирующих моделей использовали наивный байесовский классификатор, искусственную нейронную сеть, машину опорных векторов, обобщенную линейную модель и регрессию методом частичных наименьших квадратов.

Результаты. Оптимальные показатели классификации пациентов по составу кишечной микробиоты на валидационной выборке (чувствительность 91,30%, специфичность 91,67% при точности в 91,49%) продемонстрировал наивный байесовский алгоритм при использовании представленности микроорганизмов родов *Christensenella*, *Methanobrevibacter*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Catabacter*, *Desulfovibrio*, *Sphingomonas*, *Yokenella*, *Atopobium*, *Fusicatenibacter*, *Cloacibacillus*, *Bulleidia*, *Acetanaerobacterium* и *Staphylococcus* в качестве предикторов.

Выводы. Информация о таксономическом составе кишечной микробиоты может быть использована для проведения дифференциальной диагностики болезни Паркинсона.

Ключевые слова: микробиота кишечника, болезнь Паркинсона, 16S секвенирование, машинное обучение, диагностика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта программы УМНИК (договор № 7588ГУ/2015 от 22.09.2015) и гранта РФФИ № 18-415-703004.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено независимым этическим комитетом СибГМУ (протокол № 3669 от 22.12.2014).

✉ Петров Вячеслав Алексеевич, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru.

Для цитирования: Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Иккерт О.П., Миронова Ю.С., Титова М.А., Сазонов А.Э., Карпова М.Р. Диагностический потенциал кишечной микробиоты при болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 92–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-92-101>.

УДК 616.858:616.34-008.87]-07

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-92-101>

Diagnostic potential of gut microbiota in Parkinson's disease

Petrov V.A.¹, Alifirova V.M.¹, Saltykova I.V.¹, Zhukova I.A.¹, Zhukova N.G.¹, Dorofeeva Yu.B.¹, Ikkert O.P.^{1,2}, Titova M.A.¹, Mironova Yu.S.¹, Sazonov A.E.¹, Karpova M.R.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk State University
36, Lenin Ave., 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Nowadays many efforts are taken in searching for Parkinson's disease biomarkers, especially for an early recognition of the disease. The gut microbiota is one of the potential sources of biomarkers, changes in the composition of which in PD are actively studied.

The aim of this study is to identify microbiota biomarkers in the Parkinson's disease with an estimated accuracy of the diagnostics, including differential diagnostics, relative to other neurological diseases for patients of the Russian population.

Material and methods. One hundred ninety-two metagenomics profiles from patients with Parkinson's disease ($n = 93$), people with other neurological diagnoses ($n = 33$), and healthy controls ($n = 66$) were included in this study. These profiles were obtained with amplicon sequencing of bacterial 16S rRNA genes. Classifying models were made using the naive Bayes classifier, the artificial neural network, support vector machine, generalized linear model, and partial least squares regression.

As a result we established that an optimal classification by the composition of the gut microbiota on the validation sample (sensitivity 91.30%, specificity 91.67% at 91.49% accuracy) amid patients was demonstrated with a naive Bayes classifier using the representation of the following genera as predictors: *Christensenella*, *Methanobrevibacter*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Catabacter*, *Desulfovibrio*, *Sphingomonas*, *Yokenella*, *Atopobium*, *Fusicatenibacter*, *Cloacibacillus*, *Bulleidia*, *Acetanaerobacterium*, and *Staphylococcus*.

Conclusions. Information of the gut microbiota taxonomic composition may be used in differential diagnosis of Parkinson's disease.

Key words: gut microbiota, Parkinson's disease, 16S rRNA gene sequencing, machine learning, diagnostics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the grant of the UMNIK program (agreement No. 7588GU / 2015 dated 09/22/2015) and the grant of the Russian Foundation for Basic Research No. 18-415-703004.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent. The study approved by the ethical Committee of the SSMU (Protocol No. 3669 or 22.12.2014).

For citation: Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Ikkert O.P., Titova M.A., Mironova Yu.S., Sazonov A.E., Karpova M.R. Diagnostic potential of gut microbiota in Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 92–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-92-101>.

ВВЕДЕНИЕ

Среди неврологических заболеваний важное место занимает болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, поражающее дофаминергические нейроны черной субстанции головного мозга и проявляющееся, в первую очередь, в виде моторных нарушений: ригидности, дрожания, постуральной нестабильности. На настоящий момент БП поражены около 4 млн человек по всему миру, и ее распространенность в популяции, согласно прогнозам, будет только возрастать [1]. Ввиду отсутствия методов радикальной терапии заболевания, с одной стороны, и длительного периода бессимптомного течения – с другой, большое внимание уделяется поиску подходов к ранней диагностике БП, определению и изучению новых маркеров болезни. Основываясь на исследованиях, проведенных Н. Braak и соавт. [2], в ходе которых установлено раннее вовлечение нейронов кишечника в процесс нейродегенерации, желудочно-кишечный тракт рассматривается в качестве одного из перспективных источников биомаркеров.

Известно, что кишечник человека служит местом обитания сложного многокомпонентного сообщества, состоящего из триллионов симбиотических микроорганизмов, включая бактерий, археев, простейших, грибов и вирусов. Это сообщество, также называемое микробиотой или микробиомом, играет важную роль в жизнедеятельности организма-хозяина, принимая участие в пищеварении [3], секреции витаминов и биологически активных веществ [4], поддержании физиологического уровня воспаления в кишечнике, тем самым защищая от внедрения патогенов [5]. Было показано, что при многих заболеваниях, как системных, так и протекающих на местном уровне, происходит изменение состава кишечной флоры [6]. Подобный факт характерен и для БП – за последние 3 года было проведено несколько работ, подтвердивших изменения в представленности кишечных микроорганизмов при данном заболевании [7–12]. В трех работах были предложены алгоритмы, основанные на применении микробиоты в качестве предиктора для диагностики БП [9, 11, 12], однако их применение ограничено. Во-первых, перечень найденных микроорганизмов-предикторов для разных популяций различался, что, вероятнее всего, является результатом этнико-географического своеобразие состава микробиоты [13]. Во-вторых, подбор коэффициентов и оценка точности диагностических алгоритмов проводились на одной и той же выборке,

что ведет к искажению оценки прогностических свойств предложенных моделей [14]. Неизвестно также, является ли микробиотический ландшафт кишечника при БП уникальным только для этого заболевания, либо подобные изменения наблюдаются и при других тяжелых нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваниях, что способно повлиять на специфичность диагностики с использованием микробиоты.

Целью данной работы является идентификация микробиотных биомаркеров БП с определенной точностью диагностики, в том числе и дифференциальной, относительно других неврологических заболеваний для российской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 192 метагеномных профиля кишечной микробиоты, полученных в результате ампликонного секвенирования по фрагменту V3-V4 гена бактериальной 16S рРНК, которые были проанализированы и опубликованы ранее нашим коллективом [15, 16]. Все образцы делили на две группы: экспериментальную, в которую вошло 93 метагеномных профиля пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Паркинсона, и контрольную. В состав контрольной группы вошло 66 образцов от группы здорового контроля без признаков нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний и 33 – от пациентов с другими неврологическими заболеваниями: рассеянный склероз – 15 человек, эссенциальный тремор – 10, идиопатическая семейная дистония – 5 пациентов, а также по одному пациенту с диагнозами «множественная системная атрофия», «деменция с тельцами Леви» и «острый рассеянный энцефаломиелит».

План и проведение научно-исследовательской работы полностью соответствовали принципам Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации (включая поправки). Письменное информированное согласие получали от всех пациентов или от их близких родственников и лиц, официально признанных ответственными за пациентов на момент проведения исследования. Пациенты и их родственники были информированы о характере исследования, его цели и возможных осложнениях, а также могли в любое время в одностороннем порядке прервать исследование.

Анализ данных с секвенатора осуществлялся в программном обеспечении QIIME 1.9.1 [17], для определения таксономического положения прочтений применяли базы данных GreenGenes версии 13.5 и HITdb [18, 19]. Статистический анализ проводили с использованием языка программи-

рования R [20]. Для расчета бета-разнообразия использовали многомерное шкалирование в метрике weighted Unifrac [21] при нормализации данных по алгоритму CSS [22]. Влияние диагноза, пола и возраста пациентов на совокупный состав микробиоты определяли по алгоритму ANOSIM и с использованием непараметрического дисперсионного анализа с оценкой достоверности при 9999 перестановках в пакете *vegan* [23]. Для поиска различий в таксономическом составе метабеномов на уровне родов применяли статистическую модель *fitZig* пакета *metagenomeSeq* [22]. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$ после применения поправки на множественные сравнения по методу Бенджамини – Хохберга.

Отбор признаков и обучение алгоритмов проводилось в пакете *caret* [24] языка R. Для классификации использовались следующие алгоритмы: наивный байесовский классификатор, однослойная искусственная нейронная сеть, машина опорных векторов с применением радиальной базисной функции, обобщенная линейная модель и регрессия методом частичных наименьших квадратов. Перед обучением данные центрировали и шкалировали. Всю выборку разбивали на две неравные части: обучающую (146 образцов, или 75% от общей выборки) и тестовую (46 образцов, или 25% от общей выборки). Образцы распределялись в выборки случайно и равновероятно. На обучающей выборке проводили подгонку коэффициентов моделей с оценкой точности классификации (частное верных предсказаний и общего числа предсказаний) при 10-кратной перекрест-

ной проверке. После обучения модели проверяли на тестовой выборке с расчетом чувствительности и специфичности классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуализации бета-разнообразия микробиоты в пространстве первой и второй главных координат (рис. 1) линейной разделимости между экспериментальной и контрольной группами не наблюдалось, однако определялась кластеризация пациентов в зависимости от заболевания. Так, пациенты с болезнью Паркинсона располагались в нижней части графика, пациенты группы здорового контроля группы – в верхней левой, пациенты с другими неврологическими заболеваниями находились ближе к середине графика. Непараметрический дисперсионный анализ и алгоритм ANOSIM подтвердили данное наблюдение: коэффициент детерминации для переменной «диагноз» составил 0,103 ($p = 0,0001$) и 0,123 ($p = 0,0001$) соответственно. Возраст пациентов также оказывал влияние на совокупный таксономический состав метабеномов по результатам непараметрического дисперсионного анализа, но сила эффекта была невысокой ($R^2 = 0,019$, $p = 0,0007$). Пол на данной выборке вклада в бета-разнообразие не вносил.

Согласно обнаруженному вкладу возраста, поиск различий в составе кишечной микробиоты на уровне родов между контрольной и экспериментальной группой для выбора списка предикторов проводили с учетом возраста в качестве ковариаты.

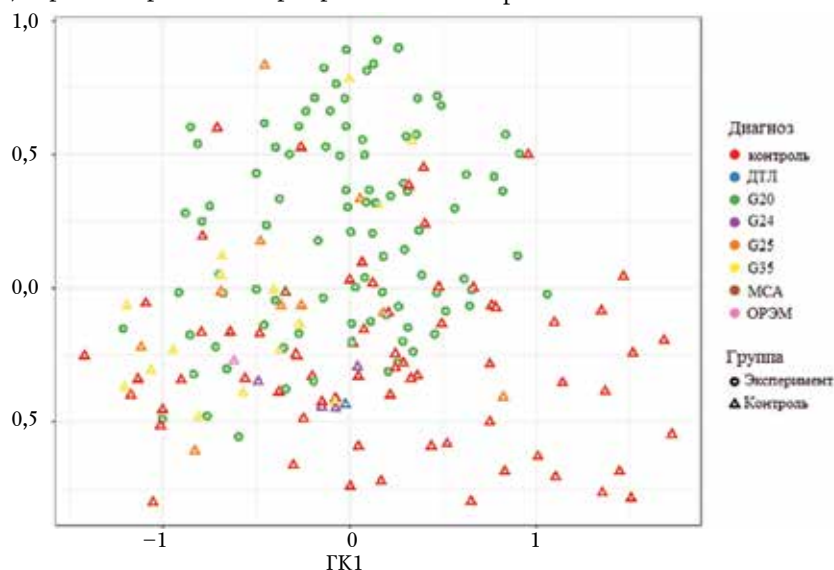


Рис. 1. Графики многомерного неметрического шкалирования микробиоты кишечника в пространстве первой (ГК1) и второй (ГК2) главных координат

Fig. 1. Graphs of multidimensional non-metric scaling of the intestinal microbiota in the space of the first and second main coordinates

В результате было обнаружено, что в микробиоте пациентов экспериментальной группы по сравнению с объединенной контрольной группой повышается содержание бактерий родов *Acetanaerobacterium*, *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Bulleidia*, *Cloacibacillus*, *Christensenella*, *Catabacter*, *Desulfovibrio*, *Staphylococcus*, *Succinivibrio*, *Yokenella*, *p-75-a5*, *Enterococcus*, *Sphingomonas*, *Papillibacter*, *Oxalobacter*, *Leuconostoc*, а также архея *Methanobrevibacter*, и снижается представленность *Fusicatenibacter* (табл. 1).

В полученном перечне по алгоритму рекурсивного исключения проводили поиск комбинации предикторов, способной давать наиболее высокую точность классификации пациентов (рис. 2, а). В результате обнаружена комбинация из 14 ро-

дов микроорганизмов, обладающая потенциально максимальными показателями точности классификации ($0,77 \pm 0,09\%$): *Christensenella*, *Methanobrevibacter*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Catabacter*, *Desulfovibrio*, *Sphingomonas*, *Yokenella*, *Atopobium*, *Fusicatenibacter*, *Cloacibacillus*, *Bulleidia*, *Acetanaerobacterium* и *Staphylococcus*.

При тренировке моделей на обучающей выборке были получены следующие результаты (рис. 2, б). Наиболее высокой средней точностью классификации при перекрестной проверке (77%) обладала машина опорных векторов с радиальной базисной функцией, средняя точность наивного байесовского алгоритма с ядерной оценкой плотности распределения была несколько ниже и составила 76%, тогда как медианы точности класси-

Таблица 1
Table 1

Различия в содержании микроорганизмов на уровне родов, использованные для создания классифицирующих моделей Differences in the content of microorganisms at the genus level used to create classification models						
Род Genus	Образцов, G20 Samples	Образцов, контроль Samples, control	ОТЕ, G20 OTU, G20	ОТЕ, контроль Control	logFC	<i>p</i>
<i>Bulleidia</i>	33	11	145	44	-1,107	0,00044
<i>Staphylococcus</i>	31	15	79	33	-0,940	0,00001
<i>Succinivibrio</i>	34	16	203	100	-0,863	0,01428
<i>Yokenella</i>	44	22	228	54	-0,779	0,01285
<i>Cloacibacillus</i>	44	12	193	64	-0,745	0,01285
<i>Desulfovibrio</i>	55	36	364	153	-0,661	0,01285
<i>p-75-a5</i>	40	15	152	48	-0,649	0,02296
<i>Acetanaerobacterium</i>	30	5	50	13	-0,643	0,00294
<i>Enterococcus</i>	88	62	893	447	-0,619	0,03285
<i>Christensenella</i>	94	85	2 460	1 140	-0,597	0,03803
<i>Sphingomonas</i>	45	12	106	36	-0,578	0,01285
<i>Papillibacter</i>	63	37	310	134	-0,542	0,03571
<i>Oxalobacter</i>	48	23	149	69	-0,541	0,03462
<i>Anaerococcus</i>	15	9	44	18	-0,538	0,02296
<i>Methanobrevibacter</i>	76	40	443	179	-0,532	0,01285
<i>Catabacter</i>	80	61	851	381	-0,488	0,04690
<i>Leuconostoc</i>	56	36	202	98	-0,466	0,03421
<i>Atopobium</i>	55	36	123	72	-0,333	0,04690
<i>Fusicatenibacter</i>	91	95	1 523	1 919	0,726	0,03421

Примечание. Образцов, G20 – количество пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих данную ОТЕ в составе кишечной микробиоты; образцов, контроль – количество пациентов контрольной группы, имеющих данную ОТЕ в составе кишечной микробиоты; ОТЕ, G20 – количество прочтений данной ОТЕ в группе пациентов с болезнью Паркинсона; ОТЕ, контроль – количество прочтений данной ОТЕ в контрольной группе; logFC – кратность различия в представленности ОТЕ, логарифмирована по основанию 2; положительные значения logFC свидетельствуют о повышении содержания ОТЕ у пациентов объединенной контрольной группы; *p*-значения приведены с поправкой на множественное сравнение по Бенджамини – Хохбергу.

Note. Samples, G20 - the number of patients with Parkinson's disease having this OTU as part of the intestinal microbiota; samples, control - the number of patients in the control group having this OTU as part of the intestinal microbiota; OTU, G20 - the number of counts of this OTU in the group of patients with Parkinson's disease; OTU, control - the number of counts of this OTU in the control group; logFC - the multiplicity of differences in the representation of OTU, logarithmically based on base 2; positive values of logFC indicate an increase in the content of OTU in patients of the joint control group; *p*-values are adjusted for multiple Benjamini-Hochberg comparisons.

фикации с использованием этих алгоритмов были одинаковы и составили 79%. Регрессия методом частичных наименьших квадратов обладала такой же средней точностью классификации, как и наивный байесовский алгоритм, однако медиана точности для данного алгоритма составила 73%. Однослойная нейронная сеть при сходной медианной точности классификации показала меньшую среднюю точность 75%. Наименьшими показателями

средней и медианной точности обладала обобщенная линейная модель – 72 и 74% соответственно.

В результате тестирования моделей на валидационной выборке было обнаружено, что оптимальные показатели чувствительности, специфичности и точности определения наличия БП по составу кишечной микробиоты пациентов продемонстрировал наивный байесовский алгоритм (табл. 2).

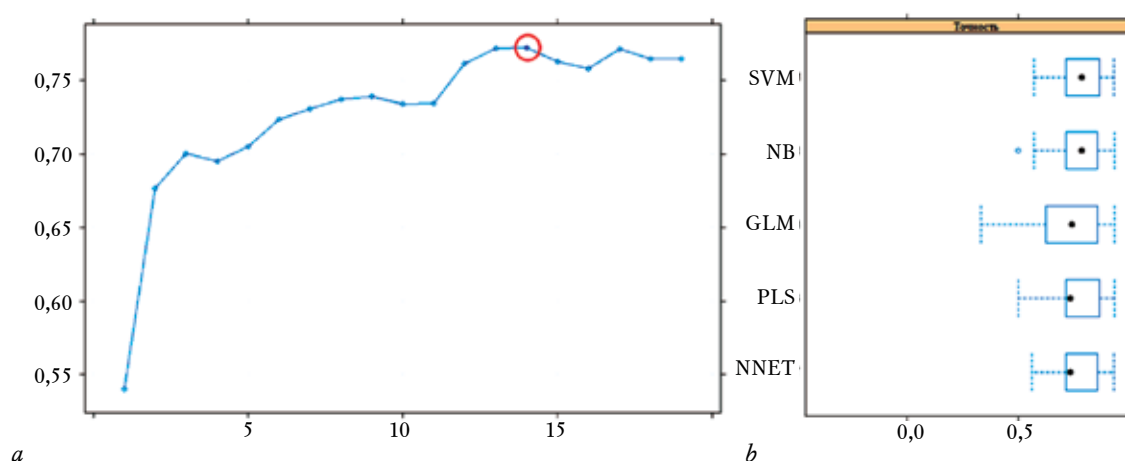


Рис. 2. Кривая зависимости точности предсказания от числа переменных (а). Кругами отмечены различные варианты классификации в зависимости от числа включенных признаков, закрашенным обведенным кругом – оптимальный вариант; б – медианы точности классификации. Черные точки – медианы; границы ящиков показывают первый и третий квартиль, длина усов равна 1,5 длины межквартильного размаха; незакрашенными точками отмечены выбросы. SVM – машина опорных векторов, NB – наивный байесовский классификатор, GLM – обобщенная линейная модель, PLS – регрессия методом частичных наименьших квадратов, NNET – искусственная нейронная сеть

Fig. 2. The dependence of the accuracy of the prediction on the number of variables (a). The circles indicate different classification options depending on the number of included features, the shaded circle – the best option; b – medians of classification accuracy. Black dots are medians; the borders of the boxes show the first and third quartiles, the length of the mustache is 1.5 times the length of the inter-quartile range; open dots indicate outliers. SVM – reference vector machine, NB – naive Bayesian classifier, GLM – generalized linear model, PLS – partial least squares regression, NNET – artificial neural network

Таблица 2
Table 2

Результаты проверки классифицирующих моделей на валидационной выборке			
Validation model classification test results			
Модель Model	Точность, % (95%-й ДИ) Accuracy, % (95% CI)	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
NB	91,49 (79,62; 97,63)	91,30	91,67
SVM	82,98 (69,19; 92,35)	100,00	66,67
PLS	76,6 (61,97; 87,7)	65,22	87,50
NNET	76,6 (61,97; 87,7)	69,57	83,33
GLM	63,83 (48,52; 77,33)	65,22	62,50

Примечание. NB – наивный байесовский классификатор, SVM – машина опорных векторов, PLS – регрессия методом частичных наименьших квадратов, NNET – искусственная нейронная сеть, GLM – обобщенная линейная модель.

Note. NB is a naive Bayesian classifier, SVM is a support vector machine, PLS is a partial least squares regression, NNET is an artificial neural network, GLM is a generalized linear model.

Машина опорных векторов продемонстрировала наиболее высокую чувствительность и низкую специфичность классификации. Классификаторы, основанные на применении метода частичных наименьших квадратов и однослойной нейронной сети, показали одинаковую точность классификации, при этом нейронная сеть характеризовалась более высокой чувствительностью, но меньшей специфичностью. Обобщенная линейная модель оказалась наименее подходящей для определения БП на основе оценки особенностей состава кишечной микробиоты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что структура микробиома при БП характеризуется достаточно высокой степенью уникальности, что потенциально позволяет использовать информацию о его таксономическом составе для проведения диагностики заболевания, в том числе и дифференциальной, по отношению к другим тяжелым неврологическим (нейродегенеративным и нейровоспалительным) заболеваниям. С учетом раннего появления признаков нейродегенерации в нервной системе кишечника [25] данный алгоритм потенциально может оказаться эффективным и для проведения диагностики на раннем этапе заболевания, до появления первых клинических признаков.

В результате исследований по данной тематике, проведенных другими коллективами, также была показана пригодность данных о составе микробиоты для дифференциации пациентов с БП и здоровых лиц [9, 11, 12]. Разработанные классификационные алгоритмы отличаются относительно высокой специфичностью до 90%, однако низкой чувствительностью, достигающей 66,7% лишь при использовании дополнительной клинической информации [9]. Это ограничивает применение такого подхода в реальной клинической практике без существенной доработки.

В основе алгоритмов классификации, предложенных в ранее проведенных работах, лежали обобщенная линейная модель и ROC-анализ, которые не дают хорошего качества предсказания при отсутствии линейной разделимости классов. Более того, подгонка и проверка алгоритмов проводились на одной и той же выборке, что приводит к переобучению – завышению параметров качества классификации – точности, специфичности и чувствительности алгоритма [14]. Структура метагеномных данных отличается высокой сложностью, по этой причине использование валидационной выборки для проверки качества классифицирующих особенно важно [26].

В результате данного исследования впервые проведена оценка точности классификации пациентов исходя из таксономического состава кишечной микробиоты относительно БП на валидационной выборке. Полученные в ходе работы параметры чувствительности классификации пациентов варьировали от 65,22 до 100%, специфичности – от 62,50 до 91,67%. Достаточно интересен тот факт, что оптимальные параметры классификации (чувствительность 91,30%, специфичность 91,67% при точности 91,49%) были получены с использованием технически простого наивного байесовского классификатора с ядерной оценкой плотности распределения. В данном случае этот алгоритм оказался наиболее подходящим для диагностики, поскольку более стабилен на выборках относительно малого размера, к каким можно отнести и выборку, использованную в нашем исследовании, а также достаточно эффективно работает с данными сложной структуры [27].

Список предикторов, использованный для обучения классифицирующих моделей, примененный в различных исследованиях, также различался. С одной стороны, это можно объяснить различным подходом к выбору уровня таксонов, применяемого для классификации, а также использованием разных алгоритмов биоинформатического анализа. В двух работах для этой цели применяли информацию о составе микробиоты на уровне семейств [9, 11], в другом исследовании использовались данные о представленности ОТЕ [12]. В рамках данного исследования для построения классификатора применялась информация о родовом составе микробиома. С другой стороны, на список предикторов могли повлиять и различия в таксономическом составе микробиоты, наблюдаемые между различными популяциями людей [13]. По этой причине использование информации о функциональном составе микробиоты ввиду ее относительной гомогенности может оказаться оптимальным вариантом для создания классификатора, подходящего для применения жителями разных стран. Немаловажным фактом является и то, что в данном исследовании в качестве группы контроля использовались не только здоровые люди, но и пациенты с другими неврологическими заболеваниями, что также могло повлиять на итоговый состав перечня биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследования установлено, что информация о таксономическом составе кишечной микробиоты потенциально может быть использована для проведения дифференци-

альной диагностики болезни Паркинсона. Разработка новых неинвазивных биомаркеров для диагностики БП, в том числе и на доклиническом этапе, позволит начать терапию заболевания еще до полной потери дофаминергических нейронов, что улучшит качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goetze O., Wiczorek J., Mueller T., Przuntek H., Schmidt W.E., Woitalla D. Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using ¹³C-sodium octanoate breath test. *Neuroscience Letters*. 2005; 375 (3): 170–173. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.11.007.
- Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U., Bratzke H., Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*. 2004; 318 (1): 121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9.
- Patrascu O., Béguet-Crespel F., Marinelli L., Le Chatelier E., Abraham A.L., Leclerc M., Klopp C., Terrapon N., Henrissat B., Blottière H.M., Doré J. A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic. *Scientific Reports*. 2017; 7: 40248. DOI: 10.1038/srep40248.
- Fischbach M.A., Segre J.A. Signaling in host-associated microbial communities. *Cell*. 2016; 164 (6): 1288–1300. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.037.
- Stiemsma L.T., Reynolds L.A., Turvey S.E., Finlay B.B. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets and Therapy*. 2015; 4: 143. DOI: 10.2147/ITT.S61528.
- Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., Wu S., Liu W., Cui Q., Geng B., Zhang W. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
- Unger M.M., Müller J.C., Mankel K., Eggert K.M., Bohne K., Bodden M., Stiasny-Kolster K., Kann P.H., Mayer G., Tebbe J.J., Oertel W.H. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *Journal of Neurology*. 2011; 258 (6): 982–990. DOI: 10.1007/s00415-010-5864-1.
- Hill-Burns E.M., Debelius J.W., Morton J.T., Wisemann W.T., Lewis M.R., Wallen Z.D., Peddada S.D., Factor S.A., Molho E., Zabetian C.P., Knight R. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*. 2017; 32 (5): 739–749.
- Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E., Haapaniemi E., Kaakkola S., Eerola-Rautio J., Pohja M., Kinnunen E. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015 March 1; 30 (3): 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069.
- Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A., Voigt R.M., Naqib A., Forsyth C.B., Mutlu E., Shannon K.M. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015; 30 (10): 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307.
- Hopfner F., Künstner A., Müller S.H., Künzel S., Zeuner K.E., Margraf N.G., Deuschl G., Baines J.F., Kühlenbäumer G. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Research*. 2017; 1667: 41–45. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.04.019.
- Bedarf J.R., Hildebrand F., Coelho L.P., Sunagawa S., Bahram M., Goeser F., Bork P., Wüllner D.U. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Medicine*. 2017; 9 (1): 39. DOI: 10.1186/s13073-017-0428-y.
- Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., Karpova I.Y., Selezneva O.V., Semashko T.A., Ospanova E.A., Babenko V.V. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nature Communications*. 2013; 4: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469.
- Dobbin Kevin K., Simon Richard M. Optimally splitting cases for training and testing high dimensional classifiers. *BMC Medical Genomics*. 2011; 4: 31. DOI: 10.1186/1755-8794-4-31.
- Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Коварский Б.А., Алексеев Д.Г., Кострюкова Е.С., Миронова Ю.С., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Первозчикова Т.В., Файт Е.А., Бабенко В.В., Вахитова М.Т., Говорун В.М., Сазонов А.Э. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 162 (12): 700–703. [Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Kovarsky B.A., Alekseev D.G., Kostryukova E.S., Mironova Y.S. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 162 (6): 734–737 (in Russ.)].
- Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Алтухов И.А., Кострюкова Е.С., Титова М.А., Миронова Ю.С., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Первозчикова Т.В., Файт Е.А., Сазонов А.Э. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 113–125. [Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Yu.B., Tyakht A.V., Altukhov I.A., Kostryukova E.S., Titova M.A., Mironova Yu.S., Izhboldina O.P., Nikitina M.A., Perevozchikova T.V., Fait E.A., Sazonov A.E. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 113–125 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125.
- Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J., Bittinger K., Bushman F.D., Costello E.K., Fierer N., Pena A.G., Goodrich J.K., Gordon J.I., Huttley G.A. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data.

- Nature Methods*. 2010; 7 (5): 335–336. DOI: 10.1038/nmeth.f.303.
18. Ritari J., Salojärvi J., Lahti L., de Vos W.M. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database. *BMC Genomics*. 2015; 16: 1056. DOI: 10.1186/s12864-015-2265-y.
 19. DeSantis T.Z., Hugenholtz P., Larsen N., Rojas M., Brodie E.L., Keller K., Huber T., Dalevi D., Hu P., Andersen G.L. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72 (7): 5069–5072. DOI: 10.1128/AEM.03006-05.
 20. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
 21. Lozupone C., Knight R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005 Dec.; 71 (12): 8228–8235. DOI: 10.1128/AEM.71.12.8228-8235.2005.
 22. Paulson J.N., Stine O.C., Bravo H.C., Pop M. Differential abundance analysis for microbial marker-gene surveys. *Nature Methods*. 2013; 10 (12): 1200–1202. DOI: 10.1038/nmeth.2658.
 23. Oksanen J., Blanchet F.G., Kindt R., Legendre P., Minchin P.R., O'hara R.B., Simpson G.L., Solymos P., Stevens M.H., Wagner H., Oksanen M.J. Package 'vegan'. *Community Ecology Package, version*. 2013; 2 (9): 1–295.
 24. Kuhn M. Caret package. *Journal of Statistical Software*. 2008; 28 (5): 1–26.
 25. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*. 2006; 396 (1): 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012.
 26. Pasolli E., Truong D.T., Malik F., Waldron L., Segata N. Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS Computational Biology*. 2016; 12 (7): e1004977. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004977.
 27. Hand D.J., Yu K. Idiot's Bayes – not so stupid after all? *International Statistical Review*. 2001; 69 (3): 385–398. DOI: 10.1111/j.1751-5823.2001.tb00465.x.

Вклад авторов

Петров В.А. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи. Алифиров В.М. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Салтыкова И.В. – анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Жукова И.А. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Жукова Н.Г. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Дорофеева Ю.Б. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Иккерт О.П. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Титова М.А. – анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи. Миронова Ю.С. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Сазонов А.Э. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Карпова М.Р. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Authors contribution

Petrov V.A. – development of the concept and design; data analysis and interpretation; justification of the manuscript. Alifirova V.M. – substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript. Saltykova I.V. – analysis and interpretation of data; substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content. Zhukova I.A. – analysis and interpretation of data, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content. Zhukova N.G. – substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript. Dorofeeva Yu.B. – concept and design development, data analysis and interpretation. Ikkert O.P. – analysis and interpretation of data, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content. Titova M.A. – analysis and interpretation of data; justification of the manuscript. Mironova Yu.S. – analysis and interpretation of data, justification of the manuscript. Sazonov A.E. – development of a concept and design, analysis and interpretation of data, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content; final approval for manuscript publication. Karpova M.R. – substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Сведения об авторах

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Алифинова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Салтыкова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Дорофеева Юлия Борисовна, мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, ассистент, кафедра биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск.

Иккерт Ольга Павловна, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ; ст. преподаватель, Инженерная школа новых производственных технологий, Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера, НИ ТГУ, г. Томск.

Титова Марина Андреевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Сазонов Алексей Эдуардович, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Петров Вячеслав Алексеевич**, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru.

Поступила в редакцию 31.05.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Petrov Vyacheslav A., Junior Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Saltykova Irina V., PhD, Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Irina A., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Natalia G., DM, Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Dorofeeva Yulia B., Junior Researcher, Central Research Laboratory; Assistant Professor, Biology and Genetics Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Ikkert Olga P., PhD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation; Senior Lecturer, Engineering School of New Manufacturing Technologies, The Scientific and Educational Center named after N.M. Kizhner, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Titova Marina A., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Mironova Yulia S., Post-Graduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Sazonov Alexey E., DM, Chief Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Karpova Mariia R., DM, Professor, Head of the Microbiology and Virusology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Petrov Vyacheslav A.**, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru.

Received 31.05.2018

Accepted 12.09.2019

Локальная церебральная гипоперфузия как причина развития симптомов и прогрессирования рассеянного склероза

Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Савинцева Ж.И., Кузнецова Н.М., Рубаник К.С., Катаева Г.В.

*Институт мозга человека (ИМЧ) им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (РАН)
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9*

РЕЗЮМЕ

Введение. Нейродегенеративные процессы играют важную роль в развитии клинических проявлений рассеянного склероза (РС), а также в прогрессировании заболевания. В то же время механизмы нейродегенерации при РС не вполне ясны, что заставляет исследователей обращать внимание на ранее не изученные патогенетические аспекты заболевания. Было показано, что у больных РС могут наблюдаться изменения локального кровотока в головном мозге, однако значение выявленных нарушений изучено недостаточно.

Целью нашей работы являлись оценка особенностей перфузии в очагах демиелинизации и внешне неизмененных структурах головного мозга и определение их взаимосвязи с клиническими проявлениями РС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС в стадии ремиссии (клинической и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), которым проводились МР-перфузия головного мозга с контрастным усилением на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл, а также оценка по шкале функциональных систем (FS), расширенной шкале нетрудоспособности (EDSS), шкале утомляемости (FSS). Анализ данных включал в себя автоматическое построение перфузионных карт для показателей: объем мозгового кровотока CBV, объемная скорость кровотока CBF и среднее время циркуляции MTT в очагах демиелинизации и внешне неизмененных структурах головного мозга.

Результаты. Большой разброс показателей CBV в очагах может свидетельствовать о гетерогенности происходящих в них процессов – от реактивации воспаления до ремиелинизации. Выявленное нами значимое снижение перфузии в лентикюлярных ядрах вне зависимости от тяжести заболевания, которое отрицательно коррелировало с выраженностью утомляемости, позволяет предположить, что терапия, направленная на улучшение перфузии головного мозга, может использоваться в качестве симптоматической терапии РС. Учитывая то, что регионарная гипоперфузия опережает развитие атрофии, мы считаем, что лечение, направленное на улучшение перфузии, способно предотвращать развитие нейродегенеративных изменений при РС, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рассеянный склероз, утомляемость, церебральная перфузия, регионарная гипоперфузия, нейродегенерация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследовательская работа выполнена в рамках поисковых научных исследований согласно госзаданию ИМЧ РАН.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено комиссией по этике ИМЧ РАН (протокол № 1 от 19.02.2015).

Для цитирования: Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Савинцева Ж.И., Кузнецова Н.М., Рубаник К.С., Катаева Г.В.

таева Г.В. Локальная церебральная гипоперфузия как причина развития симптомов и прогрессирования рассеянного склероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>.

УДК 616.832-004.2-02:616.831-005.3-031-06
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>

Regional cerebral hypoperfusion as a cause of symptoms and progression of multiple sclerosis

Prakhova L.N., Ilves A.G., Savintseva Z.I., Kuznetsova N.M., Rubanik K.S., Kataeva G.V.

*N.P. Bechterevo Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
 9, Akademicheskaya Pavlov Str., 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Neurodegenerative processes play an important role in the development of clinical features of multiple sclerosis (MS) as well as in the progression of the disease. At the same time, neurodegenerative mechanisms of MS are not completely clear, which makes researchers pay special attention to pathogenetic aspects of the disease that have not been studied before.

Previously it was shown that MS patients can have alterations in the local cerebral blood flow, however, the meaning of the detected abnormalities is still not clear.

The aim of our work is to evaluate the perfusion character in the demyelinating lesions and normal-appearing brain structures, and to determine their relation to clinical features of MS.

Material and methods. 49 patients with relapsing-remitting and secondary progressive MS with clinical and MRI remission were included in the study. The patients underwent contrast-enhanced MR perfusion of the brain on the 3 Tesla MR-tomograph, as well as the Functional System Score, Expanded Disability Status Score and Fatigue Status Score evaluation. The data analysis included automatic construction of perfusion maps of the cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF) and mean transit time (MTT) values in the normal-appearing brain structures and in the demyelinating lesions and statistical analysis.

Results. The received results allow to presume that variation of CBV values in MS lesions can indicate heterogeneity of processes in these lesions – from reactivation of inflammation to remyelination.

Significant reduction of perfusion in nucleus lenticularis was revealed. This reduction did not depend on the severity of the disease and correlated negatively with the fatigue score. This allows to suppose that the therapy focused on brain perfusion improvement can be used as symptomatic therapy of MS. Considering the fact that regional hypoperfusion precedes the development of brain structure atrophy, it is hypothesized that the improvement of perfusion may prevent neurodegeneration in MS. The obtained findings need further investigation.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, cerebral perfusion, regional hypoperfusion, neurodegeneration.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out as a part of exploration research according to the state order of IHB RAS.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the study signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at IHB RAS (Protocol No. 1 of 19.02.2015).

For citation: Prakhova L.N., Ilves A.G., Savintseva Z.I., Kuznetsova N.M., Rubanik K.S., Kataeva G.V. Regional cerebral hypoperfusion as a cause of symptoms and progression of multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение церебральной перфузии у больных рассеянным склерозом (РС) было продемонстрировано более 30 лет назад с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–4]. Длительное время эти данные были не востребованы. Однако в связи с активным изучением нейродегенеративных процессов при РС и отсутствием эффективной терапии, предотвращающей их развитие, вновь возрос интерес к изучению изменений показателей локального кровотока в головном мозге этой категории больных. Широкое внедрение и совершенствование магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей сопоставлять структурные изменения головного мозга и локальную гемодинамику в отдельно взятых зонах интереса, значительно расширили возможности изучения локальной церебральной перфузии. В настоящее время используются методы как контрастной, так и безконтрастной МР-перфузии. Количественными показателями локального кровотока являются: объемная скорость кровотока (CBF) – скорость прохождения определенного количества крови через 100 г мозгового вещества за единицу времени (мл/100/мин), объем мозгового кровотока (CBV) – общее количество крови в конкретном объеме головного мозга (мл/100 г мозговой ткани), среднее время циркуляции (MTT) – время, за которое кровь проходит через 100 г мозговой ткани.

Изменения перфузии головного мозга при РС изучались как в очагах демиелинизации, так и во внешне неизменном белом веществе (НБВ) и неизменном сером веществе (НСВ). Некоторые исследователи отметили, что очаги при РС в основном располагаются в зонах с низкими показателями перфузии [5, 6] и их объем отрицательно коррелирует с регионарной CBF [7]. Было обнаружено повышение CBF и CBV в очагах, накапливающих контрастное вещество на взвешенных изображениях (ВИ) T1, что, по мнению исследователей, может свидетельствовать об индуцированной воспалением вазодилатации [8]. Y. Ge и соавт. обследовали 17 больных с ремиттирующим типом РС (РРРС) с помощью контрастной МР-перфузии. При сравнении основных показателей перфузии в очагах с контралатеральным НБВ авторы выделили три типа очагов: первый – очаги, накапливающие контрастное вещество; второй – очаги, не накапливающие контрастное вещество, в которых перфузионные характеристики аналогичны очагам, накапливающим кон-

траст; третий тип – очаги, не накапливающие контрастное вещество и с перфузионными характеристиками, отличными от первого типа. В первом и втором типах очагов отмечено повышение CBF и CBV. Полученные результаты показали, что перфузионное исследование позволяет определять очаги, в которых нет грубого нарушения гематоэнцефалического барьера (нет накопления контрастного вещества на T1 ВИ), но, тем не менее, может иметь место реактивация воспаления [9].

Исследования с помощью контрастной МР-перфузии обнаружили снижение CBF в НБВ при клинически изолированном синдроме, подозрительном на развитие РС, при РРРС и первично-прогрессирующем (ПП) РС по сравнению со здоровым контролем [10–13]. Полученные результаты позволили авторам предположить, что церебральная гипоперфузия НБВ развивается у больных РС уже на ранних стадиях заболевания независимо от типа течения и, возможно, является одним из важных патогенетических звеньев развития РС. Гипоперфузия у больных РС была выявлена также в коре и подкорковом сером веществе [14, 15]. Некоторые исследователи обнаружили строгую взаимосвязь между когнитивными нарушениями и гипоперфузией коры и подкоркового серого вещества как у больных с РРРС, так и с вторично-прогрессирующим (ВП) течением РС [15–17]. Однако в исследовании M. Ingrisich и соавт. (2017) [18], включавшем 24 больных РС и 16 человек группы контроля, значимой гипоперфузии НБВ в таламусе и мосту не выявлено. Таким образом, результаты исследований локальной церебральной перфузии у больных РС, возобновившиеся в течение последнего десятилетия, часто противоречивы, что делает актуальными дальнейшие работы в этом направлении.

Цель исследования – оценить особенности локального кровотока в очагах демиелинизации и внешне неизменном сером и белом веществе головного мозга и определить их взаимосвязь с клиническими проявлениями рассеянного склероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 52 больных РС, в том числе трое были исключены из исследования в связи наличием МР-признаков активности процесса. В исследование включались больные с РРРС и ВПРС, определенным согласно критериям Мак-Дональда (2010). Критерием исключения являлись клиническое обострение и (или) МРТ-активность (наличие на МРТ очагов, накапливаю-

щих контрастное вещество) заболевания, терапия системными кортикостероидами за последние 30 дней, изменения в схемах патогенетической и (или) симптоматической терапии за последние 3 мес. Контрольная группа включала 10 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. Все пациенты и здоровые добровольцы перед проведением исследования и любых манипуляций подписывали информированное согласие на участие в исследовании и проведение процедур.

Программа обследования. Клиническое неврологическое обследование: балльная оценка выраженности неврологических нарушений по шкале функциональных систем (FS), расширенной шкале инвалидизации (EDSS) и по шкале утомляемости Fatigue Severity Scores (FSS). Для сопоставления клинических проявлений РС с результатами анализа МР-перфузии больные были разделены на группы в соответствии со степенью инвалидизации согласно шкале EDSS: 1 – легкая инвалидизация (0–3,0 балла); 2 – умеренная инвалидизация (3,5–6,0 баллов); 3 – тяжелая инвалидизация (более 6,0 баллов).

МР-обследование проводилось на аппарате АСНIEVA 3T (Philips, Япония) при помощи 8-канальной головной катушки. Протокол сканирования включал в себя T2 TSE изображения (TR/TE = 3000/80 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), аксиальные и сагиттальные FLAIR изображения (TR/TE = 11000/125 ms, TI = 2 800 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), прекоонтрастные T1 SE изображения (TR/TE = 700/10 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), постконтрастные 3D FFE T1 серии изображений (TR/TE = 500/50 ms, 96 срезов, толщина среза 1 мм). МР-перфузия с контрастным усилением для определения параметров CBF, CBV, МТТ. Измерение показателей контрастной МР-перфузии проводилось мануально в очагах демиелинизации и внешне не измененном белом веществе, расположенном контралатерально. Кроме того, оценивались показатели перфузии на уровне моста, среднего мозга, в таламусах, лентикулярных ядрах, колоне и валике мозолистого тела, в белом веществе базальных отделов лобных долей, в семиовальных центрах, в основании пре- и постцентральной извилин обоих полушарий головного мозга (рис. 1).

Статистический анализ. Использовались корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, уровень значимости $p < 0,01$), однофакторный дисперсионный анализ с процедурой post-hoc с использованием критерия Фишера и проверкой предположения о нормальности распределений и гомогенности дисперсий с

использованием тестов Шапиро – Уилка и Левене ($p < 0,05$), а также непараметрический тест Краскела – Уоллиса ($p < 0,05$).

Приведены те результаты, которые выявляются как параметрическими, так и непараметрическими методами анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows (серийный № AXAR208F447913FA-B).

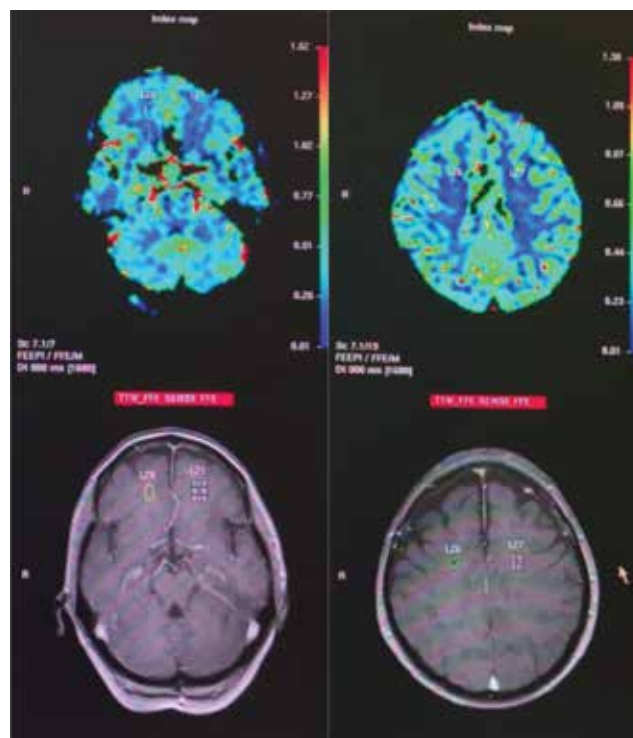


Рис. 1. Выбор зон интереса на постконтрастных взвешенных изображениях T1 и перфузионных картах

Fig. 1. Areas of interest on the post-contrast T1-WI and perfusion maps

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимых различий CBV, CBF, МТТ в очагах, гипоинтенсивных на T1 ВИ, по сравнению с симметричной зоной НБВ контралатерального полушария как во всей группе больных РС, так и в отдельно взятых группах с легкой, умеренной и тяжелой инвалидизацией не выявлено (рис. 2).

Большой разброс CBV и CBF в очагах может свидетельствовать о гетерогенности очагов, гипоинтенсивных на T1 ВИ, включая как «истинно» неактивные очаги, так и очаги, в которых может развиваться реактивация воспаления, не вызывающая грубого нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [19]. Таким образом,

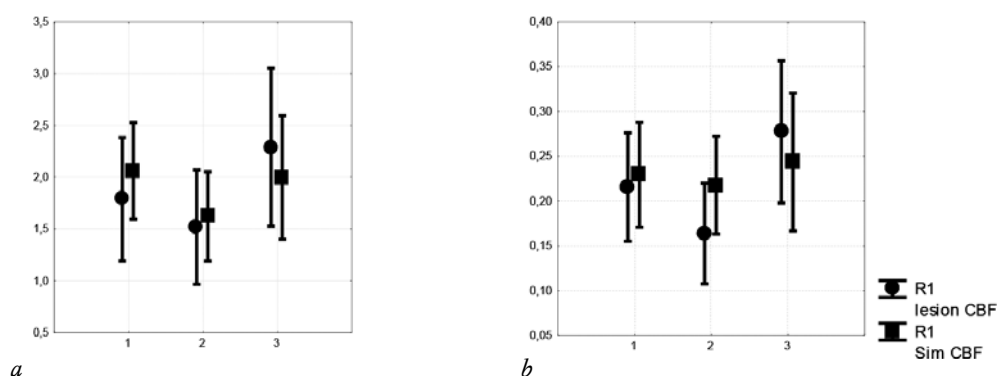


Рис. 2. Уровень CBV (a) и CBF (b) в очагах, гипоинтенсивных на T1 ВИ, не накапливающих контрастное вещество, и контралатеральном неизменном белом веществе в группах с различной тяжестью инвалидизации: 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал

Fig. 2. CVB (a) and CBF (b) values in contrast-negative T1-WI hypointensive lesions and contralateral normal-appearing white matter (NAWM) in patients with different disability scale: 1– mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability; $m \pm$ confidence interval 95%

отсутствие на T1 ВИ проводимых с контрастированием очагов, накапливающих контраст, не всегда соответствует истинной ремиссии. Этот факт может объяснять клинические ситуации, в которых отмечается нарастание неврологического дефицита без МР-активности процесса на T1 ВИ с контрастированием. В такой ситуации речь может идти не о начале неуклонного прогрессирования, а о «вяло текущем» обострении, которое требует соответствующей терапии 9 (рис. 3, 4).

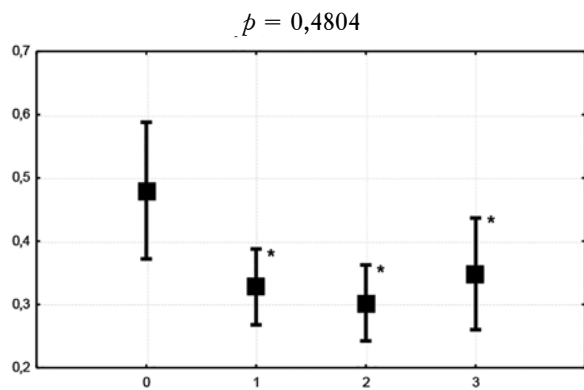


Рис. 3. Мозговой кровоток в *nucleus lenticularis* у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с группой контроля: 0 – контрольная группа, 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал. * значимые отличия от контрольной группы

Fig. 3. Significant decrease in the *nucleus lenticularis* CBF values in MS patients in comparison with healthy controlss: 0 – healthy control, 1 – mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability, $m \pm 0.95$ confidence intervals. * significant difference from the control group

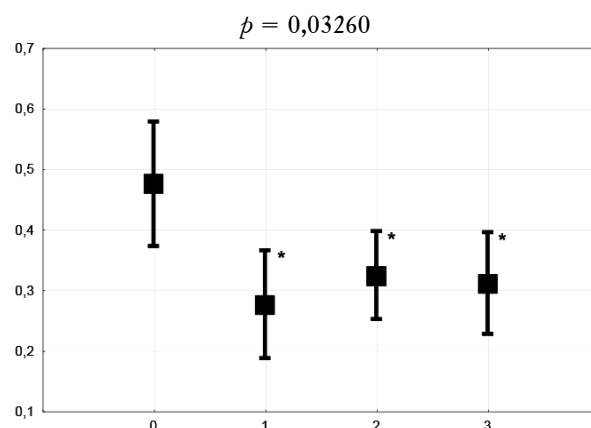


Рис. 4. Взаимосвязь между изменением перфузии и тяжестью мозжечковых нарушений: 0 – отсутствие мозжечковых нарушений, 1 – легкая инвалидизация, 2 – умеренная инвалидизация, 3 – тяжелая инвалидизация; $m \pm 95\%$ -й доверительный интервал. * значимые отличия от контрольной группы

Fig. 4. Interrelation between the perfusion values and the severity of cerebellar dysfunction. ANOVA, $m \pm 0.95$ confidence intervals, * – significant difference from the control group. 0 – without cerebellar dysfunction: 1 – mild disability, 2 – moderate disability, 3 – severe disability

Полученные результаты свидетельствуют о снижении перфузии в лентикулярных ядрах билатерально во всей группе больных и даже при минимальных нарушениях по шкале функциональных систем. Анатомически лентикулярные ядра включают в себя две структуры: скорлупу и бледный шар. R.B. Postuma и A. Dagher при проведении метаанализа 126 исследований (83 – с использованием ПЭТ и 41 – с применением

функциональной МРТ) определили различные паттерны коактивации корковых областей и структур полосатого тела, которые, в частности, подтвердили существующую ранее концепцию, что скорлупа является основной «моторной» структурой полосатого тела [20]. В проведенных нами ранее исследованиях [21, 22] выявлено, что наличие минимальных клинических признаков поражения функциональных систем, за исключением зрительных нарушений, сопровождается развитием общей атрофии и нейродегенеративными изменениями скорлупы и, в меньшей степени, таламуса. Кроме того, при анализе изменений в группах пациентов с различной степенью инвалидизации было показано, что глобальные и регионарные атрофические нарушения (скорлупы, таламуса, отдельных регионов коры) достоверно отличаются от нормы при умеренной и выраженной инвалидизации (3,5 балла и выше).

При морфометрическом анализе объем структур, составляющих лентикулярное ядро, достоверно снижается в группе больных РППС с длительностью заболевания более 5 лет и при ВППС. Таким образом, как и в исследованиях, проведенных другими авторами [8, 10–12], полученные нами результаты позволяют предположить, что церебральная гипоперфузия развивается у больных РС уже на ранних стадиях и, возможно, является одним из важных патогенетических звеньев в развитии нейродегенеративных изменений головного мозга у больных РС.

При корреляционном анализе клинических параметров и показателей локальной перфузии выявлена значимая отрицательная корреляция между утомляемостью и CBF в левом и правом лентикулярных ядрах (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена $p = -0,568$ и $p = -0,569$ соответственно, рис. 5).

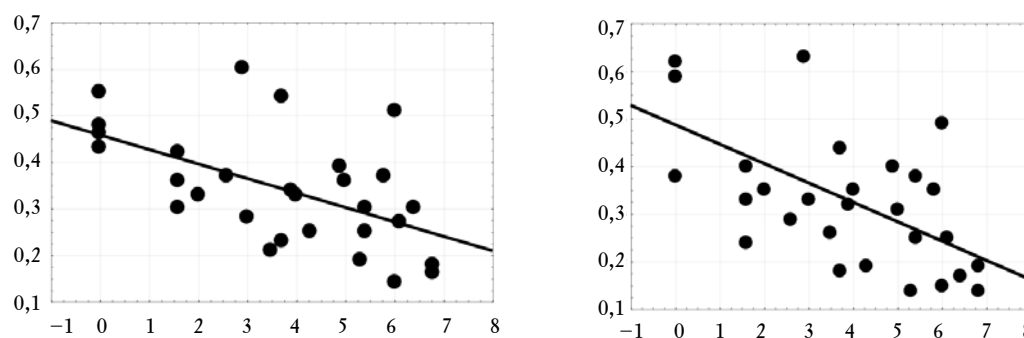


Рис. 5. Корреляция между выраженностью утомляемости по шкале FSS, баллы, и величиной CBF в левом ($p = -0,568$) и правом ($p = -0,569$) лентикулярных ядрах ($p < 0,01$)

Fig. 5. Correlation between the CBF value in the left ($p = -0.568$) and right ($p = -0.569$) lenticular nuclei and FSS scale, $p < 0.01$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Утомляемость при рассеянном склерозе встречается у 75–92% пациентов, является одним из ключевых симптомов, влияющих на качество жизни и может быть первым симптомом обострения РС. Патогенез утомляемости при рассеянном склерозе до настоящего времени является предметом многочисленных исследований. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще [23]. Учитывая, что скорлупа, входящая в состав лентикулярного ядра, является основной «моторной» структурой полосатого тела [20], полученные нами данные могут объяснить более частые наблюдения повышенной утомляемости у пациентов с пирамидной

недостаточностью. Это позволяет предположить, что терапия, направленная на улучшение перфузии головного мозга, может использоваться в качестве симптоматического лечения утомляемости у больных РС. Кроме того, учитывая тот факт, что регионарная гипоперфузия опережает развитие атрофии, можно предположить, что лечение, направленное на улучшение перфузии, может предотвращать развитие нейродегенеративных изменений, что требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swank R.L., Roth J.G., Woody D.C.Jr. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 1983; 5 (1): 37–59. DOI: 10.1080/01616412.1983.11739631.

2. Brooks D.J., Leenders K.L., Head G., Marshall J., Legg N.J., Jones T. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1984; 47 (11): 1182–1191. DOI: 10.1136/jnnp.47.11.1182.
3. Lycke J., Wikkelso C., Bergh A.C., Jacobsson L., Andersen O. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime. *Eur. Neurol.* 1993; 33 (2): 163–167. DOI: 10.1159/000116926.
4. Sun X., Tanaka M., Kondo S., Okamoto K., Hirai S. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann. Nucl. Med.* 1998; 12: 89–94.
5. Holland C.M., Charil A., Csapo I., Liptak Z., Ichise M., Khoury S.J. et al. The relationship between normal cerebral perfusion patterns and white matter lesion distribution in 1,249 patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimaging*. 2012; 22 (2): 129–136. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00585.x.
6. Narayana P.A., Zhou Y., Hasan K.M., Datta S., Sun X., Wolinsky J.S. Hypoperfusion and T1-hypointense lesions in white matter in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014; 20 (3): 365–373. DOI: 10.1177/1352458513495936.
7. Ota M., Sato N., Nakata Y., Ito K., Kamiya K., Maikusa N. et al. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn. Reson. Imaging*. 2013; 31 (6): 990–995. DOI: 10.1016/j.mri.2013.03.016.
8. Ingrisch M., Sourbron S., Morhard D., Ertl-Wagner B., Kämpfel T., Hohlfeld R., Reiser M., Glaser C. Quantification of Perfusion and Permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 2012; 47 (4): 252–258. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823bfc97.
9. Ge Y., Law M., Johnson G., Herbert J., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (6): 1539–1547.
10. Law M., Saindane A.M., Ge Y., Babb J.S., Johnson G., Mannon L.J. et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004; 231 (3): 645–652. DOI: 10.1148/radiol.2313030996.
11. Adhya S., Johnson G., Herbert J., Jaggi H., Babb J.S., Grossman R.I. et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0T. *NeuroImage*. 2006; 33 (4): 1029–1035. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.008.
12. Varga A.W., Johnson G., Babb J.S., Herbert J., Grossman R.I., Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009; 2829 (1–2): 28–33. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.036.
13. Ingrisch M., Sourbron S., Morhard D., Ertl-Wagner B., Kämpfel T., Hohlfeld R., Reiser M., Glaser C. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 2012; 47 (4): 252–258. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823bfc97.
14. Papadaki E.Z., Mastorodemos V.C., Amanakis E.Z., Tsekouras K.C., Papadakis A.E., Tsavalas N.D. et al. White matter and deep gray matter hemodynamic changes in multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Magn. Reson. Med.* 2012; 68 (6): 1932–1942. DOI: 10.1002/mrm.24194.
15. Debernard L., Melzer T.R., Van Stockum S., Graham C., Wheeler-Kingshott C.A., Dalrymple-Alford J.C., Miller D.H., Mason D.F. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (5): 544–551. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305612.
16. Hojjat S.P., Cantrell C.G., Vitorino R. et al. Regional reduction in cortical blood flow among cognitively impaired adults with relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2016; 22 (11): 1421–1428. DOI: 10.1177/1352458515622696.
17. Hojjat S., Cantrell C., Carroll T. et al. Perfusion reduction in the absence of structural differences in cognitively impaired versus unimpaired RRMS patients. *Mult. Scler.* 2016; 22 (13): 1685–1694. DOI: 10.1177/1352458516628656.
18. Ingrisch M., Sourbron S., Herberich S., Schneider M.J., Kämpfel T., Hohlfeld R., Reiser M.F., Ertl-Wagner B. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging suggests normal perfusion in normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Invest. Radiol.* 2017 March; 52 (3): 135–141. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000320.
19. Ge Y., Law M., Johnson G., Herbert J., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (6): 1539–1547.
20. Postuma R.B., Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb. Cortex*. 2006; 16 (10): 1508–1521. DOI: 10.1093/cercor/bhj088.
21. Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Савинцева Ж.И., Столярков И.Д., Трофимова Т.Н. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (3): 52–60. [Prakhova L.N., Magonov E.P., Ilves A.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Malakhova E.S., Savintseva Zh.I., Stolyarov I.D., Trofimova T.N. The effect of neurodegenerative changes in the brain on the formation of the clinical picture of the disease in patients

with multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (3): 52–60. (in Russ.)). DOI: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60.

22. Прахова Л.Н. Клинико-лучевое исследование механизмов развития демиелинизирующих заболеваний (рассеянного склероза): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014: 241. [Prakhova L.N. Clinical and radiographic study of the development mechanisms of demyelinating diseases (multiple sclerosis): Abstracts

from the Doctor of Medical Sciences thesis. 2014: 41 (in Russ.)].

23. Лашч Н.Ю., Бойко А.Н. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (1): 82–85. [Lashch N.Yu., Boyko A.N. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8 (1): 82–85 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-82-85].

Вклад авторов

Прахова Л.Н. – разработка протокола исследования, набор и неврологическое обследование больных, анализ результатов исследования. Ильвес А.Г. – набор больных, анализ результатов исследования. Савинцева Ж.И. – проведение и обработка результатов МРТ. Кузнецова Н.М. – проведение и обработка результатов МРТ. Рубаник К.С. – обработка результатов исследований; Катаева Г.В. – статистическая обработка результатов исследования.

Authors contribution

Prakhova L.N. – design of the research protocol, recruitment and neurologic examination of patients, analysis of the research findings. Ilves A.G. – recruitment of patients, analysis of the research findings. Savintseva Zh. I. – carrying out of MRI and processing of the results. Kuznetsova N.M. – carrying out of MRI and processing of the results. Rubanik K.S. – processing of the research results. Kataeva G.V. – statistical processing of the research results.

Сведения об авторах

Прахова Лидия Николаевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией нейрореабилитации, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-4776-2999.

Ильвес Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Савинцева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-9306-2101.

Кузнецова Наталия Михайловна, аспирант, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Рубаник Кирилл Сергеевич, аспирант, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Катаева Галина Вадимовна, канд. биол. наук, зам. директора по научной работе, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

(✉) Прахова Лидия Николаевна, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Authors information

Prakhova Lidiia N., DM, Head of the Laboratory of Neurorehabilitation, IHB RAS, St. Petersburg, Russian Federation.

Prakhova Lidiia N., DM, Head of the Neurorehabilitation Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4776-2999.

Ilves Aleksander G., PhD, Senior Researcher, Neuroimmunology Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Savintseva Zhanna I., PhD, Radiologist, Radiology Department, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9306-2101.

Kuznetsova Natalia M., Graduate Student, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Rubanik Kirill S., Graduate Student, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Kataeva Galina V., PhD, Deputy Director for Scientific Work, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

(✉) Prakhova Lidiia N., e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Поступила в редакцию 31.03.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Received 31.03.2018

Accepted 12.09.2019

Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости

Рощина О.В.¹, Розин А.И.¹, Счастный Е.Д.¹, Бохан Н.А.^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение клинко-психопатологических, клинко-катамнестических, клинко-динамических особенностей аффективных расстройств (АР) и алкогольной зависимости (АЗ) при их коморбидных сочетаниях.

Материалы и методы. Обследованы 88 человек с АР и АЗ – 33 женщины (37,5%) и 55 (62,5%) мужчин. Первая группа – 31 пациент (35,0%) с АЗ без коморбидной аффективной симптоматики, вторая – 29 больных (33,0%) с расстройством настроения без зависимости от алкоголя, третья – 28 пациентов (32,0%) с коморбидным течением АЗ и АР. Между группами по половозрастному составу по уровню статистической значимости различий не выявлено ($p = 0,115$ – по половому составу, $p = 0,248$ – по возрастному составу). В исследовании использовался клинко-психопатологический, клинко-катамнестический, клинко-динамический и статистические методы. Статистическую обработку проводили с использованием χ^2 Пирсона, U -критерия Манна – Уитни для сравнения независимых выборок и корреляционного анализа Спирмена (r).

Результаты. У пациентов второй и третьей групп по уровню статистической значимости различий реже диагностировалась дистимия (10,4 и 32,1% соответственно, $p = 0,023$), что свидетельствует о хроническом варианте течения аффективной патологии в группе пациентов, страдающих АЗ. Средняя продолжительность псевдозападов в первой группе пациентов была выше – 7 (4; 17) сут, чем в третьей группе – 5,5 (3,5; 9,5) ($p = 0,043$). Давность заболевания в первой и третьей группах составила 10 (6; 18,5) и 14 (10; 19,75) лет соответственно ($p = 0,036$), что подтверждает негативное влияние коморбидности на клинко-динамические особенности при сочетании АЗ и АР.

Заключение. Сосуществование АЗ и аффективной патологии усиливает суицидальный риск отдельных заболеваний; в случае коморбидного течения АЗ и аффективной патологии отмечена тенденция к раннему появлению симптомов АЗ и быстрой их динамике, меньшая продолжительность светлых промежутков АР и АЗ, относительно низкая толерантность к спиртному, более выражен депрессогенный эффект этилового спирта.

Ключевые слова: расстройства настроения, алкогольная зависимость, коморбидность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 19-15-00023 «Клинические особенности и поиск потенциальных биомаркеров коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН (протокол № 6 от 21 июня 2017 г.).

Для цитирования: Рощина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 110–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-110-118>.

УДК 616.89-008.441.13-02:616.895-06

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-110-118>

Clinical value of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence

Roshchina O.V.¹, Rozin A.I.¹, Schastnyy E.D.¹, Bokhan N.A.^{1,2,3}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of Russian Academy Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *National Research Tomsk State University (NR TSU) 36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim was to study the clinical-psychopathological, clinical-follow-up, clinical-dynamic features of mood disorders (MD) and alcohol use disorder (AUD) with their comorbidity combinations.

Materials and methods. The study included 88 people with AUD and MD: 33 women (37.5%) and 55 (62.5%) men. The first group was 31 patients (35.0%) with AUD without comorbid affective symptoms, the second was 29 patients (33.0%) with MD without alcohol dependence, and the third was 28 patients (32.0%) with comorbid AUD and MD. There were no statistically significant differences between the groups by age and sex composition, by the level of statistical significance of differences ($p = 0.115$ – by sex, $p = 0.248$ – by age). The study used clinical, psychopathological, clinical and follow-up, clinical, dynamic and statistical methods. Statistical processing was performed using Pearson's χ^2 , Mann – Whitney U -test for comparing independent samples and Spearman's correlation analysis (r).

Results. Patients of the second and third groups were diagnosed with dysthymia more rarely in statistically significant values by the level of statistical significance of differences (10.4% and 32.1% respectively, $p = 0.023$) and this testifies to MD taking chronic course in patients with AUD. The average duration of bout of heavy-drinking in the first group was longer than in the third group – 7 (4; 17) and 5,5 (3.5; 9.5) days accordingly ($p = 0.043$). Duration of the disease in the first and third groups was 10 (6; 18.5) and 14 (10; 19.75) years, respectively ($p = 0.036$). It confirms the negative impact of comorbidity on the clinical-dynamic features in the case of co-existing of AUD and MD.

Conclusion. The coexistence of alcohol dependence and affective pathology enhances the suicidal risk of certain diseases. A tendency to the early appearance of symptoms of AUD and their rapid dynamics, a shorter duration of light intervals of MD and AUC, a relatively low tolerance to alcohol and pronounced depressogenic effect of alcohol in the case of comorbidity were found.

Key words: alcohol dependence, mood disorders, comorbidity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant 19-15-00023 “Clinical features and the search for potential biomarkers of comorbidity of alcoholism and affective disorders”.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent. The study was approved by the local ethics committee under the Mental Health Research Institute TNRMC (Protocol No. 6 of 06.21.2017).

For citation: Roshchina O.V., Rozin A.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A. Clinical value of comorbidity of affective disorders and alcohol dependence. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 110–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-110-118>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальные проблемы психического здоровья населения в мире представлены депрессивными, тревожными, соматоформными расстройствами и алкогольной зависимостью [1]. Своевременная диагностика и раннее лечение этих состояний необходимы для предотвращения перехода их в злокачественные формы, снижения бремени социальной и трудовой недееспособности населения [2–5]. Проблема коморбидности психических расстройств широко обсуждается в психиатрическом сообществе в связи с тем, что преморбидную личность аддиктивного больного невозможно в полной мере назвать «здоровой», с одной стороны, и лица с аффективной патологией подвержены формированию патологического защитного поведения, к которому можно отнести и склонность к употреблению психоактивных веществ, с другой [6–8]. Основной проблемой в изучении данной категории больных является изменчивость клинических проявлений от злокачественных расстройств к наиболее часто встречающимся субклиническим. Таким образом, сочетание двух психиатрических патологий воздействует на патоморфоз клинико-динамических характеристик каждого из них, влияя на дифференциально-диагностическую и терапевтическую работу с данной когортой пациентов [9].

Цель – изучение клинико-психопатологических, клинико-катамнестических, клинико-динамических особенностей аффективных расстройств и алкогольной зависимости при их коморбидных сочетаниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 88 человек, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Проведено сплошное исследование пациентов, поступивших на лечение с верифицированным диагнозом по МКБ-10 [10] алкогольной зависимости (АЗ) или аффективного расстройства (АР).

Исследуемые пациенты были распределены на три группы. В первую группу включены пациенты, страдающие алкогольной зависимостью

без коморбидной аффективной симптоматики ($n = 31$), во вторую – с расстройством настроения без зависимости от алкоголя ($n = 29$), в третью – с коморбидным течением АЗ и АР ($n = 28$). Средний возраст пациентов по группам составил: 44 (40; 53) года среди больных АЗ, 50 (36,5; 57) лет у пациентов с АР и 44,5 (36,5; 48,75) года в группе пациентов с сочетанным диагнозом. В группе зависимых от алкоголя преобладали мужчины (87,1%), среди пациентов с расстройством настроения – женщины (72,4%), в группе пациентов с двумя заболеваниями мужчины составили 71,4%. Между группами по половозрастному составу различий не выявлено ($p = 0,115$ – по половому составу; $p = 0,248$ – по возрастному составу; критерий χ^2).

В работе использовались клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, клинико-динамический и статистические методы исследования. При поступлении пациентам проводилось структурированное клиническое интервью с заполнением карты исследования больного.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета стандартных прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США). Предварительно проводилась проверка выборок на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, который проверяет гипотезу об отсутствии различий между наблюдаемым распределением признака и теоретически ожидаемым нормальным распределением. Количественные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей $Me (Q_1; Q_3)$. Для сравнения групп по качественному признаку был использован критерий χ^2 Пирсона, уровень статистической значимости различий между группами определяли при помощи критерия Манна – Уитни. При проверке гипотез критический уровень значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные демографические характеристики расходятся с литературными данными, показывающими, что депрессивная патология в сочетании

с АЗ в 2 раза чаще встречается в женской популяции [11, 12].

В группе пациентов с сочетанием АЗ и расстройством настроения коморбидная аффективная патология была представлена преимущественно дистимией (32,1%), депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках биполярного (28,6%) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (25%). В 14,3% случаев коморбидность была представлена депрессивным эпизодом легкой (3,6%) или средней (10,7%) степени. По данным литературы, среди 45–60% злоупотребляющих алкоголем пациентов выявляются признаки биполярного аффективного расстройства (БАР) или циклотимии [13, 14].

Структура АР в группе без коморбидности с синдромом зависимости была представлена дистимией (10,4%), депрессивным эпизодом различной степени тяжести (34,5%), депрессивным эпизодом в рамках РДР (31,0%) и смешанным или депрессивным эпизодом в рамках БАР (24,1%).

Полученные данные свидетельствуют о преимущественно хроническом и стертом варианте течения аффективной патологии в группе пациентов, страдающих также синдромом зависимости, по сравнению с группой больных с «чистыми» АР ($p = 0,023$, χ^2).

При катamnестической оценке суицидального поведения обследуемых пациентов по уровню статистической значимости различий обнаружены различия ($p = 0,04$, χ^2). В группе больных АЗ в 91,9% наблюдений не было указаний на суицидальные мысли или действия. Пациенты с «чистыми» АР ($n = 7$; 24,1%) в анамнезе имели место суицидальные мысли ($n = 4$; 13,8%) и действия ($n = 3$; 10,3%), а один из обследованных (3,4%) предпринимал суицидальные попытки. Суицидальное поведение в этой группе в 85,7% случаев ($n = 6$) не было связано с состоянием алкогольного опьянения.

В группе пациентов с коморбидностью аффективного и аддиктивного расстройства суицидальные мысли отмечались в 17,9% случаев ($n = 5$), действия – в 7,1% ($n = 2$) и в 10,7% ($n = 3$) предпринимались суицидальные попытки. Суицидальная активность в половине случаев была сопряжена с состоянием алкогольного опьянения.

По данным отечественных исследователей, из числа суицидентов с психическими расстройствами 29,7% страдают АЗ, 18,9% – депрессивными расстройствами (ДР) [15]. Злоупотребление алкоголем или АЗ обнаруживаются в 43% случаев самоубийств, а среди выживших после парасуицида

мужчин 50% имели проблемы, связанные с употреблением алкоголя, у 23% из них диагностирована алкогольная зависимость [16, 17].

Исходя из данных, полученных в данном исследовании, сосуществование аддикции и аффективной патологии усиливает суицидальный риск отдельных заболеваний, а суицидальные тенденции в группе пациентов с коморбидными расстройствами чаще приводят к активным аутоагрессивным действиям ($p = 0,04$, χ^2).

При анализе семейного анамнеза пациентов отмечается более высокая наследственная отягощенность АЗ в группе с коморбидным диагнозом. Родственники этих пациентов страдали АЗ в 57,1% наблюдений ($n = 16$), в то время как в группе с «чистой» АЗ – 29,0% ($n = 9$), «чистым» АР – в 24,0% ($n = 7$). Наследственная отягощенность аффективной патологией была выше в группе с АР – 20,7% ($n = 6$), против 14,3% ($n = 4$) у пациентов с коморбидностью и 6,5% ($n = 2$) в группе зависимых. В группах с коморбидностью и чистым АР наследственная отягощенность суицидами наблюдалась в 17,9% ($n = 5$) и 17,2% ($n = 5$) случаев соответственно, парасуицидами – в 3,4% ($n = 1$) и 3,6% ($n = 1$). Среди родственников пациентов, страдающих «чистой» АЗ, суицидов не отмечалось.

Согласно многофакторной биопсихосоциальной модели АЗ и АР, неспецифическими, общими биологическими факторами для возникновения депрессивных расстройств и АР являются наследственная отягощенность, а также особенности микросоциального окружения, оказывающие влияние на формирование психологических конструктов и социальных навыков [18]. Интерпретируя полученные данные, можно сделать вывод о более отягощенной наследственности в группе пациентов с двойным диагнозом как по наркологической, так и по психиатрической патологии в сравнении с группой аддиктов и значительно выраженной отягощенности АР по сравнению с группой пациентов с расстройством настроения ($p = 0,048$; χ^2).

Клинико-катamnестические особенности течения заболевания

Давность появления первичного депрессивного эпизода составила 5 (2,5; 11,0) лет в группе пациентов с «чистой» аффективной патологией и 7,5 (2,25; 13,0) лет у пациентов с коморбидностью ($p = 0,042$; критерий Манна – Уитни).

Для синдрома зависимости от алкоголя давность заболевания (от возраста формирования алкогольного абстинентного синдрома) составила в группах с АЗ и коморбидностью 10 (6; 18,5)

и 14 (10; 19,75) лет соответственно ($p = 0,036$; критерий Манна – Уитни). То есть давность заболевания как аффективной, так и аддиктивной патологией была выше в группе пациентов с двумя сосуществующими диагнозами по сравнению с группами пациентов с люцидными формами заболевания при том, что существенных различий по возрастным показателям в группах не наблюдалось. Следовательно, отмечается тенденция к раннему появлению симптомов и быстрой их динамике в случае коморбидности аффективного и аддиктивного расстройства, что согласуется с результатами, полученными отечественными учеными [7, 11].

При анализе катамнеза пациентов в исследуемых группах обнаружено, что предыдущие госпитализации с диагнозом, аналогичным текущему, имели место среди 71,0% больных АЗ (2 (0; 3) раза), 55,2% больных аффективными расстройствами (1 (0; 2) раз). Из числа пациентов группы с коморбидными заболеваниями 60,7% госпитализировались с АР и синдромом зависимости от алкоголя или АЗ с выраженной депрессивной симптоматикой, требовавшей назначения антидепрессивной терапии (2 (0; 5) раза).

Среди пациентов с коморбидностью госпитализировались ранее с другим диагнозом 14,3% ($n = 4$). Из них 75% ($n = 3$) лечились от единичных или повторяющихся депрессивных эпизодов и 25,0% ($n = 1$) – от АЗ. Из числа пациентов с аффективной патологией 6,9% ($n = 2$) обращались за помощью по поводу тревожного расстройства.

Анализируя литературные данные, сложно прийти к единому мнению относительно влияния коморбидных депрессивных расстройств на клиническое течение АЗ. Часть исследователей говорят о том, что алкогольная зависимость, возникающая на фоне расстройства настроения, отличается относительно малой прогрессивностью, а углубление эндогенной депрессии ведет к прекращению алкоголизаций [19]. Некоторые авторы отмечают тенденции к злокачественному течению АЗ и депрессии, существующих коморбидно [20]. В проведенном клинико-катамнестическом исследовании получены данные, демонстрирующие меньшую продолжительность светлых промежутков аффективного расстройства и АЗ в коморбидности по сравнению с группами пациентов с «чистой» патологией ($p = 0,037$; критерий Манна – Уитни) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Светлые промежутки и ремиссии в течении заболевания, мес, $Me (Q_1; Q_3)$ Light intervals and remissions during the course of the disease, months, $Me (Q_1; Q_3)$				
Показатель Parameter	Максимальная продолжительность ремиссии аффективного расстройства Maximum duration of remission of a mood disorder	Максимальная продолжительность светлого промежутка АЗ Maximum duration of remission of alcohol use disorders	Длительность последней ремиссии аффективного расстройства The duration of the last remission of mood disorder	Длительность последнего светлого промежутка АЗ The duration of the last remission of alcohol use disorder
Пациенты с АЗ Patients with AUD	–	12 (3; 24)	–	9 (2; 18,5)
Пациенты с расстройствами настроения Patients with mood disorders	5 (3; 21,75)	–	3 (1; 6)	–
Пациенты с коморбидным диагнозом Patients with comorbidity	4 (0; 12)	6 (1,25; 34,5)	3 (0; 9)	3 (1; 12)

Клинико-динамические особенности течения аддиктивных и аффективных расстройств в исследуемых группах

Продолжительность текущего аффективного эпизода в группе с коморбидным течением была больше, чем в группе с «чистой» депрессией: 8 (3; 24) и 6 (3; 12) мес соответственно ($p = 0,041$; критерий Манна – Уитни). Текущий период злоупотребления алкоголем также был продолжи-

тельнее в группе с коморбидностью: 8 (2,25; 12) мес, в то время как пациенты с зависимостью без расстройств настроения употребляли алкоголь до обращения за помощью в течение 7 (2; 24) мес ($p = 0,03$; критерий Манна – Уитни).

Примечательно, что опыт или потребность в приеме алкоголя с целью коррекции психоэмоционального состояния в той или иной степени присутствовал в каждой группе (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Прием алкоголя для коррекции психоэмоционального состояния, <i>n</i> (%)				
Alcohol intake for the correction of the psychoemotional state, <i>n</i> (%)				
Показатель Parameter	Не было желания принять алкоголя для коррекции настроения Absence of the desire to take alcohol for the correction of mood	Желание принять алкоголь возникало, но не осуществлялось The desire to take alco- hol was present, but not carried out	Прием алкоголя положительно влиял на фон настроения Alcohol intake posi- tively influenced mood background	Прием алкоголя усугублял аффективную симптоматику Alco- hol intake exacerbated affective symptoms
Пациенты с алкогольной зависимостью Patients with AUD	9 (29,0)	4 (12,9)	16 (51,6)	2 (6,5)
Пациенты с расстройствами настроения/Patients with mood disorders	22 (75,9)	3 (10,3)	–	4 (13,8)
Пациенты с коморбидным диагнозом Patients with comorbidity	4 (14,3)	4 (14,3)	11 (39,3)	9 (32,1)

По данным литературы, пациенты с коморбидной патологией чаще других прибегали к приему алкоголя в качестве «самолечения» от расстройств настроения [21]. В нашем исследовании показано, что алкогольные эксцессы осуществлялись не в силу ослабления борьбы мотивов, а в силу того, что мысли об алкоголе в качестве «терапевтического» средства возникали у них чаще. При этом депрессивный эффект алкоголя усугублял аффективную симптоматику в 45% случаев его приема ($p = 0,001$; χ^2).

Клиническая картина синдрома зависимости от алкоголя в группе с коморбидным заболеванием имела следующие особенности в сравнении с люцидной формой течения болезни: относительно низкая толерантность к спиртному: 11 (11; 17,75) стандартных порций против 16 (11; 23) ($p = 0,01$, критерий Манна – Уитни); преобладание амнестических форм опьянения в виде палимпсестов – 8 2,1% ($n = 23$) против 56,5% ($n = 17$) ($p = 0,042$; χ^2); преимущественно седативное влияние алкоголя, отмечаемое субъективно, – 57,1% ($n = 16$) против 48,4% ($n = 15$) ($p = 0,02$; χ^2). Иными словами, в картине опьянения пациентов, страдающих, наряду с АЗ расстройством настроения, более выражен депрессогенный эффект этилового спирта. При этом средняя продолжительность псевдозапоев в группе пациентов с коморбидностью была ниже – 5,5 (3,5; 9,5) сут против 7 (4; 17) сут в группе с монодиагнозом ($p = 0,043$; критерий Манна – Уитни). Продолжительность синдрома отмены алкоголя в обеих группах была одинакова – 3 (2; 4) сут.

Из общего числа пациентов с АЗ 54,8% ($n = 17$) употребляли алкоголь с гедонистической моти-

вацией, 33,9% ($n = 11$) преследовали атарактические цели. В группе пациентов с коморбидным АР ведущим мотивом алкоголизации выступали атарактические цели (42,9%, $n = 12$) и коррекция эмоционального состояния (35,7%, $n = 10$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее неоднократно исследователи указывали на фактическое преобладание встречаемости АЗ у мужчин и ДР у женщин. При коморбидности такое соотношение мужчин и женщин меняется. По литературным данным, среди мужчин с алкогольной зависимостью ДР встречаются в 30%, у женщин в 60–70% [22, 23]. В проведенном нами исследовании среди пациентов с двойным диагнозом мужчин оказалось значительно больше (71,4%).

При сопоставлении клинико-катамнестической картины течения АР и АЗ в каждой группе отмечена тенденция к более раннему формированию патологии, снижение количества и продолжительности ремиссий (светлых промежутков) при их сосуществовании. Расстройства настроения в коморбидности с АЗ представлены в основном хроническими формами: дистимией, повторными депрессивными эпизодами в рамках БАР или РДР, в то время как в группе с «чистой» нозологией единичные ДЭ встречались более, чем в трети наблюдений. При оценке катамнеза уровень статистической значимости различий показал, что при коморбидности значимо возрастает риск суицидальной активности пациентов. Течение алкогольной зависимости в этой группе характеризуется меньшей толерантностью, выраженностью депрессогенного и анамнестического эффекта этилового спирта.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о неблагоприятном взаимодействии АР и АЗ при коморбидности, что необходимо учитывать в их терапии. Преобладание хронических и субклинических форм аффективной патологии может приводить к диагностическим трудностям, когда расстройства настроения остаются невыявленными, скрываясь за фасадом алкогольной зависимости и, напротив, злоупотребление алкоголем может маскироваться на фоне длительного расстройства настроения. Таким образом, особый терапевтический алгоритм в отношении возможного коморбидного сочетания расстройств аффективного спектра и алкогольной зависимости необходим как в психиатрической, так и в наркологической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что сосуществование АЗ и аффективной патологии усиливает суицидальный риск отдельных заболеваний и суицидальные тенденции чаще приводят к активным аутоагрессивным действиям. В группе пациентов с двойным диагнозом отмечается большая наследственная отягощенность как по наркологической, так и по психиатрической патологии в сравнении с группой аддиктов и значительно выраженная отягощенность АЗ по сравнению с группой пациентов с расстройством настроения. При изучении давности заболевания как аффективной, так и аддиктивной патологией отмечена тенденция к раннему появлению симптомов АЗ и быстрой их динамике в случае коморбидности двух расстройств. Определена меньшая продолжительность светлых промежутков аффективного расстройства и АЗ в коморбидности по сравнению с группами пациентов с «чистой» патологией.

В группе с коморбидными заболеваниями определены относительно низкая толерантность к спиртному; преобладание амнестических форм опьянения в виде палимпсестов; преимущественно седативное влияние алкоголя, отмечаемое субъективно. В картине опьянения пациентов, страдающих, наряду с АЗ, расстройствами настроения, более выражен депрессогенный эффект этилового спирта. Однако средняя продолжительность псевдозапоев в группе пациентов с коморбидностью была ниже (5,5 (3,5; 9,5) сут против 7 (4; 17) сут в группе с монодиагнозом).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dawson A., Tylee A. Depression: social and economic timebomb. London: BMJ publishing group, 2001: 191.

2. Бохан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 100–113. [Bokhan N.A., Lukyanova E.V., Simutkin G.G. Depressive disorders in women of climacteric age (review of foreign literature for 2012–2016). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 100–113 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-100–113.
3. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. Томск: ТГУ, 2009: 510. [Bokhan N.A., Semke V.Ya. Comorbidity in narcology. Tomsk: TSU Publ., 2009: 510 (in Russ.)].
4. Пешковская А.Г., Мандель А.И., Бадырғы И.О., Бохан Н.А., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. Психологические особенности больных алкоголизмом различных этнических групп коренного населения Сибири: пособие для врачей. Томск, 2015: 45. [Peshkovskaya A.G., Mandel A.I., Badyrgy I.O., Bokhan N.A., Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu. Psychological features of alcoholics of various ethnic groups of the indigenous population of Siberia: A manual for doctors. Tomsk, 2015: 45 (in Russ.)].
5. Белокрылов И.И., Пешковская А.Г., Галкин С.А., Рощина О.В. Когнитивное функционирование и психотравмирующие ситуации в контексте алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии*. 2018; 171 (12): 81–92. [Belokrylov I.I., Peshkovskaya A.G., Galkin S.A., Roshchina O.V. Cognitive functioning and psychotraumatic situations in the context of alcohol dependence. *Journal of Addiction Problems*. 2018; 171 (12): 81–92 (in Russ.)].
6. Сергина В.А., Логинов И.П. Коморбидность расстройств депрессивного спектра и алкогольной зависимости. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 3: 100–106. [Sergina V.A., Loginov I.P. Comorbidity disorders of the depressive spectrum and alcohol dependence. *Far East Medical Journal*. 2014; 3: 100–106 (in Russ.)].
7. Марусин А.В., Корнетов А.Н., Сваровская М.Г., Вагайцева К.В., Павленюк Е.С., Степанов В.А. Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 83–96. [Marusin A.V., Kornetov A.N., Swarovskaya M.G., Vagaitseva K.V., Pavlenyuk E.S., Stepanov V.A. Genetic predisposition to alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease with psychodiagnostic characteristics in Russian population. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 83–96 (in Russ.)]. DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-83–96.
8. Пешковская А.Г. Алкогольная зависимость и эмоциональные расстройства: траектория и перспективы исследования управляющих когнитивных функций. Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. 2018; 4 (100): 58–61. [Peshkovskaya A.G. Alcohol dependence and emotional disorders: executive cognitive functions research outline and prospects. *Rus-*

- sian Foundation for Basic Research*. 2018; 4 (100): 58–61 (in Russ.)). DOI: 10.22204/2410-4639-2018-100-04-58-61.
9. Розин А.И., Рощина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 4 (101): 40–45. [Rozin A.I., Roshchina O.V., Peshkovskaya A.G., Belokrylov I.I. Comorbid combinations of alcohol dependence and depressive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 4 (101): 40–45 (in Russ.)].
 10. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 1998: 292. [Mental and behavioral disorders (F00–F99) (ICD-10 Chapter V, adjusted for use in the Russian Federation). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 1998: 292 (in Russ.)].
 11. Бузик О.Ж., Агibalова Т.В. Коморбидные расстройства у больных с зависимостью от алкоголя. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2008; 3: 79–85. [Buzik O.Zh., Agibalova T.V. Comorbid disorders in patients with alcohol dependence. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2008; 3: 79–85 (in Russ.)].
 12. Бохан Н.А., Анкудинова И.Э., Мандель А.И. Коморбидные формы алкоголизма у женщин. Томск, 2013: 182. [Bokhan N.A., Ankudinova I.E., Mandel A.I. Comorbid forms of alcoholism in women. Tomsk, 2013: 182 (in Russ.)].
 13. Tensae D.W., Solomon H., Boru B., Getinet W. Prevalence and correlates of alcohol use disorders among bipolar patients at Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa (Ethiopia): A cross-sectional institution based study. *J. Public Health Afr*. 2018; 9 (3): 829. DOI: 10.4081/jphia.2018.829.
 14. Pavkovic B., Zaric M., Markovic M., Klacar M., Huljic A., Caricic A. Double screening for dual disorder, alcoholism and depression. *Psychiatry Res*. 2018; 270: 483–489. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.10.013.
 15. Антонова А.А., Бачило Е.В., Барыльник Ю.Б. Факторы риска развития суицидального поведения. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8 (2): 403–409. [Antonova A.A., Bachilo E.V., Barylnik Yu.B. Risk factors for suicidal behavior. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012; 8 (2): 403–409 (in Russ.)].
 16. Сахаров А.В., Говорин Н.В. Суицидальное поведение и потребление алкоголя: оценка взаимосвязей на популяционном уровне. *Суицидология*. 2015; 6 (2): 35–46. [Sakharov A.V., Govorin N.V. Suicidal behavior and alcohol: estimation of correlations at the population level. *Suicidology*. 2015; 6 (2): 35–46 (in Russ.)].
 17. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и суицид в странах Восточной Европы. *Суицидология*. 2014; 5 (3): 18–27. [Razvodovsky Y.E. Alcohol and suicide in countries of Eastern Europe. *Suicidology*. 2014; 5 (3): 18–27 (in Russ.)].
 18. Пуговкина О.Д., Попинако А.В. Склонность к алкоголизации в структуре депрессивных расстройств с позиций биопсихосоциального подхода. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012; 4: 26–29. [Pugovkina O.D., Popinako A.V. Tendency to alcoholism in the structure of depressive disorders from the standpoint of the biopsychosocial approach. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology*. 2012; 4: 26–29 (in Russ.)].
 19. Рыбакова К.В., Рыбакова Т.Г., Незнанов Н.Г., Ерышев О.Ф. Влияние коморбидных хронических депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013; 113 (6): 27–32. [Rybakova K.V., Rybakova T.G., Neznakov N.G., Eryshev O.F. The effect of chronic comorbid depressive disorders on the formation and course of alcohol dependence. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues*. 2013; 113 (6): 27–32 (in Russ.)].
 20. Веретилло А.В., Трусова А.В., Егоров А.Ю., Крупницкий Е.М. Злокачественный алкоголизм: особенности формирования и клинические варианты. *Наркология*. 2014; 13 (2): 42–51. [Veretillo L.V., Trusova A.V., Egorov A.Yu., Krupitsky E.M. Malignant alcoholism: features of the formation and clinical options. *Narcology*. 2014; 13 (2): 42–51 (in Russ.)].
 21. Минко А.И., Линский И.В. Аффективные расстройства при зависимости от психоактивных веществ. *Международный медицинский журнал*. 2003; 9 (3): 28–30. [Minko A.I., Linsky I.V. Affective disorders in psychoactive substances addiction. *International Medical Journal*. 2003; 9 (3): 28–30 (in Russ.)].
 22. Bolton J.M., Belik S.L., Enns M.W., Cox B.J., Sareen J.J. Exploring the correlates of suicide attempts among individuals with major depressive disorder: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Clin. Psychiatry*. 2008; 69 (7): 1139–1149.
 23. Fahlke C., Berggren U., Berglund K.J., Zetterberg H., Blennow K., Engel J.A., Balldin J. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2012; 36 (1): 97–103. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01598.x.

Вклад авторов

Рощина О.В., Розин А.И. – проведение исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Счастный Е.Д. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Бохан Н.А. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Рощина Ольга Вячеславовна, мл. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2246-7045.

Розин Александр Иосифович, канд. мед. наук, врач-психиатр, отделение аддиктивных НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8617-4754.

Счастный Евгений Дмитриевич, д-р медицинских наук, профессор, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ; кафедра психотерапии и психологического консультирования, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD: 0000-0002-1052-855X.

(✉) Рощина Ольга Вячеславовна, e-mail: roshchinaov@vtomske.ru.

Поступила в редакцию 26.05.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors contribution

Roshchina O.V., Rozin A.I. – conducting research, statistical analysis and data interpretation.

Schastny E.D. – verification of critical intellectual content. Bohan N.A. – final approval of the manuscript for publication.

Authors information

Roshchina Olga V., Junior Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2246-7045.

Rozin Alexander I., PhD, Psychiatrist, Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8617-4754.

Schastnyy Evgeny D., DM, Professor, Head of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Bokhan Nikolay A., DM, Professor, Academician of RAS, Director of the Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling of Faculty of Psychology, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) Roshchina Olga V., e-mail: roshchinaov@vtomske.ru.

Received 26.05.2019

Accepted 12.09.2019

Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Скрябин В.Ю.¹, Застрожин М.С.^{1,2}, Гришина Е.А.², Рыжикова К.А.², Шипицын В.В.¹, Барна И.В.¹, Галактионова Т.Е.¹, Сорокин А.С.¹, Брюн Е.А.^{1,2}, Сычёв Д.А.²

¹ Московский научно-практический центр (МНПЦ) наркологии Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) Россия, 109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение взаимосвязи полиморфизма гена CYP2C19 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя для снижения риска развития дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и фармакорезистентности.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 русских пациентах мужского пола (средний возраст – $44,6 \pm 10,4$ года) с установленным диагнозом синдрома отмены алкоголя. Пациенты с целью терапии аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности в рамках синдрома отмены алкоголя получали в течение 5 сут диазепам в форме раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций в дозировке 30 мг/сут. Генотипирование производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфической гибридизацией. Оценка эффективности и безопасности осуществлялась с помощью психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР: международной шкалы оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar, визуально-аналоговой шкалы оценки влечения к алкоголю, шкалы оценки побочного действия.

Результаты. Установлены различия в показателе эффективности терапии у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T гена CYP2C19: (CC) –12,0 [–15,0; –8,0], (CT + TT) –7,0 [–14,0; –5,0], $p = 0,001$. Баллы по шкале UKU, с помощью которой оценивалась безопасность, также различались: (CC) 8,0 [6,0; 12,0], (CT + TT) 6,0 [6,0; 12,0], $p = 0,006$.

Заключение. Показано, что полиморфизм гена CYP2C19 может быть связан с показателями эффективности и безопасности терапии диазепамом у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Это необходимо учитывать при назначении данного лекарственного средства таким пациентам с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности.

Ключевые слова: фармакогенетика, бензодиазепины, диазепам, биотрансформация, персонализированная медицина, CYP2C19, синдром отмены алкоголя.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНПЦ наркологии ДЗМ (протокол № 08-17 от 28.11.2017).

Для цитирования: Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Барна И.В., Галактионова Т.Е., Сорокин А.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 119–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-119-126>

УДК 616.89-008.441.13-082.5-085.214.036:575.174.015.3

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>

The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome

Skryabin V.Yu.¹, Zastrozhin M.S.^{1,2}, Grishina E.A.², Ryzhikova K.A.², Shipitsyn V.V.¹, Barna I.V.¹, Galaktionova T.E.¹, Sorokin A.S.¹, Bryun E.A.^{1,2}, Sychev D.A.²

¹ Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare
37/1, Lyublinskaya Str., Moscow, 109390, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of our study was to study the relationship between the CYP2C19 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome in order to develop algorithms for optimizing the therapy of diazepam to reduce the risk of dose-dependent adverse drug reactions and pharmacoresistance.

Materials and methods. The study was conducted on 30 Russian male patients suffering from alcohol withdrawal syndrome. For the treatment of anxiety, fear and emotional tension, patients received diazepam in injections at a dosage of 30,0 mg / day for 5 days. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction with allele-specific hybridization. The efficacy and safety assessment was performed using psychometric scales and scales for assessing the severity of adverse drug reactions: the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale, the visual-analogue scale of the craving for alcohol, and the side-effect scale.

Results. Based on the results of the study, we revealed the differences in the efficacy of therapy in patients with different CYP2C19 -806C>T genotypes: (CC) –12,0 [–15,0; –8,0], (CT + TT) –7,0 [–14,0; –5,0], $p = 0,001$. The scores on the UKU scale, which was used to evaluate the safety of therapy, were also different: (CC) 8,0 [6,0; 12,0], (CT + TT) 6,0 [6,0; 12,0], $p = 0,006$.

Conclusion. The relationships between the CYP2C19 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam were demonstrated. This should be taken into consideration when prescribing this drug to such patients in order to reduce the risk of adverse drug reactions and pharmacoresistance.

Key words: pharmacogenetics, benzodiazepines, diazepam, biotransformation, personalized medicine, CYP2C19, alcohol withdrawal syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent. The study approved by the local ethics committee under Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare (Protocol No. 08-17 of 28.11.2017).

For citation: Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Barna I.V., Galaktionova T.E., Sorokin A.S., Bryun E.A., Sychev D.A. The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 119–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-119-126>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день бензодиазепиновые транквилизаторы входят в число наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире [1]. Бензодиазепины обладают наилучшей доказательной базой эффективности и считаются «золотым стандартом» терапии синдрома отмены алкоголя (СОА) [2]. В настоящее время проблема персонализации назначения препаратов из группы бензодиазепинов слабо разработана в научном сообществе. Широкое применение бензодиазепиновых транквилизаторов создает ложное впечатление, что при их назначении применение персонализированного подхода не требуется. Однако, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок в настоящее время по-прежнему носит эмпирический характер.

Согласно литературным данным, в ряде случаев на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепинов наблюдается отсутствие терапевтического эффекта [3]. У пациентов, резистентных к бензодиазепинам при их назначении в терапевтических дозах, развиваются тяжелые формы синдрома отмены алкоголя [4, 5]. Частота их возникновения неизвестна, но установлено, что у таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции легких, увеличивается продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также увеличивается риск развития нозокомиальных инфекций [5, 6]. В то же время применение у этой когорты пациентов бензодиазепинов в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть сопряжено с возникновением нежелательных лекарственных реакций.

По сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами диазепам обладает такими преимуществами, как быстрое начало действия и высокая эффективность. Кроме того, диазепам и его активный метаболит десметилдиазепам обладают наибольшими периодами полувыведения, вследствие чего их концентрация снижается постепенно, и синдром отмены алкоголя протекает в более мягкой форме [7, 8]. Возникновение у пациентов серьезных нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии диазепамом наблюдается чрезвычайно редко и чаще всего является следствием его взаимодействия с другими лекарственными средствами. К числу наиболее часто возникающих умеренных нежелательных реакций относятся амнезия, головокружение, атаксия, спутанность сознания, седация, депрессия и тахикардия [9].

Известно, что клиническая эффективность препаратов из группы бензодиазепинов отличается у разных людей [1]. Изучение фармакогенетики бензодиазепинов сосредоточено, главным образом, на генах фармакокинетических факторов – ферментов системы цитохрома P450. Диазепам метаболизируется преимущественно при участии изоферментов микросомальной цепи окисления печени CYP2C19 и CYP3A4 до основного активного метаболита десметилдиазепама. К другим CYP-ферментам, принимающим участие в метаболизме диазепама, относятся CYP2C9, CYP2B и CYP3A5. В исследованиях было показано, что реакция N-деметилирования диазепама катализируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4, в то время как реакция 3-гидроксилирования катализируется преимущественно CYP3A4 в микросомах печени [10, 11]. Проведенные на сегодняшний день исследования выявили существующую связь между полиморфизмами генов CYP2C19 и CYP3A4 и фармакокинетикой бензодиазепиновых транквилизаторов [12–16]. В целом следует отметить, что фармакогенетика бензодиазепиновых транквилизаторов мало изучена на пациентах с синдромом отмены алкоголя [17]. В настоящее время отсутствуют данные о связи полиморфизмов гена CYP2C19, в том числе CYP2C19*17, с эффективностью и безопасностью диазепама у русских пациентов с синдромом отмены алкоголя. Это создает актуальные предпосылки для проведения данного исследования.

Цель нашего исследования – изучение взаимосвязи полиморфизма гена CYP2C19 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 30 пациентов мужского пола (средний возраст – $(44,6 \pm 10,4)$ года). Критерии включения в исследование: установленный по критериям МКБ-10 диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром отмены неосложненный» на момент включения в исследование; наличие подписанного информированного согласия; начальная фаза синдрома отмены алкоголя (длительность воздержания от употребления алкоголя, по крайней мере, в течение 8 ч, но не более 48 ч до включения в исследование); наличие в психическом статусе пациентов аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности; более 10 баллов по международной шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal

Assessment for Alcohol Scale); терапия, содержащая диазепам, длительностью 5 сут. Критерии исключения: наличие других психических расстройств; наличие выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии); применение в терапии иных психотропных препаратов; клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к применению диазепама.

Пациенты с целью терапии аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности в рамках синдрома отмены алкоголя получали в течение 5 сут диазепам в форме раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций в дозировке 30 мг/сут.

Для оценки эффективности диазепама применялись международные психометрические шкалы: международная шкала оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale) [18] и визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю (ВАШ). Профиль безопасности исследовали с помощью шкалы оценки выраженности нежелательных реакций UKU (Side-Effect Rating Scale) [19]. Исследование пациентов проводили на 1- и 5-е сут терапии, включавшей диазепам.

Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 5-е сут после начала применения диазепама в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP's) CYP2C19*17 -806C>T (rs12248560) использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфической гибридизацией на ДНК-амплификаторах Dtlite (компания «ДНК-Технология», Россия) и CFX96 Touch Real Time System и ПО CFX Manager (компания BioRad, США) и наборы SNP-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия). В каждом наборе SNP-Скрин использовались два аллель-специфических зонда, которые позволили раздельно определять сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 10.0 (Dell Statistica, Tulsa, США). Соответствие распределения выборки нормальному закону оценивали с помощью *W*-теста Шапиро – Уилка. Различия считали

статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали *U*-тест Манна – Уитни с дальнейшей коррекцией полученных *p*-value с помощью теста Бенджамина – Хохберга ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$, в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения $Mean \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При генотипировании CYP2C19 по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) были получены следующие данные. Количество пациентов, являющихся носителями немутантного генотипа CYP2C19*17 (генотипа CC), составило 17 (56,7%). Количество пациентов, являющихся носителями генотипов CT или TT, составило 13 (43,3%). Распределение генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга для европейской популяции. Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших диазепам, представлены в таблице.

Таблица
Table

Динамика психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов с разными генотипами в 1–5-е сут пребывания в стационаре, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$			
Dynamics of psychometric scales and scales for assessing the severity of undesirable drug reactions in patients with different genotypes on the 1 st –5 th day of hospital stay, in points, $Me [Q_1; Q_3]$			
Шкала Scale	Генотип CC Genotype CC	Генотип CT + TT Genotype CT+TT	<i>p</i>
CIWA-Ar	-12,0 [-15,0; -8,0]	-7,0 [-14,0; -5,0]	0,001
VAS	8,5 [7,0; 10,0]	6,0 [5,0; 9,0]	0,003
UKU	8,0 [6,0; 12,0]	6,0 [6,0; 12,0]	0,006

Примечание. CIWA-Ar – международная шкала оценки тяжести синдрома отмены алкоголя; ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю; UKU – шкала оценки выраженности нежелательных реакций; *p* – *p*-value по результатам теста Бенджамина – Хохберга (на основе результатов *U*-теста Манна – Уитни).

Note. CIWA-Ar – an international scale for assessing the severity of alcohol withdrawal syndrome; VAS – visual-analogue scale for assessing craving for alcohol; UKU – an assessment of the severity of adverse reactions; *p* – *p*-value according to the results of the Benjamin-Hochberg test (based on the results of the Mann-Whitney *U*-test).

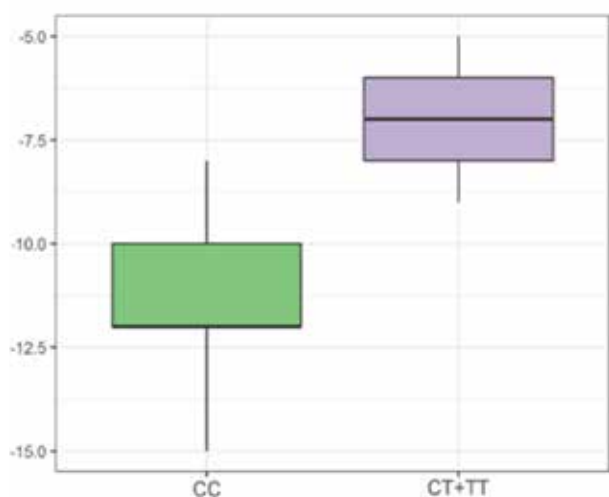


Рис. 1. Динамика симптоматики по шкале CIWA-Ar у пациентов с разными генотипами: по оси OX – генотипы CYP2C19 -806C>T, по оси OY – изменение баллов по шкале CIWA-Ar

Fig. 1. Symptom dynamics on the CIWA-Ar scale in patients with different genotypes: along the OX axis – CYP2C19 -806C>T genotypes, along the OY axis – change in scores on the CIWA-Ar scale

На рис. 1 представлено изменение разницы баллов по шкале CIWA-Ar у пациентов с разными генотипами. Как видно, выраженность проявлений синдрома отмены алкоголя, оцененная по разнице баллов по шкале CIWA-Ar до и после лечения, отличалась у пациентов с разными генотипами: (CC) -12,0 [-15,0; -8,0], (СТ + ТТ) -7,0 [-14,0; -5,0], $p = 0,001$. Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рис. 2. Выраженность НЛР, оцененная по разнице баллов по шкале UKU до и после лечения, отличалась у пациентов с разными генотипами: (CC) 8,0 [6,0; 12,0], (СТ + ТТ) 6,0 [6,0; 12,0], $p = 0,006$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности диазепама у пациентов с СОА различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19.

У пациентов, являющихся носителями генотипов СТ и ТТ, отмечалось более медленное нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у этих пациентов терапия диазепамом сопряжена с меньшей вероятностью развития нежелательных реакций, чем у носителей генотипа CC. Вероятнее всего, это может быть связано с увеличением активности изофермента CYP2C19 у



Рис. 2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами: по оси OX – генотипы CYP2C19 -806C>T, по оси OY – изменение баллов по шкале UKU

Fig. 2. The dynamics of symptoms on the scale of expression of NLR (UKU) in patients with different genotypes: along the OX axis – genotypes CYP2C19 -806C>T, along the OY axis – change in scores on the UKU scale

носителей минорного аллеля Т по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19. Повышение активности изофермента CYP2C19 приводит к ускорению биотрансформации диазепама, что обуславливает снижение плазменной концентрации лекарственного средства (ЛС) и, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит меньше ЛС, а это снижает риск развития НЛР.

Эффективность терапии диазепамом, оцененная с помощью психометрических шкал, у пациентов с синдромом отмены алкоголя, являющихся носителями разных генотипов по изучаемому полиморфному маркеру, также статистически значимо отличалась. Разница баллов по шкале CIWA-Ar до и после лечения у пациентов с генотипом CC была выше, чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ. Это предположительно связано с тем, что у пациентов, являющихся носителями генотипов СТ и ТТ, активность изофермента CYP2C19 повышена, что, в свою очередь, приводит к ускорению биотрансформации диазепама, снижению его концентрации в плазме и менее выраженному терапевтическому эффекту ЛС.

Таким образом, исходя из результатов исследования, можно предположить, что пациенты, являющиеся носителями генотипов СТ и ТТ, имеют более высокий риск отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при применении

дiazепама, что может привести к сохранению в их психическом статусе проявлений аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности. С целью снижения данного риска рекомендуется назначение такой когорте пациентов лекарств, в метаболизме которых не принимает участие CYP2C19, либо использовать более высокие дозы diaзепамa, регламентированные инструкциями по медицинскому применению препарата и стандартами оказания специализированной медицинской помощи. В то же время можно предположить, что у носителей немутантного генотипа по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19 имеется более высокий риск развития НЛР на фоне терапии diaзепамом.

Успешные результаты ранее проведенных нашей исследовательской группой работ по изучению фармакогеномных биомаркеров на примере полиморфизма генов CYP2D6 [27, 28, 30], CYP3A5 [20, 21, 25] и ABCB1, кодирующего гликопротеин Р [26, 28, 29], а также фармакометаболических биомаркеров [22–24] для оптимизации режима дозирования галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью подтверждают важность персонализированного подхода к назначению бензодиазепинов (и конкретно diaзепамa) у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании на группе из 30 пациентов с синдромом отмены алкоголя было продемонстрировано наличие взаимосвязи полиморфизма гена CYP2C19 с показателями эффективности и безопасности терапии diaзепамом. Это необходимо учитывать при назначении данного лекарственного средства таким пациентам с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007; 32 (4): 333–341.
2. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (9): VE01–VE07. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538.
3. Benedict N.J., Wong A., Cassidy E., Lohr B.R., Pizon A.F., Smithburger P.L., Falcione B.A., Kirisci L., Kane-Gill S.L. Predictors of resistant alcohol withdrawal (RAW): A retrospective case-control study. *Drug Alcohol. Depend.* 2018; 192: 303–308. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.017.
4. Hack J.B., Hoffman R.S., Nelson L.S. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J. Med. Toxicol.* 2006; 2 (2): 55–60.
5. Sarff M., Gold J.A. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010; (9 Suppl 1): 494–501.
6. Gold J.A., Rimal B., Nolan A., Nelson L.S. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (3): 724–730.
7. Bird R.D., Makela E.H.. Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann. Pharmacother.* 1994; 28 (1): 67–71.
8. Weintraub S.J. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs.* 2017; 31 (2): 87–95. DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y.
9. Calcaterra N.E., Barrow J.C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (4): 253–260. DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y.
10. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., Birkett D.J. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38(2): 131–137.
11. Jung F., Richardson T.H., Raucy J.L., Johnson E.F. Diazepam metabolism by cDNA-expressed human 2C P450s: identification of P450C18 and P450C19 as low K(M) diazepam N-demethylases. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25(2): 133–139.
12. Oneda B., Crettol S., Jaquenoud Sirot E., Bochud M., Ansermot N., Eap C.B. The P450 oxidoreductase genotype is associated with CYP3A activity in vivo as measured by the midazolam phenotyping test. *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19 (11): 877–883. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833225e7.
13. Fukasawa T., Yasui-Furukori N., Suzuki A., Inoue Y., Tateishi T., Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61 (11): 791–795.
14. Lepper E.R., Baker S.D., Permenter M., Ries N., van Schaik R.H., Schenk P.W., Price D.K., Ahn D., Smith N.F., Cusatis G., Ingersoll R.G., Bates S.E., Mathijssen R.H., Verweij J., Figg W.D., Sparreboom A. Effect of common CYP3A4 and CYP3A5 variants on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A phenotyping probe midazolam in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (20): 7398–7404.
15. Yang T.J., Shou M., Korzekwa K.R., Gonzalez F.J., Gelboin H.V., Yang S.K. Role of cDNA-expressed human cytochromes P450 in the metabolism of diazepam. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55 (6): 889–896.
16. Jose M., Mathaiyan J., Kattimani S., Adithan S., Chandrasekaran A. Role of CYP2C19 gene polymorphism in acute alcohol withdrawal treatment with loading dose of diazepam in a South Indian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 72 (7): 807–812. DOI: 10.1007/s00228-016-2061-x.

17. Kranzler HR, Edenberg HJ. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16 (19): 2141–2148.
18. Nuss M.A., Elnicki D.M., Dunsworth T.S., Makela E.H. Utilizing CIWA-Ar to assess use of benzodiazepines in patients vulnerable to alcohol withdrawal syndrome. *W. V. Med. J.* 2004; 100 (1): 21–25.
19. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987; 334: 1–100.
20. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Kalle E.G., Markov D.D., Smirnov V.V., Rybitskaya M.V., Savchenko L.M., Bryun E.A. The effect of CYP3A5 genetic polymorphism on the efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol addiction. *Narcology.* 2016; 15 (12): 42–46.
21. Zastrozhin M.S., Grishina E., Ryzhikova K.A., Smirnov V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2018; (11): 1–5. DOI: 10.2147/PGPM.S144503.
22. Zastrozhin M.S., Antonenko A.P., Sorokin A.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Ivanov A.V., Skryabin V.Yu., Savchenko L.M., Koporov S.G., Bryun E.A., Sychev D.A. Effect of CYP3A activity on the efficacy and safety of Phenazepam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol addiction. *Narcology.* 2018; 17 (11): 28–36.
23. Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Esakova A.P., Sorokin A.S., Gushchina Yu.Sh., Sannikova N.V. Correlation between the CYP3A4 activity and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with alcohol addiction during the exacerbation of craving. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2016; 1 (23): 91–97.
24. Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Gushchina Yu.Sh., Matis O.A., Nechaev M.O., Naumova A.G. The effect of carbamazepine on the activity of isoenzyme P460 3A4 in alcohol addicted patients. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016; 79 (10): 18–21.
25. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Kalle E.G., Markov D.D., Smirnov V.V., Rybitskaya M.V., Savchenko L.M., Bryun E.A. The effect of CYP3A5 genetic polymorphism on the efficacy and safety profiles of haloperidol in alcohol addicted patients. *Narcology.* 2016; 15 (12): 42–46.
26. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A. Correlation between the ABCB1 genetic polymorphism and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with craving to alcohol. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015; (78): 24–25.
27. Zastrozhin M.S., Bryun E.A., Skryabin V.Y., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Markov D.D., Snalina N.E., Savchenko L.M., Miroshnichenko I.I., Baymeeva N.V., Smirnov V.V., Nosikova P.G. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* 2017; 32 (3): 129–136. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0021.
28. Zastrozhin M.S., Lepakhin V.K., Sychev D.A., Grishina E.A., Smirnov V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sorokin A.S., Naumova A.G., Ivanyuk A.V. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with addictive disorders. *Molecular Medicine.* 2016; 14 (6): 27–34.
29. Zastrozhin M.S., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Sozaeva Zh.A., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Gushchina Yu.Sh., Pakhomov S.R. Correlation between the ABCB1 genetic polymorphism and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with craving to alcohol. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017; 21 (1): 42–50. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-42-50.
30. Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Brodyan-sky V.M., Kibitov A.O., Skryabin V.Y., Grishina E.A., Ivashchenko D.V., Ryzhikova K.A., Sychev D.A. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2017; 10: 209–215. DOI: 10.2147/PGPM.S140700.

Вклад авторов

Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Барна И.В., Галактионова Т.Е., Сорокин А.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution

Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Barna I.V., Galaktionova T.E., Sorokin A.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. conducted the study, analyzed data and interpreted the results. Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. worked on the concept and designed the experiments, provided experimental tools and background, summarized the experimental data for the manuscript. Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. critically read and finalized the manuscript.

Сведения об авторах

Скрябин Валентин Юрьевич, зав. 16-м наркологическим отделением, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4942-8556.

Застрожин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, руководитель лаборатории генетики и фундаментальных исследований, МНПЦ наркологии ДЗМ; ассистент, кафедра наркологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-3964-9726.

Гришина Елена Анатольевна, канд. биол. наук, зав. отделом молекулярно-биологических исследований, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5621-8266.

Рыжикова Кристина Анатольевна, науч. сотрудник, отдел молекулярно-биологических исследований, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-3505-8520.

Шипицын Валерий Валерьевич, зам. директора по медицинской части, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-1100-7817.

Барна Илья Васильевич, врач психиатр-нарколог, 16-е наркологическое отделение, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-6097-737X.

Галактионова Татьяна Евгеньевна, врач психиатр-нарколог, 16-е наркологическое отделение, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-1950-1043.

Сорокин Александр Сергеевич, лаборант-исследователь, молекулярно-генетическая лаборатория, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5450-244X.

Брюн Евгений Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой наркологии, РМАНПО; президент МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-8366-9732.

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4496-3680..

(✉) **Скрябин Валентин Юрьевич**, e-mail: sardonios@yandex.ru.

Поступила в редакцию 07.06.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Skryabin Valentin Yu., Head of the Department No. 16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4942-8556.

Zastrozhin Mikhail S., PhD, Head of the Laboratory of Genetics and Fundamental, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare; Assistant, Addiction Psychiatry Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3964-9726.

Grishina Elena A., PhD, Head of the Biomolecular Researchers Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5621-8266. Ryzhikova Kristina A., Researcher, Biomolecular Researchers Department Russian, Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3505-8520.

Shipitsyn Valery V., Deputy Director, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1100-7817.

Barna Ilya V., Addiction Psychiatrist, Department No.16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 00000-0002-6097-737X.

Galaktionova Tatiana E., Addiction Psychiatrist, Department No.16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1950-1043.

Sorokin Alexander S., Research Assistant, Laboratory of Genetics and Fundamental, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5450-244X.

Bryun Eugeny A., DM, Professor, President of the f the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8366-9732.

Sychev Dmitry A., DM, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Clinical Pharmacology and Therapy Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4496-3680.

(✉) **Skryabin Valentin Yu.**, e-mail: sardonios@yandex.ru.

Received 07.06.2019

Accepted 12.09.2019

Анализ возможных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза

Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н.

Ярославский государственный медицинский университет (ЯГМУ)
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить вероятные лабораторные предикторы злокачественного течения рассеянного склероза.

Материалы и методы. Было выполнено определение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антител к тиреопероксидазе, маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом. Анализировались значения данных показателей в зависимости от особенностей течения демиелинизирующего процесса, выраженности неврологических нарушений, а также изменений по данным магнитно-резонансной томографии в сравниваемых группах.

Результаты. У пациентов, имеющих признаки злокачественного течения рассеянного склероза, наблюдались более высокие титры антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину и антител к тиреопероксидазе. Была выявлена связь фактора фон Виллебранда и матриксной металлопротеиназы-9 со стадией рассеянного склероза. Более высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9 был выявлен у больных рассеянным склерозом с признаками активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии.

Заключение. На основании представленных результатов в качестве лабораторных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза можно рассматривать уровень антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антител к тиреопероксидазе, уровень антигена фактора фон Виллебранда, матриксной металлопротеиназы-9, молекулы адгезии sPECAM-1, но требуется анализ данных показателей у большего количества пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, злокачественное течение рассеянного склероза, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к тиреопероксидазе, фактор фон Виллебранда.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета.

Для цитирования: Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н. Анализ возможных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 127–135. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>.

УДК 616.832-004.2-037-006

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>

Analysis of probable predictors of aggressive multiple sclerosis

Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N.

Yaroslavl State Medical University

5, Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: to study the probable laboratory predictors of aggressive multiple sclerosis.

Materials and methods. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), antibodies to thyroperoxidase and markers of endothelial dysfunction in blood serum were determined in patients with multiple sclerosis (MS). These indicators were analyzed for different courses of the demyelinating process, for different severity of neurological disorders, and for various sizes of focal lesions on magnetic resonance images.

Results. In patients with aggressive multiple sclerosis, higher titers of antibodies to both myelin oligodendrocyte glycoprotein and thyroperoxidase were detected. A relationship between von Willebrand factor (vWf) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and the stage of multiple sclerosis was identified. A higher level of matrix metalloproteinase-9 was detected in MS patients with active foci of the disease on magnetic resonance images.

Conclusion. Thus, antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, antibodies to thyroperoxidase, the levels of von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9 and adhesion molecule sPECAM-1 can be used as laboratory predictors of the malignant course of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, malignant course of multiple sclerosis, antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, antibodies to thyroperoxidase, von Willebrand factor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Yaroslavl State Medical University.

For citation: Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N. Analysis of probable predictors of aggressive multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 127–135. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-127-135>.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся на ранних стадиях воспалением и демиелинизацией в центральной нервной системе. На начальных этапах возникает аутоиммунная атака Т- и В-лимфоцитами тканей центральной нервной системы, что приводит к демиелинизации и раннему аксональному повреждению. Позже к процессам воспаления присоединяются более диффузные процессы нейродегенерации, в основе которых лежат развитие глутаматной эксайтотоксичности, перераспределение ионных каналов и изменение их проницаемости, а также нарушение баланса факторов ремиелинизации. Переход между

воспалением и нейродегенерацией клинически не определяем, вероятно, данные процессы протекают параллельно [1, 2].

Для пациентов с типичным ремиттирующим РС есть несколько стратегий патогенетической терапии. Чаще всего лечение начинают с препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), первой линии, затем переключаются на альтернативный препарат первой линии или терапию второй линии. У пациентов с более агрессивным течением РС отмечено быстрое развитие стойких неврологических и когнитивных нарушений, несмотря на проводимую терапию. Алгоритмы ведения таких пациентов отличаются: терапию сразу начинают с препаратов второй линии (натализумаб, кладрибин, алемтузу-

маб) [3]. Выбор тактики лечения при первичной постановке диагноза часто вызывает трудности, требуются дополнительные клинические, магнитно-резонансные, лабораторные маркеры, позволяющие прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

В качестве лабораторных предикторов наиболее перспективные результаты показали следующие биомаркеры: в цереброспинальной жидкости – IgM OCBs, C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13), Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), нейрофиламент легких цепей (NfL), N-acetylaspartate (снижение при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе), в сыворотке крови: МикроРНК miR-223, miR-15b, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к основному белку миелина [4].

Целью нашего исследования был поиск вероятных лабораторных предикторов злокачественного течения рассеянного склероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину. Был проведен анализ титров антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) у 71 больного (59 женщин и 12 мужчин) с достоверным диагнозом «рассеянный склероз», поставленным по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Средний возраст больных составил $39,9 \pm 11,13$ лет (от 20 до 62 лет). У 52 пациентов (73%) наблюдалось ремиттирующее течение РС, 19 больных (27%) имели вторично-прогрессирующее течение РС. Все пациенты находились в стадии ремиссии или стабилизации. Сформированные группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии.

На втором этапе анализа больные с ремиттирующим РС были разделены на группы со злокачественным и доброкачественным течением. Злокачественным считалось течение при наличии одного и более критериев, определенных в работе С.А. Rush и соавт. [7]. В группу со злокачественным течением вошел 21 больной, с доброкачественным – 31.

У всех пациентов определялся титр IgG к МОГ 1-125 методом иммуноферментного анализа с использованием набора SensoLyte Quantitative ELISA Kit (AnaSpec, Fremont, США).

Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции. В исследование были включены 95 пациентов (63 женщины, 32 мужчин) с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Средний возраст составил $35,79 \pm 1,08$ лет от (17 лет до 61 года).

Имели ремиттирующее течение заболевания 77 пациентов (81%), 14 из них (14,7%) на момент исследования находились в стадии обострения заболевания. Пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания было 18 человек (19%), 9 (9,5%) из них на момент исследования находились в стадии прогрессирования. В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых добровольцев (18 женщин, 10 мужчин), средний возраст составил $30,2 \pm 2,06$ лет (от 17 до 63 лет).

Всем пациентам и группе контроля методом иммуноферментного анализа выполнено исследование следующих лабораторных показателей: молекулы адгезии (sICAM – 1, sPECAM – 1, sE-selectin, sP-selectin), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) с использованием реагентов Bender MedSystems (Bender MedSystems GmbH, Австрия), фактора фон Виллебранда (vWF) с помощью набора фирмы Technoclone GmbH (Австрия).

Определение антител к тиреопероксидазе. Определение антител к тиреопероксидазе (ТПО) выполнялось у 112 пациентов (92 женщины, 20 мужчин) с ремиттирующим РС. Средний возраст больных составил $38,4 \pm 10,11$ (от 18 до 64 лет). Диагноз был установлен по критериям W.I. McDonald, 2005 и 2010 гг. [5, 6]. Кроме антител к ТПО (норма до 30 МЕ/мл), у всех пациентов проводилась оценка тиреоидного статуса (определение тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина). Все определения выполнены методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Все пациенты были проконсультированы эндокринологом.

На основе проведенного обследования были сформированы следующие группы пациентов: 29 больных (24 женщины и 5 мужчин) с аутоиммунной реактивностью (АР) к антигенам щитовидной железы (ЩЖ), в сочетании с эутиреозом, а также группа сравнения, состоящая из 28 больных РС без патологии ЩЖ. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по гендерному соотношению и получаемой патогенетической терапии.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10.0. Результаты были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа применялся метод Спирмена (R). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антитела к МОГ. Выявлена слабая обратная корреляция титров антител к МОГ с длительностью заболевания $R = -0,22$, $p = 0,05$. Кроме того, пациенты при продолжительности заболевания до 5 лет имели достоверно более высокие титры антител к МОГ, чем больные со стажем заболевания более 12 лет (рис. 1).

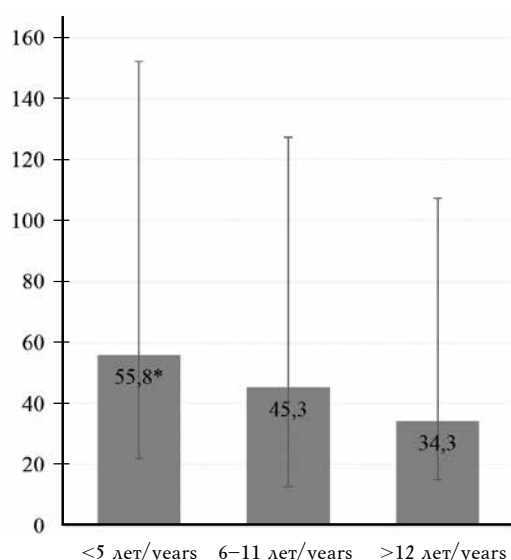


Рис. 1. Титры антител (нг/мл) к миелин-олигодендропроцитному гликопротеину в зависимости от продолжительности рассеянного склероза. * $p < 0,05$
Fig. 1. Titrers of anti-MOG (ng/mg) antibodies and MS duration. * $p < 0.05$

На следующем этапе анализа было выполнено сравнение титров антител к МОГ с различными типами течения РС: ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением, злокачественным и доброкачественным течением (табл. 1).

Пациенты, имеющие отрицательную динамику, или очаги, накапливающие контрастное вещество по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), на фоне терапии ПИТРС (15 человек) имели достоверно более высокий титр антител к МОГ в сравнении с больными без динамики по МРТ (52 пациента) ($U = 255$, $p = 0,04$).

Фактор фон Виллебранда. В группе пациентов с РС уровень фактора фон Виллебранда колебался от 0,5 до 2,2 Ед/мл и составил 1,43 [1,2; 1,7] Ед/мл. В группе контроля этот уровень колебался от 0,6 до 1,3 Ед/мл и составил 0,9 [0,8; 1,1] Ед/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$).

Были найдены статистически значимые связи уровня vWf со стадией заболевания (корреляционный анализ $N = 95$, $R = 0,28$, $t(N-2) = 2,81$, $p = 0,006$;

регрессионный анализ $R = 0,23$, $R = 0,05$, $Adj R = 0,05$, $F(1,93) = 5,31$, $p < 0,02$, std error of estimate 0,97; критерий Манна – Уитни, $p < 0,025$).

Таблица 1
Table 1

Титры антител к МОГ при различных типах течения рассеянного склероза, Me [Q ₁ ; Q ₃] Titrers of anti-MOG antibodies for various types of multiple sclerosis, Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Тип Type	Титр антител к МОГ, нг/мл Titer of anti-MOG antibodies, ng/ml
Ремиттирующее течение, $n = 52$, в том числе: Remitting course of MS, $n = 52$, злокачественное течение, $n = 21$ aggressive course, $n = 21$	50,7 [31,5; 85,2], $U = 255$, $p = 0,04$
доброкачественное течение, $n = 31$ benign course, $n = 31$	69,1 [45,04; 96,44], $U = 239$, $p = 0,05$
Вторично-прогрессирующее течение, $n = 19$ Secondary progressive course, $n = 19$	44,2 [30,51; 75,66]
	37,3 [21,2; 45,3]

Примечание. МОГ – миелин-олигодендропроцитный гликопротеин.

Note. MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein

При сравнении групп по стадии заболевания было выявлено достоверное повышение уровня vWf в группах пациентов с обострением (по сравнению с ремиссией, $p = 0,008$) и прогрессированием (по сравнению со стабилизацией, $p = 0,015$) (рис. 2).

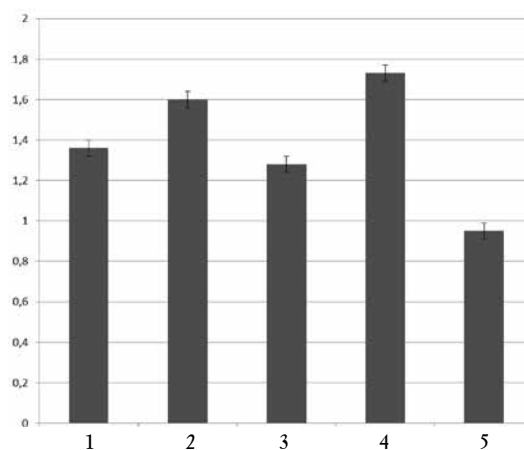


Рис. 2. Фактор фон Виллебранда (vWf) в различных группах обследованных, среднее значение, Ед/мл: 1 – ремиссия, 2 – обострение, 3 – стабилизация, 4 – прогрессирование, 5 – группа контроля

Fig. 2. Von Willebrand factor (vWf) in different groups of patients, v/ml: 1 – remission, 2 – exacerbation, 3 – stabilization, 4 – progression, 5 – control group

Матриксная металлопротеиназа-9. В группе пациентов с РС уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) колебался от 139,8 до 3164 нг/мл и составил 732,1 [546,2; 1240,0] нг/мл, в то время как в группе контроля этот уровень колебался от 80,1 до 318,2 нг/мл и составил 152,8 [131,94; 268,3] нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе РС ($p < 0,001$).

На рис. 3 представлены результаты уровня ММР-9 в различных группах пациентов РС (нг/мл).

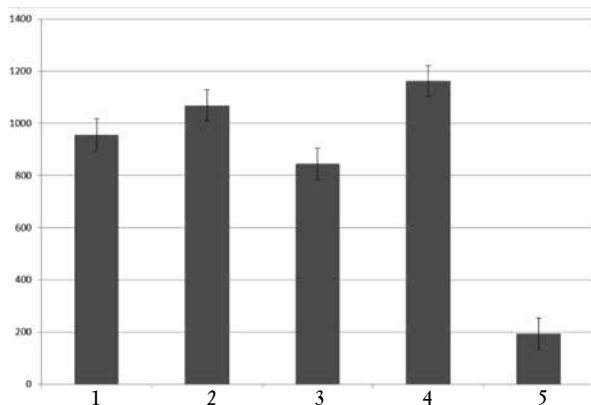


Рис. 3. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и стадия заболевания, нг/мл: 1 – ремиссия, 2 – обострение, 3 – стабилизация, 4 – прогрессирование, 5 – группа контроля

Fig. 3. The level of MMP-9 and the MS stage, ng/ml: 1 – remission, 2 – exacerbation, 3 – stabilization, 4 – progression, 5 – control group

Обнаружены достоверно более высокие уровни ММР-9 в группе пациентов с активными очагами на МРТ – 693,2 [529,8; 1109,01] нг/мл в сравнении с группой без таковых 619,3 [424,4; 664,01] нг/мл, $p = 0,0015$ (рис. 4).

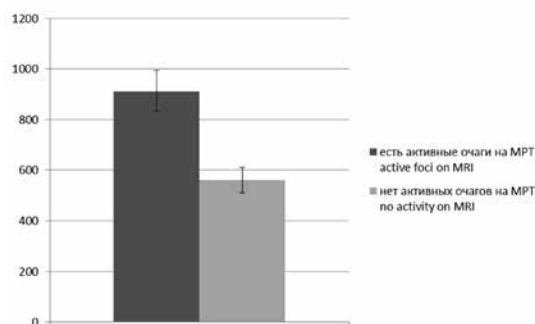


Рис. 4. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 в зависимости от наличия активных очагов, нг/мл

Fig. 4. The level of MMP-9 and active foci on MRI, ng/ml

При использовании регрессионного анализа выявлена достоверная связь высоких уровней ММР-9 с увеличением количества активных очагов по данным МРТ ($R = 0,63$; $p < 0,0002$) (рис. 5).

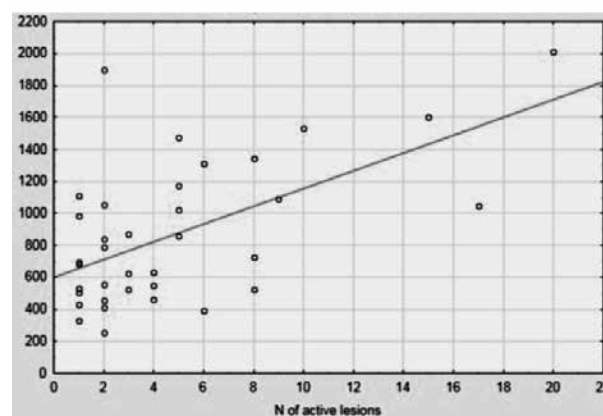


Рис. 5. Линейная регрессия, отражающая связь количества активных очагов с уровнем матриксной металлопротеиназы-9, нг/мл

Fig. 5. Linear regression which reflects the correlation between the number of active foci and the level of MMP-9, ng/ml

Молекулы адгезии. Результаты определения уровня молекул адгезии в сыворотке крови пациентов с РС и группы контроля представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов с РС наблюдается достоверно более высокое содержание молекул адгезии по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Обнаружены корреляционные связи между уровнем sICAM-1 и sP-selectin ($N = 95$, Spearman $R = -0,47$; $t(N-2) = -5,11$; $p = 0,000$), sPECAM-1 и sP-selectin ($N = 95$, Spearman $R = 0,41$; $t(N-2) = 4,26$; $p = 0,00005$), sPECAM-1 и длительностью терапии ($N = 95$, Spearman $R = 0,31$; $t(N-2) = 3,17$; $p = 0,002$).

Антитела к тиреопероксидазе. В группе пациентов с повышением титра антитиреоидных антител наблюдалось более позднее начало РС: 29 лет [21; 35] и 23 года [18,5; 29] соответственно ($U = 286,5$, $p = 0,05$). Также в данной группе был значительно короче период первой ремиссии, наблюдались высокая скорость прогрессирования заболевания и большая частота обострений в год (табл. 3). При этом продолжительность демиелинизирующего процесса в сравниваемых группах была сходной.

Выраженность неврологических нарушений в условиях аутоиммунной реактивности (АР) к антигенам ЩЖ в сочетании с эутиреозом достоверно не превышала показатели группы сравнения.

Также данные больные были разделены по наличию признаков злокачественного течения. Злокачественным считалось течение при наличии одного и более критериев, определенных в работе С.А. Rush и соавт., 2015.

Таблица 2

Table 2

Молекулы адгезии у пациентов с РС и здоровых добровольцев, нг/мл Adhesion molecules in patients with MS and healthy volunteers, ng/ml					
Показатель Parameter		sICAM-1	sPECAM-1	sE-selectin	sP-selectin
PC MS	Медиана Median	1092,2 [745,0; 1388,0]	113,12 [89,9; 168,86]	97,44 [78,03; 129,4]	610,2 [369,8; 873,3]
	Диапазон колебаний Fluctuation range	384–2177,9	37,54– 286	20,58– 193,5	112,58–2259,3
Контрольная группа Control group	Медиана Median	728,2 660,5; 798,7]	87,13 [80,62; 101,73]	32,22 [24,75; 79,06]	295,6 [217,27; 395,69]
	Диапазон колебаний Fluctuation range	524,4–883,8	65,41–155,5	17,25–128,3	123,85–750,2
U-критерий Манна – Уитни Mann – Whitney test		$p = 0,000003$	$p = 0,000187$	$p = 0,000000$	$p = 0,000001$
Критерий Колмогорова – Смирнова Kolmogorov – Smirnov test		$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание. РС – рассеянный склероз.

Note. MS – multiple sclerosis.

Таблица 3

Table 3

Особенности течения РС у пациентов сравниваемых групп, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Features of the MS course in patients of the compared groups, Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Показатель Parameter	РС с маркерами АР к ЩЖ MS with markers of AR to the thy- roid gland, $n = 29$	Группа сравнения Comparison group $n = 28$
Длительность первой ремиссии, годы The duration of the first remission, years	1 [0,5; 3]*	2 [1; 4,5]
Скорость прогрес- сирования РС, баллы EDSS / годы MS progression rate, EDSS points / years	0,5 [0,33; 1,16]*	0,3 [0,19; 0,57]
Количество обостре- ний в год The number of exac- erbations per year	0,71 [0,5; 1]*	0,43 [0,31; 0,71]

Примечание. РС – рассеянный склероз; АР – аутоиммунная реактивность; ЩЖ – щитовидная железа; * $p < 0,05$.Note. MS – multiple sclerosis; AR – autoimmune reactivity. * $p < 0,05$.

Пациенты со злокачественным течением (48 человек) имели титр антител к ТПО 39,6 Ме/мл [4,84; 293,2], в группе больных с доброкачествен-

ным течением (64 пациента) титр антител к ТПО составил 5,1 Ме/мл [2,45; 11,85], $U = 903$, $p < 0,01$.

Анализ количества и размеров очагов по данным МРТ был выполнен 23 больным данной выборки: 13 пациентам с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы, группу сравнения составили 10 больных РС без патологии ЩЖ.

Все пациенты группы с повышенным уровнем антиреидных антител имели более 10 Т2-очагов на МРТ. Свыше 30 очагов в режиме Т2 насчитывалось в четырех случаях (31%) аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ. Были выявлены достоверные различия количества очагов в данных группах, по сравнению с группой без патологии ЩЖ. Кроме того, в группе с повышенным титром антиреидных антител количество Т2-очагов сильно коррелировало с концентрацией антител к ТПО ($R = 0,74$; $p = 0,003$; $n = 13$) (рис. 6).

Объем поражения головного мозга в режиме Т2 более 20 см³ наблюдался у 12 пациентов (92%) с повышенным титром антиреидных антител и только у четырех пациентов (40%) без патологии ЩЖ. Общий объем очагов в режиме Т2 в условиях АР ЩЖ был значительно больше, чем в группе сравнения ($U = 32$, $p = 0,04$) (табл. 5). В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ объем поражения коррелировал с увеличением титра антител к ТПО ($R = 0,65$; $p = 0,02$; $n = 13$).

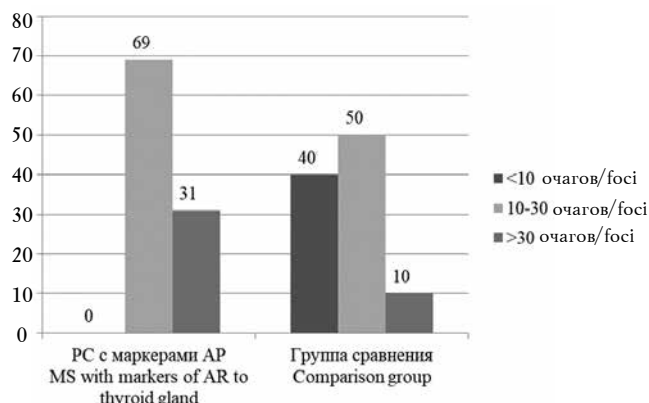


Рис. 6. Количество очагов (%) в режиме T2 в зависимости от патологии щитовидной железы. * сравнение с группой без патологии щитовидной железы; точный критерий Фишера, $p < 0,05$

Fig. 6. The number (%) of T2 foci, depending on the thyroid pathology. * comparison with the groups of patients without thyroid pathology; Fisher's exact test, $p < 0.05$

Таблица 5
Table 5

Результаты магнитно-резонансной томографии (режим T2) при рассеянном склерозе в зависимости от патологии щитовидной железы		
Findings of T2 magnetic resonance imaging in multiple sclerosis depending on the thyroid pathology		
Показатель Parameter	PC с маркерами AP MS with markers of AR to the thyroid gland, $n = 13$	Группа сравнения Comparison group, $n = 10$
Количество очагов в T2-режиме The number of T2 foci	25 [19; 31], $U = 32, p = 0,04^*$	11,5 [9; 22]
Общий объем очагов в T2-режиме, см ³ The total volume of T2 foci, cm ³	34 [26; 74], $U = 33, p = 0,04^*$	18 [11,5; 36]

* сравнение с группой без патологии щитовидной железы.
* comparison with the group without thyroid pathology.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе широко рассматривается прогностическое значение антител к МОГ. У пациентов с клиническим изолированным синдромом, имеющих антитела к МОГ, развитие достоверного РС наблюдалось в 83% случаев, в среднем через $7,5 \pm 4,4$ мес. Также описаны клинические особенности РС у анти-МОГ позитивных пациентов: рецидивирующий оптический неврит, очаговое поражение спинного мозга, мозжечка, ствола [8]. Все анти-МОГ позитивные больные имели активное

течение заболевания с большим количеством обострений, несколькими сменами ПИТРС, быстрым ростом балла по шкале EDSS [8].

В ходе проведенного исследования наблюдалось снижение титров антител к МОГ с увеличением длительности РС, а также более низкие значения данного показателя у больных с вторично-прогредиентным течением РС, что подтверждает большую активность аутоиммунного воспаления в начале заболевания [9]. Достоверно более высокие титры антител к МОГ у пациентов со злокачественным течением РС позволяют рассматривать данный показатель в качестве вероятного предиктора дальнейшего течения РС.

Фактор фон Виллебранда является одним из классических маркеров эндотелиальной дисфункции [10]. Достоверно более высокие цифры vWf при обострении и прогрессировании рассеянного склероза свидетельствуют об усилении ЭД при активности демиелинизирующего процесса. Полученные результаты подтверждают и немногочисленные литературные данные по определению vWf при РС [11, 12]. Таким образом, vWf может выступать потенциальным маркером прогностической оценки течения РС.

По мнению многих авторов, при РС наблюдаются более высокие уровни ММР-9, свидетельствующие о повреждении гематоэнцефалического барьера при данном заболевании [13, 14]. Это подтверждают и достоверно более высокие уровни ММР-9 в группе РС по сравнению со здоровыми добровольцами в нашем исследовании. Также выявлена связь высоких уровней ММР-9 с количеством активных очагов по данным МРТ.

sPECAM-1 участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и экспрессируется на клетках эндотелия, лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, базофилах и тромбоцитах. Показано повышение уровня sPECAM-1 в сыворотке крови больных с рассеянным склерозом с активными очагами на МРТ [15], выявлено повышение уровня sPECAM-1 и sP-селектина, особенно во время рецидива заболевания по сравнению с группой контроля [16].

Однако в рамках данного исследования выявлен интересный факт – достоверное повышение уровней sPECAM-1 на фоне начатой терапии ПИТРС, а также в группе пациентов, находящихся на терапии ПИТРС более 1 года. Это заставляет предположить участие данной молекулы в защитных репаративных механизмах.

По данным ряда авторов, повышение антиреопидных антител выявляется у 17–22% обследо-

дующих с РС [17, 18]. Исследователи наблюдали связь повышенного титра антител с возрастом дебюта РС, скоростью прогрессирования, выраженностью неврологической симптоматики [17–20].

В выполненном нами исследовании в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы наблюдалась более высокая активность демиелинизирующего процесса, что проявлялось более короткой первой ремиссией, ускорением прогрессирования патологического процесса, большим количеством обострений. Это подтверждалось и более высокими титрами антител к ТПО у больных с злокачественным течением РС. По данным магнитно-резонансной томографии при РС в условиях повышенного титра антиореоидных антител было выявлено большее количество и объем очагов демиелинизации. Данные показатели коррелировали с титром антител к тиреопероксидазе. Таким образом, больные РС, имеющие повышение титра антиореоидных антител, могут быть включены в группу риска злокачественного течения РС.

ВЫВОДЫ

При анализе предлагаемых классификаций типов течения РС наблюдается отсутствие единых критериев «агрессивного», «злокачественного», «прогрессирующего» РС, также окончательно не ясен временной промежуток, в течение которого необходимо проводить оценку течения заболевания.

На основании представленных результатов в качестве лабораторных предикторов злокачественного течения РС можно рассматривать уровень антител к МОГ, антител к ТПО, уровень антигена фактора фон Виллебранда, ММР-9, sPESAM-1, но требуется анализ данных показателей у большего количества пациентов. Оптимальный лабораторный предиктор агрессивного течения на данный момент не определен. Учитывая выраженную клиническую, генетическую, иммунологическую гетерогенность популяции больных РС, возможно существование различных предикторов (или их сочетаний) для различных групп пациентов на различных этапах заболевания, что делает задачу их поиска еще более сложной.

Для подбора максимально эффективной патогенетической терапии РС уже в начале заболевания требуется разработка алгоритма анализа значимых прогностических факторов для определения риска развития злокачественного РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patsopoulos N.A., Esposito F., Reischl. J., Lehr S. et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Annals of Neurology*. 2011; 70: 897–912. DOI: 10.1002/ana.22609.
2. Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11: 379–389. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.85.
3. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. *Медицинский Совет*. 2015; (5): 78–79. [Boyko A.N. Selecting the best treatment for multiple sclerosis. *Medical Council*. 2015; (5): 78–79 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18.
4. Teunissen C.E., Malekzadeh A., Leurs C., Bridel C., Killestein, J. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis – the long road to clinical application. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11 (10): 585–596. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.173.
5. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol*. 2005. 58 (6): 840–846. DOI: 10.1002/ana.20703.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
7. Rush C.A., MacLean H.J., Freedman M.S. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat. Rev. Neurol*. 2015. 11 (7): 379–389. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.85.
8. Spadaro M., Gerdes L.A., Krumbholz M., Ertl-Wagner B., Thaler F.S. et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2016; 3 (5): 257. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000257.
9. Lassmann H., Horssen J., Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*. 2012; 8: 647–656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.
10. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5 (89): 23–28. [Verigo I.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Mamaeva M.G. Von Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2014; 5 (89): 23–28. (in Russ.)].
11. Kohriyama T., Maruyama H., Kurokawa K., Harada T., Nakamura S. Endothelial cell activation and/or injury in multiple sclerosis: analysis with von Willebrand factor and thrombomodulin. *Rinsbo Shinkeigaku*. 1997; 37 (4): 287–291. PMID: 9248336.
12. Noubade R., Rio R., McElvany J.M.B., Zachary J.F. et al. Von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental

- allergic encephalomyelitis. *Am. J. Patbol.* 2008; 173 (3): 892–900. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080001.
13. Cox M.B., Bowden N.A., Scott R.J., Lechner-Scott J. Altered expression of the plasminogen activation pathway in peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis: possible pathomechanism of matrix metalloproteinase activation. *Mult. Scler.* 2013; 19 (10): 1268–1274. DOI: 10.1177/1352458513475493.
 14. Fernandes K.S., Brum D.G., Palei A.C., Sandrim V.C., Guerreiro C.T. et al. Functional MMP-9 polymorphisms modulate plasma MMP-9 levels in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2012; 249 (1–2): 56–59. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.001.
 15. Niezgodna A., Losy J. Pecam-1 expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Folia. Morphol. (Warsz.)*. 2002; 61 (3): 143–145. PMID: 12416929.
 16. Kuenz B., Lutterotti A., Khalil M., Ehling R., Gneiss C. et al. Plasma levels of soluble adhesion molecules sPECAM-1, sP-selectin and sE-selectin are associated with relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 167 (1–2): 143–149. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.06.019.
 17. Ioppoli C., Meucci G., Mariotti S., Martino E., Lippi A. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1990; 11: 31–36. DOI: 10.1007/bf02334902.
 18. Annunziata P., Lore' F., Venturini E., Morana P., Guarino E., Borghi S. et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1999; 168 (1): 32–36. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00168-9.
 19. Niederwieser G., Buchinger W., Bonelli R.M., Berghold A., Reisecker F. et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2003; 250: 672–675. DOI: 10.1007/s00415-003-1053-9.
 20. Sloka J.S., Phillips P.W., Stefanelli M. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J. of Autoimmune Diseases.* 2005; 2: 9. DOI: 10.1186 / 1740-2557-2-9.

Сведения об авторах

Спирин Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Киселева Екатерина Витальевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0001-5544-9655.

Спирина Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, ЯГМУ, г. Ярославль. ORCID iD 0000-0002-5883-1216.

(✉) **Киселева Екатерина Витальевна**, e-mail: katerinar_86@mail.ru

Authors information

Spirin Nikolay N., DM, Professor, Head of Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Kiseleva Ekaterina V., PhD, Assistant, Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5544-9655.

Spirina Natalya Nikolaevna, PhD, Assistant, Neurology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5883-1216.

(✉) **Kiseleva Ekaterina V.**, e-mail: katerinar_86@mail.ru

Received 10.10.2019
Accepted 21.11.2019

Поступила в редакцию 10.10.2019
Подписана в печать 21.11.2019

Разработка программного комплекса для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом головного мозга

Толмачев И.В., Алифирова В.М., Казаков С.Д., Королева Е.С.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель работы – разработка специализированного программного обеспечения, позволяющего воссоздавать контролируемую виртуальную среду с возможностью фиксации параметров движения человека для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) головного мозга

Материалы и методы. Для оценки влияния визуальных стимулов, воссозданных при помощи системы дополненной реальности на двигательную функцию, разработано программное обеспечение, визуализирующее данные на очках дополненной реальности и позволяющее обрабатывать данные, получаемые с сенсоров захвата движений. Исследование проводилось на базе кафедры неврологии и нейрохирургии, кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ в 2018–2019 гг. Размер выборки составил 59 пациентов с острой ИИ головного мозга в бассейне средней мозговой артерии. Курс моторной реабилитации с применением технологии дополненной реальности составил 10 дней. Длительность одной тренировки – 60 мин.

Результаты. Моторная нейрореабилитация у пациентов с парезами верхних конечностей методом дополненной реальности позволяет добиться улучшения двигательных навыков. Анализ точности движений показал, что по мере увеличения количества тренировок, у пациентов увеличивается точность следования заданной траектории. Выявлено достоверное увеличение количества завершенных движений с каждой последующей тренировкой, что свидетельствует об увеличении скорости выполнения задания с течением времени реабилитации, а также о сокращении периода отдыха между выполняемыми подходами во время одной тренировки.

Заключение. Разработанное специализированное программное обеспечение позволяет воссоздавать контролируемую виртуальную среду с возможностью фиксации параметров движения человека. Метод применялся для реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ИИ головного мозга и парезами верхних конечностей. По результатам исследования выявлено достоверное увеличение точности движений, а также увеличение выносливости, что свидетельствует об эффективности используемого подхода в процессе моторной нейрореабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропластичность, нейрореабилитация, нейротехнологии, регистрация движений, двигательные нарушения, видеозахват, нейронная сеть, программное обеспечение.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения гранта РНФ «Разработка научных основ роботизированной нейромореабилитации». Соглашение № 18-15-00082 173.

✉ Толмачев Иван Владиславович, e-mail ivantolm@mail.ru.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5961 от 14.06.2018).

Для цитирования: Толмачев И.В., Алифирова В.М., Казаков С.Д., Королева Е.С. Разработка программного комплекса для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 136–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-136-142>.

УДК 616.831-005.1/.4-07-08:004.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-136-142>

Software complex for assessment and rehabilitation of motor disorders in patients with ischemic stroke

Tolmachev I.V., Alifirova V.M., Kazakov S.D., Koroleva E.S.

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective. Development of a specialized software complex that creates a controlled virtual environment as well as to capture and calculate the movement data in the process of rehabilitation.

Materials and methods. To evaluate the impact of visual stimuli created using the augmented reality system on the motor function, a software was developed that visualizes data via augmented reality glasses and processes data obtained from motion capture sensors. The study was conducted at the Department of Neurology and Neurosurgery and the Department of Medical and Biological Cybernetics of Siberian State Medical University in 2018–2019. The sample included 59 patients with acute ischemic cerebral stroke in the middle cerebral artery. The course of motor rehabilitation using augmented reality technology was ten days. The duration of one training session was 60 minutes.

Results. Motor neurorehabilitation of patients with paresis of the upper extremities using augmented reality makes it possible to improve motor skills. Analysis of the accuracy of movements showed a significant increase in the value of the spectral criterion with an increase in the number of trainings, which indicates a decrease in the number of unnecessary movements during the main task. A significant increase in the number of completed movements with each subsequent training was revealed. This indicates a rise in the speed of the task over the course of rehabilitation, as well as reduction of the rest period between the attempts performed during one training session.

Conclusion. The developed specialized software recreates a controlled virtual environment with the ability to register the parameters of human movement. The method was used for rehabilitation of motor disorders in patients with ischemic stroke of the brain and paresis of the upper extremities. The results of the study revealed a significant increase in the accuracy of movements, and a rise in endurance, which indicates the effectiveness of the approach in motor neurorehabilitation.

Key words: ischemic stroke, neuroplasticity, neurorehabilitation, neurotechnology, motion registration, motor impairment, video capture, neural network, software.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation “Elaborating the scientific background of robot-assisted neurorehabilitation”. Agreement No. 18-15-00082 173.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU (Protocol No. 5961 of 14.06.2018).

For citation: Tolmachev I.V., Alifirova V.M., Kazakov S.D., Koroleva E.S. Software complex for assessment and rehabilitation of motor disorders in patients with ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 136–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-136-142>.

ВВЕДЕНИЕ

На качество жизни человека большое влияние оказывает его способность эффективно занимать определенное положение в пространстве и экономично выполнять биомеханические движения. Координационные способности и функционирование опорно-двигательной системы человека играют огромную роль как в повседневной, так и в профессиональной деятельности.

Согласно данным эпидемиологических исследований, неврологические расстройства входят в тройку лидеров среди наиболее распространенных заболеваний в мире. Подавляющее большинство неврологических заболеваний характеризуются расстройством функций движения и равновесия. В мировой структуре заболеваемости особое место занимает ишемический инсульт (ИИ) головного мозга. Ишемический инсульт является главной причиной инвалидизации трудоспособного населения и лиц пожилого возраста [1]. Заболевание может сопровождаться двигательными, координаторными, сенсорными и когнитивными нарушениями, а также снижением способности выдерживать физическую нагрузку [2]. Парезы конечностей являются одним из наиболее изнурительных последствий инсульта и основным нарушением социальной и бытовой адаптации, лежащим в основе функциональной недееспособности после ИИ.

Реабилитация после инсульта направлена прежде всего на уменьшение двигательных нарушений. Эффект достигается посредством функциональной реорганизации головного мозга, когда в восстановлении утраченных двигательных функций участвуют незатронутые инсультом участки головного мозга. В основе этого эффекта лежит физиологический механизм – нейропластичность [3]. Восстановление контроля над паретичной рукой является одной из целей моторной реабилитации, позволяющей пациентам самостоятельно заниматься повседневной деятельностью, восстановить навыки самообслуживания [4].

Дополненная реальность (ДР) – технология, позволяющая создавать и ассоциировать виртуальный слой информации с каким-либо маркером, объектом в реальном мире при помощи компьютерных технологий [5]. Использование сенсорных стимулов, воссозданных при помощи системы дополненной реальности, играет роль дополнительного инструмента для моторной нейрореабилитации. С точки зрения безопасности для пациента, применение дополненной реальности более предпочтительно по сравнению с виртуаль-

ной реальностью. Это связано с тем, что человек, страдающий неврологическим заболеванием, не теряет контроль над окружающим пространством и легче переносит тренировку. Было проведено исследование, в котором сравнивалась скорость выполнения задач с учетом точности движений у группы здоровых добровольцев. При использовании устройства ввода с трехмерным позиционированием, чисто виртуальная среда (ВР) увеличивала время выполнения задачи в среднем на 22,5% по сравнению с дополненной реальностью. Также в условиях ДР у обследуемых наблюдалось более активное движение головы в процессе выполнения задач, что может свидетельствовать о более комфортной ориентации в пространстве [6]. Согласно выдвинутой нами гипотезе, эффективность нейрореабилитации во многом зависит от мотивации пациента и правильного выполнения упражнений, основанных на многократном повторении. В случае ДР точность и скорость выполнения задания напрямую влияют на оценку пациентом собственных возможностей. В этом случае достижение определенного результата мотивирует больного к дальнейшему выполнению заданий. Важным аспектом также является комфортная ориентация в окружающем пространстве без дополнительных стрессовых факторов, вызванных изоляцией зрительного анализатора, как это происходит в условиях ВР.

Целью настоящего исследования явилась разработка специализированного программного обеспечения (ПО), позволяющего воссоздавать контролируемую виртуальную среду с возможностью фиксации параметров движения человека для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ИИ головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки влияния визуальных стимулов, воссозданных при помощи системы дополненной реальности на двигательную функцию, требовалось разработать ПО, включающее визуализацию данных на очках дополненной реальности Epsonmoveriobt-300 и обработку данных, получаемых с сенсоров захвата движений LeapMotion и MicrosoftKinect. Разработанный комплекс состоит из трех основных ПО (рис. 1):

1. ПО RehabAR предназначено для визуализации данных пациенту, устанавливается на операционную систему Android 5.1 очков дополненной реальности EpsonMoveriobt-300. ПО предназначено для формирования обратной связи, визуализации управляемой виртуальной сцены и подвижной модели пациента. В данном ПО ре-

ализовано четыре вида заданий для нейрореабилитации (рис. 2):

а) задание 1 – точность. Пациент выполняет задание в положении сидя. Сцена представлена кубиками двух цветов (красный и черный) с выборочной нумерацией. Пациент поочередно нажимает на кубики, выполняя разгибательные движения в плечевом и локтевом суставах. Каждый раз после нажатия пациент возвращает верхнюю конечность в исходное физиологичное положение. Упражнение предназначено для работы мышц плечевого пояса и верхней конечности, тренировки силы и точности движений. Задание может быть усложнено за счет добавления когнитивной тренировки – нажимать кубики по порядку согласно номеру;

б) задание 2 – статика. Пациент выполняет задание в положении сидя. Виртуальная сцена представляет собой окружность с вписанным в нее треугольником. При выполнении задания геометрические фигуры в результате взаимо-

действия с виртуальной моделью руки пациента меняют цвет с красного на зеленый. Больной проводит указательным и средним пальцами, сложенными вместе, по контуру окружности, затем по контуру треугольника по часовой стрелки и против нее. Упражнение имеет высокий уровень сложности прохождения, позволяет тренировать реципрокное взаимодействие мышц при статико-динамической нагрузке;

в) задание 3 – кисть. Пациент выполняет задание в положении сидя. Виртуальная сцена представлена пронумерованными шарами красных и черных цветов. Пациент поочередно совершает захват и сжатие шаров, сначала красных, затем черных. Упражнение предназначено для работы мышц кисти, развития функциональных возможностей пальцев рук, формирования правильного захвата. Задание может быть усложнено за счет добавления когнитивной тренировки – захват шаров согласно номеру на поверхности;

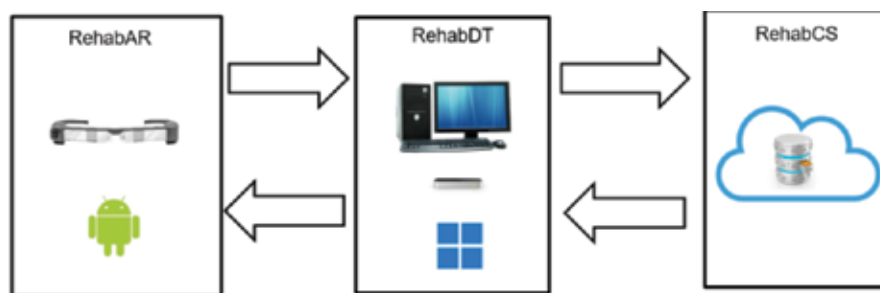


Рис. 1. Функциональная схема работы программного комплекса для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом головного мозга

Fig. 1. Functional diagram of the software complex for assessment and rehabilitation of motor disorders in patients with ischemic stroke

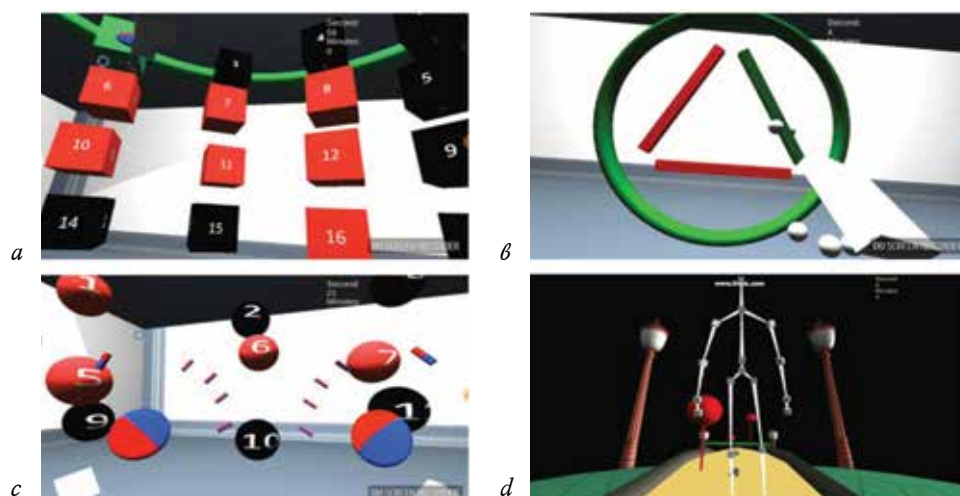


Рис. 2. Интерфейс визуализации данных для пациента, различные виды заданий: а – точность; б – статика; в – кисть; г – равновесие

Fig. 2. Data visualization interface for the patient, various types of tasks: a – accuracy; b – statics; c – fist; d – balance

г) задание 4 – равновесие. Пациент выполняет задания в положении стоя. Ходьба на месте, по виртуальной дороге, пациент время от времени выполняет шаг через препятствие и одновременно захватывает руками пролетающие мимо него объекты. Упражнение предназначено для формирования правильного навыка ходьбы, поддержания равновесия и преодоления препятствий при ходьбе.

2. ПО RehabDT – предназначено для контроля процесса реабилитации врачом, устанавливается на персональный компьютер с операционной системой Windows 10. ПО реализует ряд функций: прием данных о положении тела и конечностей от сенсоров безмаркерного видеозахвата; визуализацию компьютерной модели пациента; передачу по локальной сети данных о положении тела пациента на очки дополненной реальности; прием по локальной сети данных о взаимодействии пациента с виртуальными объектами; прием по локальной сети данных о положении головы пациента (по гироскопическим датчикам очков дополненной реальности); визуализацию виртуального окружения в виде сцены с объектами взаимодействия на персональном компьютере; запись файла с координатами движения пациента.

3. ПО RehabCS для хранения, подготовки и обработки данных захвата движений. Данное ПО реализовано как web-приложение, размещенное в локальной сети. С его помощью осуществима возможность структурированного хранения, разметки и автоматизированной обработки данных видеозахвата движений.

Для разработки метода оценки качества движений использовалась платформа RStudio 1.2.1335. В качестве критерия оценки применялись следующие критерии: общее количество завершенных движений (завершенное задание) за одну процедуру и максимальная длительность выполнения серии заданий за один подход без отдыха. В качестве критерия, характеризующего вариабельность движений при следовании заданной траектории, был предложен спектральный критерий. Для его расчета используется оконное разложение траектории движения в ряд Фурье. Размер окна преобразования определяется временем начала и окончания выполнения движения по заданной траектории. Вычисляется нормированное отношение мощности основной гармоники спектра к остальным гармоникам, который и рассматривается как характеристика точности следования основной траектории движения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного про-

граммного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Ввиду ненормального распределения показателей описательный анализ включал определение квартилей. Сравнительный анализ для зависимых показателей основывался на определении достоверности их разницы по критерию Вилкоксона для парных случаев и по критерию Фридмана для множественного сравнения. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии и нейрохирургии, кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ в 2018–2019 гг. Размер выборки составил 59 пациентов с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии. Выраженность неврологического дефицита и функциональное состояние нервной системы оценивали с использованием международных клинических шкал, по данным электрофизиологического и нейровизуализационного исследования. Курс моторной реабилитации с применением технологии дополненной реальности составил 10 дней. Длительность одной тренировки – 60 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения оценки уровня взаимодействия мышц сгибателей и разгибателей верхней конечности наиболее информативным является задание «статика». Количественные характеристики, описывающие динамику изменения двигательной активности в процессе тренировки руки с парезом представлены в таблице.

Исходя из представленных данных, очевидно, что моторная нейрореабилитация у пациентов с парезами верхних конечностей методом дополненной реальности позволяет добиться улучшения двигательных навыков. Анализ точности движений показал, что по мере увеличения количества тренировок у пациентов увеличивается точность следования заданной траектории ($p = 0,032$). Выявлено достоверное увеличение количества завершенных движений с каждой последующей тренировкой ($p = 0,002$), что свидетельствует об увеличении скорости выполнения задания с течением времени реабилитации, а также о сокращении периода отдыха между выполняемыми подходами во время одной тренировки. Повышение физической выносливости подтверждает статистически значимое увеличение максимальной длительности выполнения серии заданий ($p = 0,012$)

при сравнительном анализе первой и десятой тренировок. На рис. 3 приведены примеры траектории движения при выполнении задания «ста-

тика» на 1- и 10-й день нейрореабилитации, которые показывают, что происходит увеличение длительности выполнения задания без отдыха.

Т а б л и ц а
Table

Вычисляемые параметры, отражающие динамику изменения двигательной активности в процессе тренировки руки с парезом, $Me [Q_1; Q_3]$									
Calculated parameters reflecting the dynamics of changes in motor activity when training the hand with paresis, $Me [Q_1; Q_3]$									
Параметр Parameter	1-й день Day 1	2-й день Day 2	3-й день Day 3	4-й день Day 4	5-й день Day 5	6-й день Day 6	8-й день Day 8	10-й день Day 10	p_{1-10}
Значение спектрального критерия Spectral criterion	0,94 [0,74; 0,96]	0,95 [0,7;0,97]	0,96 [0,88; 0,96]	0,96 [0,71; 0,97]	0,95 [0,94; 0,96]	0,95 [0,92; 0,96]	0,96 [0,93; 0,97]	0,96 [0,95; 0,97]	0,032
Количество завершённых движений Number of completed movements	23 [9; 30]	28 [12; 30]	34 [20; 38]	45 [39; 49]	46 [38; 52]	50 [39; 55]	53 [45; 58]	55 [34; 59]	0,002
Максимальная длительность выполнения серии заданий, с Maximum duration of a succession of tasks, sec	25 [10; 32]	27 [12; 30]	35 [19; 40]	38 [20; 44]	37 [22; 48]	43 [30; 49]	43 [33; 50]	45 [38; 68]	0,012

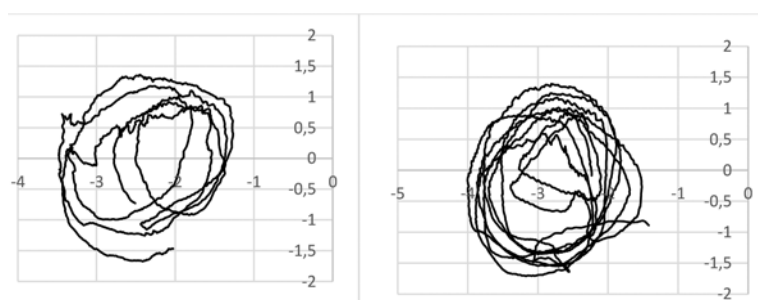


Рис. 3. Пример траектории движения руки с парезом в процессе выполнения задания «статика» на 1- и 10-й день тренировки (одно деление – один дециметр)

Fig. 3. An example of a trajectory of a hand with paresis in the process of completing the “statics” task on days 1 and 10 (one division – one decimeter)

ВЫВОДЫ

В процессе выполнения настоящего исследования разработано специализированное ПО, позволяющее воссоздавать контролируемую виртуальную среду с возможностью фиксации параметров движения человека. Разработанное ПО применялось для оценки и реабилитации двигательных нарушений у пациентов с ИИ головного мозга и парезами верхних конечностей. По результатам исследования выявлено достоверное увеличение точности движений, а также увеличение выносливости, что свидетельствует об эффективности используемого подхода в процессе моторной нейрореабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Truelsen T., Piechowski-Jyżwiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (6): 581–598. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x.
2. Bleyenheuft Y., Gordon A.M. Precision grip in congenital

and acquired hemiparesis: similarities in impairments and implications for neurorehabilitation. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8: 459. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00459.

3. Richards L.G., Stewart K.C., Woodbury M.L., Senesac C., Cauraugh J.H. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia.* 2008; 46 (1): 3–11. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.013.
4. Pollock A., Farmer S.E., Brady M.C. et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD010820. DOI: 10.1002/14651858.CD010820.pub2
5. Burke J., McNeill M., Charles D., Morrow P., Crosbie J., McDonough S. Augmented reality games for upper-limb stroke rehabilitation: 2010 Second International Conference on Games and Virtual Worlds for Serious Applications. Braga, Portugal: IEEE, 2010: 75–78. DOI: 10.1109/VIS-GAMES.2010.21.
6. Krichenbauer M., Yamamoto G., Taketom T., Sandor C., Kato H. Augmented reality versus virtual reality for 3D object manipulation. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics.* 2018; 24 (2): 1038–1048. DOI: 10.1109/TVCG.2017.2658570.

Вклад авторов

Толмачев И.В., Алифирова В.М., Казаков С.Д., Королева Е.С. – разработка программного обеспечения, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного содержания.

Authors contribution

Tolmachev I.V., Alifirova V.M., Kazakov S.D., Koroleva E.S. – development of the software complex, analysis and interpretation of the data, justification of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Сведения об авторах

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2888-5539.

Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Казаков Станислав Дмитриевич, ординатор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9818-5549.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

(✉) Толмачев Иван Владиславович, e-mail ivantolm@mail.ru.

Authors information

Tolmachev Ivan V., PhD, Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2888-5539.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Kazakov Stanislav D., Resident, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9818-5549.

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

(✉) Tolmachev Ivan V., e-mail ivantolm@mail.ru.

Поступила в редакцию 10.10.2019
Подписана в печать 21.11.2019

Received 10.10.2019
Accepted 12.11.2019

Частота встречаемости тревожных и личностных нарушений и их взаимосвязь у студентов медицинского университета шестого года обучения

Украинцев И.И.¹, Счастный Е.Д.², Бохан Н.А.^{1,2,3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634055, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение частоты встречаемости личностных и тревожных нарушений и их взаимосвязи у студентов-медиков старшего курса обучения.

Материалы и методы. В скрининговом исследовании на выявление личностных и тревожных нарушений с применением шкал ГТР-7 и SAPAS приняли участие 104 студента выпускного курса медицинского университета. В изучаемой выборке в равной степени были представлены лица мужского пола ($n = 46$; 44,2%) и женского пола ($n = 58$; 55,8%) ($p > 0,05$), средний возраст мужчин составил 23 (23; 25), женщин – 23 (23; 23) года. Статистическую обработку проводили с использованием χ^2 Пирсона, U -критерия Манна – Уитни для сравнения независимых выборок, корреляционного анализа Спирмена (r) с предварительной оценкой нормального распределения.

Результаты. Получены данные о статистически значимых различиях уровня тревожных и личностных нарушений в зависимости от пола и возраста. При помощи шкалы ГТР-7 выявлено наличие умеренного и среднего уровня тревожности у студентов мужского пола в 26,1%, у студентов женского пола – в 48,3% ($p = 0,001$). Использование шкалы SAPAS выявило статистически незначимые различия в исследуемых группах: у лиц мужского пола – 4 (4; 6) балла, в группе студентов женского пола – 4 (3; 5) балла ($p = 0,2$).

Заключение. В результате исследования получена логистическая регрессионная модель, позволяющая прогнозировать наибольшую вероятность развития тревожных нарушений.

Ключевые слова: тревожные нарушения, личностные нарушения, студенты медицинского университета, логистическая регрессионная модель.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания (бюджетное финансирование в рамках комплексной темы НИР АААА-А19-119020690013-2 «Комплексное исследование клинко-психопатологических закономерностей и патофизиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики».

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ (протокол № 53 от 01.10.2012).

✉ Украинцев Игорь Иванович, e-mail: igor_ukrain@sibmail.com.

Для цитирования: Украинцев И.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Частота встречаемости тревожных и личностных нарушений и их взаимосвязь у студентов медицинского университета шестого года обучения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 143–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-143-149>.

УДК 616.89-008.44-057.875:614.253.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-143-149>

Incidence rate of anxiety and personality disorders and their interrelationship in senior-year students of the medical university

Ukrainets I.I.¹, Schastnyy E.D.², Bokhan N.A.^{1, 2, 3}

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy Sciences

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University (NR TSU)

36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Objective: to study the incidence rate of personality and anxiety disorders and their interrelationship in seniors of the medical university.

Materials and methods. The screening study for detection of personality and anxiety disorders using the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) and Standardized Assessment of Personality – Abbreviated Scale (SAPAS) scales included 104 senior-year students of the medical university. In the studied sample, males ($n = 46$; 44.2%) and females ($n = 58$; 55.8%) ($p < 0.05$) were equally represented, the average age of men was 23 (23; 25) years, women – 23 (23; 23) years. Statistical processing was performed using the Pearson's χ^2 test, Mann–Whitney U test to compare independent samples, and the Spearman correlation analysis (r) with a preliminary estimate of the normal distribution.

Results. The data on the statistically significant differences in the level of anxiety and personality disorders depending on gender and age were obtained. Using the GAD-7 scale, the presence of moderate and average level of anxiety in male students was revealed in 26.1%, in female students – in 48.3% ($p = 0.001$). The use of SAPAS scale revealed statistically insignificant differences in the studied groups: in males – 4 (4; 6) points, in the group of female students – 4 (3; 5) points ($p = 0.2$).

Conclusion. A logistic regression model was obtained that predicted the highest likelihood of development of anxiety disorders.

Key words: anxiety disorders, personality disorders, medical students, logistic regression model.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out as part of the government assignment (budgetary funding within the framework of the comprehensive research topic AAAA-A19-119020690013-2 “A comprehensive study of clinical-psychopathological patterns and pathobiological mechanisms of the formation and progression of socially significant mental and behavioral disorders with the development of innovative methods of early diagnosis, personalized treatment and prevention strategies”).

Conformity with the principles of ethics. All participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute TNRMC RAS (Protocol No. 53 of 01.10.2012).

For citation: Ukrainets I.I., Schastnyy E.D., Bokhan N.A. Incidence rate of anxiety and personality disorders and their interrelationship in senior-year students of the medical university. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 143–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-143-149>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение соотношения тревожных и личностных расстройств остается актуальным с момента выделения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в DSM-III, а затем и в МКБ-10. По данным современных исследований, тревожные и личностные расстройства остаются высоко распространенными в общей популяции и требуют своевременной и адекватной диагностики [1, 2]. Первичное выявление и лечение тревожных расстройств обычно происходит через 10 лет после начала заболевания даже в высокоразвитых странах [3].

Наличие коморбидного расстройства личности требует должного анализа и учета в предполагаемом плане терапии тревожных расстройств. Поскольку лица с сопутствующими расстройствами личности, особенно при наличии пограничного расстройства личности или других расстройств из кластера В, имеют более значимый риск импульсивности и самоповреждения, особое внимание должно быть отдано персонифицированному назначению препаратов, учитывая их потенциальную летальность. Лицам с тревожными расстройствами и коморбидными им расстройствами личности должны получать комплексное лечение для обоих расстройств.

На данный момент проведено значительное количество исследований по изучению распространенности пограничного расстройства личности в популяции и в клинических условиях. Хотя результаты варьируют в зависимости от метода выборки и метода оценки, медианная точка распространенности составляет примерно 1% с более высокими или более низкими показателями в определенных группах населения [4]. В клинических условиях распространенность пограничного расстройства личности составляет примерно 10–12% у пациентов в амбулаторных психиатрических клиниках и 20–22% среди пациентов стационарных клиник.

В нескольких исследованиях сообщалось о дисфункциональных нарушениях при пограничном расстройстве личности с положительным коррелированием с метакогнитивными способностями и отрицательной корреляцией с межличностной агрессией [5]. Другие исследования обнаружили [6] статистически значимое снижение дисфункциональных расстройств в результате лечения.

Результаты проведенного амбулаторного исследования K.N. Thompson et al. [7] показали, что в группе с подпороговыми признаками погранич-

ного расстройства личности было более тяжелое психическое заболевание и худшее социальное и профессиональное функционирование. В работе D. Kamaradova et al. [8] продемонстрировано снижение качества жизни у пациентов с тревожным расстройством при наличии коморбидности с расстройством личности. Специфические тревожные расстройства не отличались по общему количеству баллов шкалы Q-LES-Q. Кроме того, сопутствующее расстройство личности не влияло на качество жизни данных пациентов.

В работах современных авторов также показано влияние личностных особенностей на механизмы развития некоторых психосоматических расстройств [9, 10]. Сохранение интереса к проблеме личностных и тревожных расстройств у студентов обусловлено их широкой распространенностью [11]. Н. Seeliger et al. [12] в исследовании студентов медицинской школы выявили у них наибольшее количество баллов адаптивного перфекционизма, используя специфические шкалы для выявления перфекционизма, включая диагностический опросник ГТР-7. Неадаптивный перфекционизм был признан самым сильным предиктором симптомов депрессии и тревоги. А.В. Сахаров и др. [13] из 145 студентов в 54 случаях выявили невротические расстройства, среди которых в 18,6 % были диагностированы тревожные расстройства.

Цель настоящего исследования – выявление тревожных и личностных нарушений и их взаимосвязи у студентов медицинских специальностей 6-го курса обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2018 г. нами было проведено скрининговое исследование 104 студентов в возрасте 23 (23; 24) года. Среди них – 46 лиц мужского пола (44,2%), возраст 23 (23; 25) года, и 58 лиц женского пола (55,8%), возраст 23 (23; 23) года. Сравнение подгрупп по полу с помощью критерия χ^2 Пирсона статистически значимых различий не выявило ($p > 0,05$). Отмечены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,04$). Каждому испытуемому были разъяснены цели и задачи исследования.

Использовались методы добровольного анкетирования с помощью опросников ГТР-7 и SAPAS (Standardised Assessment of Personality – Abbreviated Scale, Стандартизированная оценка личности – сокращенная шкала) [14]. Опросник ГТР-7 разработан и валидизирован на основе критериев DSM-IV, которые включают чрезмерную, трудно контролируемую тревогу или

беспокойство на протяжении 6 мес, возникающих по поводу множества событий и сопровождающихся минимум тремя из шести симптомов: 1 – неусидчивость, взвинченность, состояние на грани срыва; 2 – быстрая утомляемость; 3 – нарушение концентрации внимания; 4 – раздражительность; 5 – мышечное напряжение; 6 – нарушения сна. Опросник ГТР-7 представляет собой шкалу самооценки, включающую семь вопросов [15]. Каждый симптом оценивают по выраженности от 0 до 3 баллов. Исследования показали высокую эффективность методики для скрининга ГТР с чувствительностью 89% и специфичностью 82%. Средняя выраженность у больных ГТР составила 14,4 балла.

SAPAS – это скрининговое интервью на предмет наличия личностного расстройства, состоящее из восьми пунктов. На каждый пункт, являющийся вопросом, дается положительный или отрицательный ответ. Скрининговым порогом считается наличие 3 баллов и более. По литературным данным, чувствительность и специфичность данного опросника составляет 0,94 и 0,85 соответственно. Оценка 3 балла по SAPAS корректно идентифицирует наличие расстройства личности у 90% пациентов. По мнению авторов, положительная прогностическая сила данного опросника в популяции может колебаться между 40 и 50%, в этой связи опросник SAPAS может быть применим к различным группам населения.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с применением компьютерной статистической программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Анализ исследуемых показателей на наличие нормального закона распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отсутствии нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы, интерквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}). При отсутствии нормального распределения для анализа показателей были использованы непараметрические критерии, статистическую значимость различий между независимыми переменными определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Применялся χ^2 Пирсона, корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r_s). При проверке гипотез критический уровень значимости $p = 0,05$. Для построения бинарной логистической модели использовался статистический пакет SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences), модуль Binary logistic regression, метод пошагового включения. Рассчитывалось

значение весовых коэффициентов B , их стандартная ошибка SE и уровень значимости p . Данный тип многомерного анализа подходит для построения моделей, позволяющих по заданному набору показателей определять вероятность принадлежности исследуемого к той или иной группе. Метод не требователен к закону распределения данных и их типу, то есть в качестве показателей могут использоваться любые данные. Из полученных данных при применении логистической регрессии определена величина вклада следующих факторов.

Показатели пола: B (коэффициент регрессии) = 2,833; $SE = 0,801$; Wald (статистика Вальда) = 12,973; Sig (уровень значимости) = 0,001; Exp (B) = 17,873. Показатели суммы баллов по шкале SAPAS: $B = 0,662$; $SE = 0,256$; Wald = 6,683; Sig = 0,010; Exp (B) = 1,938. Показатели суммы баллов по показателю ГТР-6 (суммарное количество ≥ 3 симптомов, сопровождающих текущие критерии ГТР): $B = 1,271$; $SE = 0,257$; Wald = 24,449; Sig (уровень значимости) = 0,001; Exp (B) = 3,564. Для оценки качества прогностической модели, построенной на основании алгоритма логистической регрессии, применялся ROC-анализ, проводился расчет чувствительности, специфичности и площади под кривой AUC. Оценка значений специфичности и чувствительности позволили проверить адекватность модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные уровня тревожности по шкале ГТР-7 в зависимости от пола. При проведении скрининга использовались текущие критерии ГТР по DSM-IV. Более трех симптомов было выявлено у 20 (45,5%) студентов мужского пола и у 24 (55,5%) студентов женского пола.

Минимальный уровень тревожности (0–4 балла) выявлен у 64 студентов (61,5%), умеренно выраженный (5–9 баллов) – 30 (28,9%), средний уровень тревожности (10–14 баллов) – 10 (9,6%), $p = 0,001$. При этом минимальный уровень тревожности встретился у лиц мужского пола в 34 случаях (53,1%), у женщин – в 30 (46,9%). Умеренно выраженный уровень тревожности был зафиксирован у студентов-мужчин в 10 случаях (33,3%), у студентов-женщин – в 20 (66,7%), а средний уровень тревожности отмечался у лиц мужского пола в 2 случаях (20,0%), у женщин – в 8 (80,0%).

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену определил наличие зависимости между показателями суммарного балла по шкале SAPAS и опроснику ГТР-7 как среди всех студентов ($r = 0,39$; $p < 0,05$), так и в зависимости от пола –

у лиц мужского пола ($r = 0,52$; $p < 0,05$) и у лиц женского пола ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Таблица 1
Table 1

Распределение уровня тревожности в зависимости от пола, n (%)			
Distribution of anxiety by sex, n (%)			
Уровень тревожности Anxiety level	Оба пола Both sexes	Мужской пол Male	Женский пол Female
Минимальный Low	64 (61,5)	34 (73,9)	30 (51,7)
Умеренный Moderate	30 (28,9)	10 (21,7)	20 (34,5)
Средний Average	10 (9,6)	2 (4,4)	8 (13,8)
Итого Total	104 (100,0)	46 (100,0)	58 (100,0)

С помощью шкалы SAPAS нами была проведена скрининговая оценка наличия личностных нарушений. Выявлены статистически незначимые различия в исследуемых по полу группах, $p = 0,2$. Во всей изучаемой группе студентов медиана показателя составила 4 (3; 6) балла, у лиц мужского пола ($n = 38$; 82,6%) – 4 (4; 6) балла, а в группе женщин ($n = 48$; 82,8%) – 4 (3; 5) балла. В целом путем скрининговой оценки в 82,7% ($n = 86$) были выявлены различной степени выраженности личностные нарушения (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Распределение баллов шкалы SAPAS в зависимости от пола, n (%)			
Distribution of SAPAS score by sex, n (%)			
Баллы Score	Оба пола Both sexes	Мужской пол Male	Женский пол Female
Менее 4 Less than 4	40 (38,5)	16 (34,8)	24 (41,4)
4 и более 4 or more	64 (61,5)	30 (65,2)	34 (58,6)
Итого Total	104 (100,0)	46 (100,0)	58 (100,0)

Для выбора группы факторов, определяющих возможность отнесения студентов к группе с наличием или отсутствием тревожных нарушений по шкале ГТР-7, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Создана логистическая регрессионная модель, позволяющая прогнозировать наибольшую вероятность развития тревожных нарушений. Интерпретация результатов определялась значениями

коэффициентов регрессии и их уровнями значимости.

На первом этапе определяли значение функции $Z(x)$ по формуле

$$Z = -21,694 - 0,744 \cdot X_1 - 0,505 \cdot X_2 + 0,435 \cdot X_3 - 0,789 \cdot X_4,$$

где Z – тревожные нарушения; коэффициент = $-21,694$; X_1 – пол; X_2 – сумма баллов по шкале SAPAS; X_3 – сумма баллов по шкале ГТР-7.

Основные результаты бинарной логистической регрессии у студентов характеризовались следующими показателями: В (коэффициент регрессии) = $-21,694$; SE (стандартная ошибка) = $7,264$; Wald (статистика Вальда) = $8,920$; Sig (уровень значимости) = $0,003$; Exp (B) = $0,001$.

Далее оценивали вероятность половой принадлежности студентов с помощью формулы:

$$P = \frac{e^z}{1 + e^z},$$

где P – вероятность принадлежности студентов к группе с наличием/отсутствием тревожных нарушений; e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$).

Согласно проведенному анализу, при помощи алгоритма логистической регрессии были выявлены показатели и весовые коэффициенты, позволяющие построить разделяющую функцию с достаточными операционными характеристиками, уменьшение количества входных параметров ухудшало качество распознавания.

Для оценки качества модели использовался ROC-анализ. Для переменной суммы баллов по показателю ГТР-6 значение площади под кривой AUC составило $0,835$; стандартная ошибка – $0,042$; асимптотическая значимость – $0,001$; нижняя граница – $0,753$ и верхняя граница – $0,918$ асимптотического 95%-го доверительного интервала. В результате чувствительность составила $81,3\%$, специфичность – $75,0\%$. Если использовать данную модель, то в $78,8\%$ случаев она даст правильный результат, что является очень хорошим показателем для биологических систем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продолжает направление, заложенное в модели коморбидности психических расстройств. Изучение взаимоотношения тревожных и личностных расстройств является важным с момента выделения генерализованного тревожного расстройства из разнородной группы «тревожный невроз» в 1980 г. и впервые появилось в североамериканской классификации DSM-III. ГТР является достаточ-

но распространенным в популяции тревожным расстройством, проявляющимся постоянным беспокойством и напряжением, приводящим к социальной дезадаптации, суицидальному поведению и имеющее рекуррентное или хроническое течение. В данной работе сделана попытка установить, в какой мере можно рассматривать комплекс показателей в качестве факторов, определяющих вероятность развития тревожного нарушения.

Построение модели взаимосвязи тревожных и личностных нарушений у студентов медицинского университета выпускного года обучения на основе многомерного анализа проведено впервые. Ранее исследования проводились в аспекте изучения клинического полиморфизма и динамических особенностей расстройств личности [16, 17]. Проблема своевременной диагностики личностных и тревожных нарушений в настоящее время остается весьма актуальной, сохраняют свою значимость разработки по улучшению и повышению эффективности имеющихся инструментов скрининга и новые исследования по созданию более чувствительных и специфичных опросников. Рутинная клиническая практика нуждается в наличии современного инструмента скрининга, позволяющего экранировать представленность и тяжесть симптомов текущего тревожного и личностного расстройства. Используемые в данном исследовании самоопросники являются простыми в выполнении, практически не имеют противопоказаний, поэтому могут широко использоваться в психиатрической практике с целью решения проблемы ранней диагностики данных расстройств и последующей оптимизации терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данного исследования установлено, что в 38,5% случаев у студентов выпускного курса медицинского вуза выявляется умеренно-средний уровень тревожности и у 61,5% студентов – личностные нарушения. Полученные данные подтверждают большую частоту встречаемости генерализованной тревоги у женщин, во многих случаях связанной с хроническим средовым стрессом [18]. Результаты исследования также указывают на необходимость тщательного клинического обследования студентов для выявления у них тревожных и личностных нарушений с целью оказания своевременной и адекватной психотерапевтической и психиатрической помощи. Это обусловлено высокой мультиморбидностью данных расстройств с другими тревожными и аффективными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yankovskaya A.E., Kornetov A.N., Il'inskikh N.N., Obukhovskaya V.B. An expansion of intelligent systems complex for express-diagnostics and prevention of organizational stress, depression, and deviant behavior on the basis of the biopsychosocial approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (4): 783–788. DOI: 10.1134/S1054661817040204.
2. Воеводин И.В. Влияние копинга на микросоциальные факторы риска развития аддиктивных и тревожно-депрессивных расстройств у студентов. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33 (4): 125–130. [Voevodin I.V. The impact of coping on microsocial risk factors for addictive and mixed anxiety-depressive disorders in students. *Siberian Medical Journal*. 2018; 33 (4): 125–130 (in Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-125-130.
3. Kessler R.C., Ruscio A.M., Shear K., Wittchen H.U. Epidemiology of anxiety disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010; 2: 21–35.
4. Ellison W.D., Rosenstein L.K., Morgan T.A., Zimmerman M. Community and clinical epidemiology of borderline personality. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2018; 41 (4): 561–573. DOI: 10.1016/j.psc.2018.07.008.
5. Quattrini G., Pini L., Pievani M., Magni L.R., Lanfredi M., Ferrari C., Boccardi M., Bignotti S., Magnaldi S., Cobelli M., Rilloso L., Beneduce R., Rossi G., Frisoni G.B., Rossi R. Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: Correlations with meta-cognition and emotion dysregulation. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2019; 283: 118–124. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.010.
6. Wetterborg D., Dehlbom P., Lengström N., Andersson G., Fruzzetti A.E., Enebrink P. Dialectical behavior therapy for men with borderline personality disorder and antisocial behavior: A clinical trial. *J. Pers. Disord.* 2018 Oct 24;1–18. DOI: 10.1521/pedi_2018_32_379.
7. Thompson K.N., Jackson H., Cavelti M., Betts J., McCutcheon L., Jovev M., Channen A.M. The Clinical significance of subthreshold borderline personality disorder features in outpatient youth. *J. Pers. Disord.* 2019; 33 (1): 71–81. DOI: 10.1521/pedi_2018_32_330.
8. Kamaradova D., Latalova K., Prasko J., Grambal A., Sigmundova Z., Kasalova P., Cakirpaloglu S. Minimal role of comorbid personality disorder on the quality of life in patients with anxiety spectrum disorders. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2017; 37 (8): 559–566.
9. Бохан Н.А., Лукьянова Е.В., Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства у женщин в климактерическом возрасте (обзор зарубежной литературы за 2012–2016 гг.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 100–113. [Bokhan N.A., Lukyanova E.V., Simutkin G.G. Depressive disorders in women of menopausal age (review of foreign literature for 2012–2016). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 100–113 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-100–113.

10. Григорьев П.Е., Васильева И.В. Связь экзистенциальных характеристик и жизнестойкости с психосоматической кардиосимптоматикой у лиц молодого возраста. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 33–41. [Grigoryev P.E., Vasilyeva I.V. Relations of existential characteristics and resilience with psychosomatic cardiac symptoms in young people. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 33–41 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-33–41.
11. Kiekens G., Hasking P., Claes L. The DSM-5 nonsuicidal self-injury disorder among incoming college students: Prevalence and associations with 12-month mental disorders and suicidal thoughts and behaviors. *Depress Anxiety*. 2018; 35 (7): 629–637. DOI: 10.1002/da.22754.
12. Seeliger H., Harendza S. Is perfect good? – Dimensions of perfectionism in newly admitted medical students. *BMC Med. Educ.* 2017; 17 (1): 206. DOI: 10.1186/s12909-017-1034-9.
13. Сахаров А.В., Тимкина О.А., Говорин Н.В. Психическое здоровье студентов. Томск: Изд-во «Иван Федоров» 2018: 100. [Sakharov A.V., Timkina O.A., Govorin N.V. Students' mental health. Tomsk: Publishing House "Ivan Fedorov", 2018: 100 (in Russ.)].
14. Moran P., Leese M., Lee T., Thornicroft G., Mann A. Standardised Assessment of Personality – Abbreviated Scale (SAPAS): preliminary validation of a brief screen for personality disorder. *Br. J. Psychiatr.* 2003; 183: 228–232.
15. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (10): 1092–1097.
16. Марута Н.А., Федченко В.Ю., Перчаткина О.Э. Современные аспекты неврогенеза и клинической динамики диссоциативных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 5 (80): 33–39. [Maruta N.A., Fedchenko V.Yu., Perchatkina O.E. Contemporary aspects of neurogenesis and clinical dynamics of dissociative disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 5 (80): 33–39 (in Russ.)].
17. Яковлева А.А. Клинико-динамические и терапевтические особенности аффективных расстройств, коморбидных с расстройствами личности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2016: 25. [Yakovleva A.L. Clinical-dynamic and therapeutic features of affective disorders concomitant with personality disorder: abstract ... Cand. of Med. Sci. Tomsk, 2016: 25 (in Russ.)].
18. Stein D.J., Scott K.M., de Jonge P., Kessler R.C. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017; 19 (2): 127–136.

Сведения об авторах

Украинцев Игорь Иванович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5112-2188.

Счастный Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ; кафедра психотерапии и психологического консультирования, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD: 0000-0002-1052-855X.

(✉) Украинцев Игорь Иванович, e-mail: igor_ukrain@sibmail.com.

Authors information

Ukrainsev Igor I., PhD, Assistant, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5112-2188.

Schastnyy Evgeny D., DM, Professor, Head of Affective States Department, Mental Health Research Institute, TNRMС RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X.

Bokhan Nikolay A., DM, Professor, Academician of RAS, Director of the Mental Health Research Institute, TNRMС; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

(✉) Ukrainsev Igor I., e-mail: igor_ukrain@sibmail.com.

Поступила в редакцию 11.03.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Received 11.03.2019
Accepted 12.09.2019

Возможности магнитно-резонансной спектроскопии при болезни Паркинсона

Хоменко Ю.Г.¹, Милюхина И.В.^{2,3}, Грачева Е.В.², Катаева Г.В.¹, Богдан А.А.¹, Громова Е.А.¹, Сусин Д.С.¹

¹ Институт мозга человека (ИМЧ) им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (РАН)
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

² Научно-исследовательский институт (НИИ) экспериментальной медицины Российской академии наук
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Современные методы нейровизуализации представляют исследователю уникальную возможность оценки биохимических процессов в головном мозге *in vivo*. К таким методам относятся магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В то время как последняя является «золотым стандартом» в оценке функционального состояния головного мозга и широко используется при нейродегенеративных заболеваниях, диагностическая ценность МРС остается не вполне определенной в силу противоречивости получаемых в разных исследованиях результатов. Вместе с тем МРС позволяет получать информацию о содержании в тканях многих метаболитов, в том числе N-ацетиласпартата (NAA), считающегося маркером нейрональной целостности, холина (Cho), связанного с процессами мембранного обмена, Cr – показателя энергетического метаболизма и др.

Цель. Данное исследование посвящено сопоставлению данных МРС и ПЭТ у пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Обследованы 26 пациентов с БП на 1–3 стадии по шкале Хен и Яра, а также контрольная группа неврологически и когнитивно здоровых людей, сопоставимых по возрасту. Всем больным проводилось неврологическое обследование, мультисексельная МРС суправентрикулярной области, включавшая белое и серое вещество, и ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой для оценки скорости метаболизма глюкозы (СМГ).

Результаты. В группе БП выявлено снижение NAA/Cr и NAA/Cho в белом веществе левого полушария по сравнению с контролем, при этом отношение NAA/Cr отрицательно коррелировало со стадией заболевания по шкале Хен и Яра. Содержание NAA в белом веществе и поясной коре положительно коррелировало с СМГ в полях Бродмана 5–7, 8–10, 22, 23, 46. При этом отношение Cho/Cr отрицательно коррелировало с СМГ в корковых областях, ассоциированных с развитием когнитивных нарушений при БП (поля Бродмана 9, 10, 39, 47).

Ключевые слова: магнитно-резонансная спектроскопия, N-ацетиласпартат, холин, позитронно-эмиссионная томография, церебральный метаболизм глюкозы, болезнь Паркинсона.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнялась в рамках госзадания ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН по поисковым научным исследованиям № 0133-2016-0002

«Изучение особенностей формирования когнитивного дефицита при нейродегенеративных заболеваниях с паркинсонизмом» в рамках темы «Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии» (М01) и фундаментальным научным исследованиям № 0133-2018-0003 «На основе исследования интегративных процессов головного мозга человека создание новых конкурентоспособных методов и технологий диагностики и лечения заболеваний головного мозга».

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (протокол № 1 от 19.01.2017).

Для цитирования: Хоменко Ю.Г., Милухина И.В., Грачева Е.В., Катаева Г.В., Богдан А.А., Громова Е.А., Сусин Д.С. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии при болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 150–160. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-150-160>.

УДК 616.858-073.86-073.584

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-150-160>

Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease

Khomenko Y.G.¹, Miliukhina I.V.^{2,3}, Gracheva E.V.², Kataeva G.V.¹, Bogdan A.A.¹, Gromova E.A.¹, Susin D.S.¹

¹ *Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences
9, Academician Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation*

² *Institute of Experimental Medicine
12, Academician Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation*

³ *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6–8, L'va Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Modern neuroimaging methods allow to evaluate in vivo biochemical processes in the brain. Such methods include magnetic resonance spectroscopy (MRS) and positron emission tomography (PET). While PET is the “golden standard” in assessing the brain functional state and is widely used in neurodegenerative diseases, the diagnostic value of MRS remains undefined due to the inconsistency of the results obtained in different studies. At the same time, MRS allows obtaining information on the content of many metabolites in living tissues, including N-acetyl aspartate (NAA), which is considered to be a surrogate marker of neuronal integrity, choline (Cho), associated with membrane metabolism, Cr - energy metabolism, etc. The aim of this study is to compare MRS and PET data in patients with Parkinson's disease (PD).

Materials and methods. Twenty-six patients with PD stages I to III according to the Hoehn and Yahr Scale and age-matching control group of neurologically and cognitively intact people were examined. All patients underwent neurological examination, a multivoxel MRS of the supraventricular region, including white and gray matter, and PET with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) to assess cerebral metabolic rate of glucose (CMRglu).

Results. Decrease of NAA/Cr and NAA/Cho in the white matter in the left hemisphere was revealed in PD group compared to control, with the NAA/Cr ratio negatively correlating with the stage of the disease of the Hoehn and Yahr Scale. The NAA content in the white matter and the cingulate cortex positively correlated with CMRglu in Brodmann fields 5–7, 8–10, 22, 23, 46. At the same time, Cho/Cr ratio negatively correlated with CMRglu in the cortical areas associated with the development of cognitive impairment in PD (Brodmann areas 9, 10, 39, 47).

Key words: magnetic resonance spectroscopy, N-acetylaspartate, choline, positron emission tomography, cerebral glucose metabolism, Parkinson's disease.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out as part of the state assignment of the Bechtereva Institute of the Human Brain RAS on exploratory research No. 0133-2016-0002 “Study of the features of the formation of cognitive deficit in neurodegenerative diseases with parkinsonism” under the theme “Study of the fundamental foundations of life in normal and pathological conditions” (M01) and fundamental scientific research No. 0133-2018- 0003 “Based on a study of the integrative processes of the human brain, the creation of new competitive methods and technologies for the diagnosis and treatment of brain diseases.”

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent forms. The study was approved by the local ethics committee under Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 1 of 19.01.2017).

For citation: Khomenko Y.G., Miliukhina I.V., Gracheva E.V., Kataeva G.V., Bogdan A.A., Gromova E.A., Susin D.S. Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 150–160. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-150-160](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-150-160).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – тяжелое нейро-дегенеративное заболевание, имеющее большое социальное значение. Несмотря на длительный срок изучения БП, в том числе с помощью современных методов инструментальной диагностики, остаются не до конца изученными механизмы патологических изменений в ткани головного мозга. Метод магнитно-резонансной спектроско-

пии (МРС) дает возможность *in vivo* определить в нервной ткани содержание многих метаболитов, изучение которых может способствовать раскрытию патогенетических механизмов нейро-дегенерации и иметь диагностическое значение. МРС позволяет оценить концентрацию N-ацетил-аспартата (NAA), холина (Cho), креатина (Cr), миоинозитола (mI), глутамата, липидов, лактата и некоторых других веществ (рис. 1).

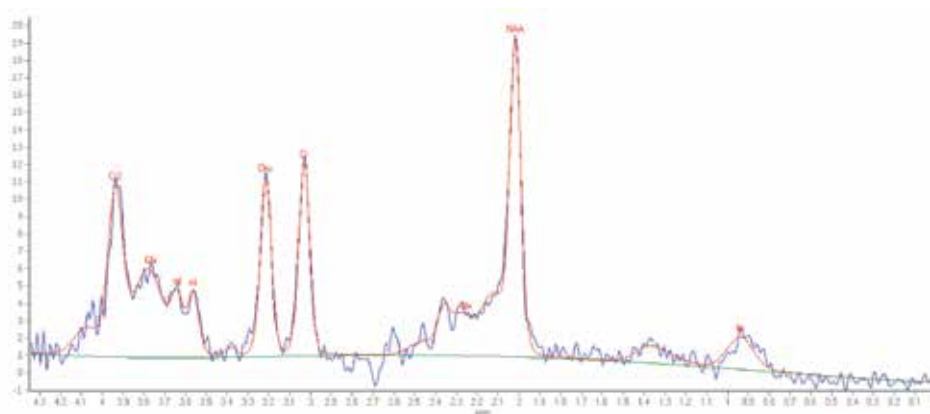


Рис. 1. МР-спектрограмма белого вещества: NAA – N-ацетиласпартат, Cho – холин, Cr – креатин, mI – миоинозитол, Glx – объединенный пик глутамата и глутамина, lip – липиды. По оси абсцисс – положение пика в спектре в ppm (part per million), по оси ординат – высота пика, усл. ед.

Fig. 1. MR spectrogram of the white matter: NAA – N-acetyl aspartate, Cho – choline, Cr – creatine, mI – myoinositol, Glx – combined peak of glutamate and glutamine, lip – lipids. On the x-axis – the position of the peak in the spectrum in ppm (part per million), on the y-axis – the height of the peak, conv. units

NAA – производное аспарагиновой кислоты, синтезируется в нейронах и транспортируется по аксонам. Снижение уровня NAA считается достоверным индикатором дисфункции и гибели нейронов, что было доказано гистологическими исследованиями биопсийного материала.

Cr – азотсодержащая карбоновая кислота, участвует в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках. Повышение Cr при сканировании головного мозга может быть признаком глиоза. Резонансный пик Cho включает сигналы от фосфохолина, глицерофосфорилхолина и, в

малой степени, ацетилхолина и свободного холина. Пик Cho отражает метаболизм клеточных мембран. Повышение концентрации Cho указывает на усиление мембранного метаболизма, что возможно при демиелинизации, ремиелинизации, воспалении и глиозе. Миоинозитол содержится преимущественно в глиальных клетках, является предшественником фосфолипидов мембран, и его концентрация связана с формированием или разрушением миелина [1, 2].

Несмотря на то что концентрация метаболита линейно пропорциональна площади под пиком на МР-спектрограмме, последняя зависит от технических характеристик МР-томографа, алгоритмов обработки данных, а также особенностей используемой для регистрации спектров импульсной последовательности [3]. Поэтому на практике обычно оцениваются не абсолютные концентрации метаболитов, а их отношения. В качестве внутреннего референта, как правило, используется Cr, поскольку считается, что его концентрация в нервной ткани относительно постоянна [1–3], хотя и существует ряд работ, ставящих это под сомнение [2, 4]. Кроме этого, используются и другие отношения метаболитов – NAA/Cho, mI/NAA и др. [1, 2].

По литературным данным, при БП наблюдаются изменения на МРС в базальных ядрах и коре больших полушарий. Сообщается о значительном снижении NAA/Cho и NAA/Cr в чечевицеобразном ядре [5] и черной субстанции [6–8].

O'Neill et al. определили повышение концентрации общего креатина в префронтальной коре [9]. Последнее представляет особый интерес, поскольку Cr обычно используется в качестве внутреннего референта. По данным Lucetti et al. [10] и Camicioli et al. [11], при БП содержание NAA снижено в моторной коре. Есть сообщения о снижении NAA/Cr в височной и теменной коре, коррелировавшем с когнитивными нарушениями [8, 12].

Levin et al. [13] сообщают о снижении NAA/Cr и Cho/Cr в сером веществе височной коры и повышении креатина в правой височной коре при БП по сравнению с контролем, что может, по мнению авторов, отражать компенсаторный процесс – повышение содержания Cr вследствие повышенного расхода энергии нервными клетками на ранней стадии БП. При БП в сочетании с умеренным когнитивным расстройством в затылочной коре также обнаруживается снижение NAA/Cr [13, 14].

Предполагается, что NAA может использоваться в качестве биомаркера нейрональной функции для мониторинга ответа на фармаколо-

гическую и нелекарственную терапию при БП [8]. А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко [15] обнаружили достоверное повышение NAA в черной субстанции левого полушария после дофаминергической терапии у больных БП с правосторонней латерализацией симптоматики.

Таким образом, во многих работах определяются изменения концентраций метаболитов в головном мозге при БП, однако их значение для диагностики и раскрытия патогенетических механизмов пока до конца не ясно. В этом отношении представляется целесообразным провести сопоставление результатов МРС с данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), которая является «золотым стандартом» в оценке функционального состояния ткани головного мозга, и применяется в том числе при БП [16]. Был выявлен паттерн измененного церебрального метаболизма глюкозы, связанный с когнитивными и неврологическими нарушениями при БП [17, 18]. Lozza et al. [19] выделили специфические метаболические паттерны, связанные с когнитивными и моторными функциями, которые были статистически независимы друг от друга. При БП обнаруживается изменение метаболизма глюкозы в задней височно-теменно-затылочной ассоциативной и лимбической коре, напоминающие нарушения при болезни Альцгеймера, но с более выраженным гипометаболизмом в затылочной и менее выраженным – в медиальной височной области [18]. При этом даже на ранних этапах развития когнитивных нарушений при БП определяются изменения энергетического метаболизма в веществе головного мозга, затрагивающие конвекситальную кору лобных и теменных долей и поясную кору [18].

Таким образом, цель данной работы – изучение с помощью метода МРС метаболических характеристик суправентрикулярных областей головного мозга при болезни Паркинсона и сопоставление полученных результатов с церебральным метаболизмом глюкозы по данным ПЭТ с ФДГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 26 пациентов (средний возраст $(60,9 \pm 9,8)$ года, 14 мужчин и 12 женщин) с БП (1–3 стадии по шкале Хен и Яра). В качестве контроля проведено МРС исследование группы неврологически и когнитивно здоровых людей ($n = 10$, в том числе 2 мужчины, 8 женщин), близких по возрасту – возрастной нормы (ВН) – $(54,5 \pm 8,1)$ года. Всем больным проводилось стандартное неврологическое обследование. Участие в

исследовании было добровольным (согласно Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим дополнениям о проведении исследований с участием добровольцев) и подтверждалось их информированным согласием.

Мультивоксельная МРС в суправентрикулярной области проведена на МР-томографе Philips Achieva 3T по программе 2D-PRESS H-MPC (TR = 2000 ms), размер воксела $10 \times 10 \times 15$ мм, исследования проводились с TE = 53 ms. Для об-

работки результатов использовался программный пакет SpectroView (Philips, Япония). Область спектроскопического исследования составляла 8×9 вокселей (в объеме $80 \times 90 \times 15$ мм соответственно размерам воксела) и включала белое (БВ) и серое вещество (СВ) медиальной коры больших полушарий (рис. 2). Воксели, попадающие на границу раздела тканей, а также те, в которых отмечалось плохое качество сигнала, не учитывались.

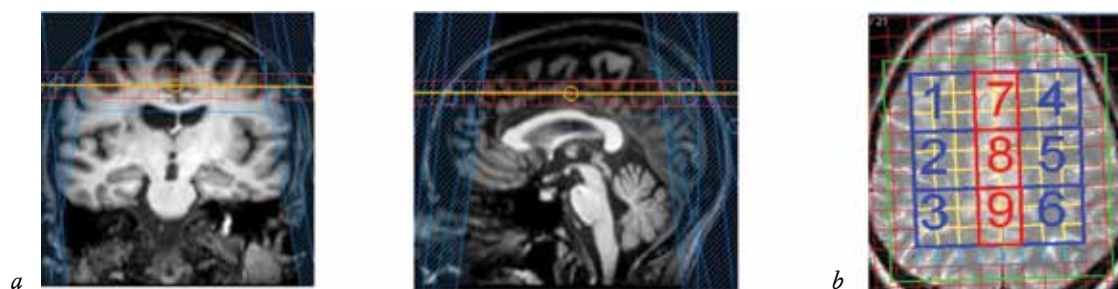


Рис. 2. Область спектроскопического исследования: *a* – анатомическое расположение вокселей 2D-мультивоксельной спектроскопии в суправентрикулярной области; *b* – группировка вокселей по 9 областям интереса: 1–6 – воксели в белом веществе, 7–9 – воксели в медиальной коре (сером веществе)

Fig. 2. Areas of spectroscopic research: *a* – anatomical location of voxels of 2D multivoxel spectroscopy in the supraventricular region; *b* – grouping of voxels in 9 areas of interest: 1–6 – voxels in the white matter, 7–9 – voxels in the medial cortex (gray matter)

При анализе учитывалось анатомическое расположение воксела: область исследования разбивалась на 9 областей интереса, 6 из которых включали белое вещество, и 3 области включали медиальную кору (рис. 2, *b*).

ПЭТ-исследование проведено 17 больным с БП. Исследование выполнялось на позитронно-эмиссионном томографе GE Discovery-710. Радиофарм-препарат [18F]-фтордезоксиглюкозу (ФДГ) вводили внутривенно в дозе 4–5 mCi, сканирование начиналось через 30–40 мин после введения. Для количественного анализа скорости метаболизма глюкозы (СМГ) применялась следующая методика: на первом этапе индивидуальные изображения приводились к стандартной форме – координатному пространству стереотаксического атласа Талайрака [20], для чего использовался пакет программ Statistical Parametric Mapping (SPM-8) [21]. Затем при помощи программы WFU PicAtlas [22] вычислялись средние значения накопленной активности в областях интереса, соответствующих полям Бродмана (ПБ), применялась нормализация на среднее накопление ФДГ в головном мозге. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica for Windows 11.0. Использовался непараметрический критерий Манна – Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение отношения метаболитов в обследованных группах показало, что NAA/Cr и NAA/Cho были снижены в группе БП по сравнению с контролем в двух областях интереса в белом веществе левого полушария и сером веществе медиальной коры (табл. 1). Отношение Cho/Cr в обследованных группах не различалось.

Кроме того, были выявлены отрицательные корреляции NAA/Cr и NAA/Cho в белом веществе левого полушария с тяжестью течения БП по Хен и Яру ($r = -0,45$; $p < 0,05$). При этом корреляции содержания NAA с возрастом не наблюдалось, но выявлены отрицательные корреляции Cho/Cr в белом (БВ 2, $r = -0,62$; $p = 0,01$) и сером веществе (СВ 8, $r = -0,77$; $p < 0,001$) правого полушария с возрастом ациентов.

По данным, приведенным в табл. 1, видна региональная вариабельность содержания NAA: в обеих группах отношения, включающие этот метаболит, ниже в передне-лобных областях (БВ 1 и 4) по сравнению с другими областями интереса в белом веществе.

При сопоставлении данных МРС и ПЭТ с ФДГ были получены результаты, представленные в табл. 2.

Таблица 1
Table 1

Отношение метаболитов по данным магнитно-резонансной спектроскопии в обследованных группах						
The ratio of metabolites according to magnetic resonance spectroscopy in the examined groups						
ОИ ROI	Отношение метаболитов Metabolite ratio	Болезнь Паркинсона Parkinson's disease		Контроль Control		p
		Среднее Average	Ст. откл. Std. dev.	Среднее Average	Ст. откл. Std. dev.	
Белое вещество правого полушария White matter of the right hemisphere						
1	NAA/Cr	1,58	0,12	1,58	0,13	–
	NAA/Cho	1,82	0,22	1,70	0,23	–
	Cho/Cr	0,86	0,11	0,91	0,14	–
2	NAA/Cr	1,66	0,15	1,68	0,13	–
	NAA/Cho	2,04	0,27	1,94	0,26	–
	Cho/Cr	0,81	0,09	0,88	0,12	–
3	NAA/Cr	1,71	0,13	1,71	0,18	–
	NAA/Cho	2,15	0,29	2,05	0,27	–
	Cho/Cr	0,78	0,11	0,82	0,12	–
Белое вещество левого полушария White matter of the left hemisphere						
4	NAA/Cr	1,58	0,14	1,65	0,15	–
	NAA/Cho	2,01	0,34	1,98	0,33	–
	Cho/Cr	0,79	0,10	0,83	0,12	–
5	NAA/Cr	1,61	0,14	1,78	0,14	0,0007
	NAA/Cho	1,99	0,28	2,09	0,22	0,0113
	Cho/Cr	0,80	0,09	0,84	0,09	–
6	NAA/Cr	1,64	0,14	1,76	0,14	0,0069
	NAA/Cho	2,21	0,27	2,23	0,21	–
	Cho/Cr	0,74	0,08	0,77	0,06	–
Серое вещество медиальной коры Gray matter of the medial cortex						
7	NAA/Cr	1,39	0,10	1,43	0,12	–
	NAA/Cho	1,86	0,24	1,89	0,29	–
	Cho/Cr	0,75	0,08	0,76	0,09	–
8	NAA/Cr	1,31	0,12	1,36	0,08	0,0446
	NAA/Cho	1,87	0,27	1,92	0,20	–
	Cho/Cr	0,71	0,07	0,72	0,07	–
9	NAA/Cr	1,42	0,12	1,41	0,08	–
	NAA/Cho	2,39	0,36	2,39	0,21	–
	Cho/Cr	0,60	0,08	0,59	0,05	–

Примечание. ОИ – область интереса (здесь и в табл. 2), ст. откл. – стандартное отклонение.

Note. ROI – region of interest (here and in table. 2), std. dev. – standard deviation.

Таблица 2
Table 2

Корреляции отношения метаболитов (по данным МРС) со скоростью метаболизма глюкозы (по данным ПЭТ) Correlation of the ratio of metabolites (according MRS) to the speed of glucose metabolism (according PET)						
ОИ ROI	NAA/Cr		Cho/Cr		NAA/Cho	
	Поля Бродмана / Brodman areas					
	ЛП LH	ПП RH	ЛП LH	ПП RH	ЛП LH	ПП RH
БВ 1 WM 1	1–4 (0,71)**		9 (–0,50)*	9 (–0,69)**	21 (0,68)**	10 (0,54)*
			10 (–0,53)*	38 (–0,53)*		39 (0,72)**
			21 (–0,67)**	39 (–0,73)**		45 (0,52)*
			37 (–0,51)*	45 (–0,52)*		39 (0,66)**
			39 (–0,79)**	47 (–0,83)**		47 (0,73)**
БВ 2 WM 2	23 (0,52)*	44 (0,55)*	38 (–0,50)* 39 (–0,56)*	–	23 (0,66)**	37 (0,56)*

Окончание табл. 2

End of table 2

ОИ ROI	NAA/Cr		Cho/Cr		NAA/Cho	
	Поля Бродмана / Brodman areas					
	ЛП LH	ПП RH	ЛП LH	ПП RH	ЛП LH	ПП RH
БВ 3 WM3	22 (0,59)*	22 (0,53)*	39 (−0,53)*	10 (−0,52)* 45 (−0,60)* 47 (−0,57)*	—	32 (0,59)*
БВ 4 WM 4	8 (0,60)* 9 (0,57)* 10 (0,57)* 46 (0,65)**	—	39 (−0,62)*	10 (−0,57)* 38 (−0,51)* 47 (−0,53)*	9 (0,51)* 10 (0,57)* 39 (0,71)** 47 (0,51)* 46 (0,59)*	10 (0,60)* 37 (0,53)*
БВ 5 WM 5	—	—	—	—	—	37 (0,54)*
БВ 6 WM 6	—	—	—	—	—	—
СВ 7 GM 7	1–4 (0,57)* 5 (0,61)* 6 (0,51)* 7 (0,76)***	5 (0,54)* 6 (0,60)*	38 (−0,65)** 39 (−0,65)**	38 (−0,72)** 47 (−0,55)*	—	—
СВ 8 GM 8	1–4 (0.69)**	1–4 (0.61)*	—	27, 28, 34–26 (−0,51)*	1–4 (0,57)*	—
СВ 9 GM 9	—	—	27, 28, 34–26 (−0,56)*	27, 28, 34–26 (−0,52)*	27, 28, 34–36 (0,54)*	27, 28, 34–36 (0,66)**

Примечание. БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, ЛП – левое полушарие, ПП – правое полушарие.

Note. WM – white matter, GM – gray matter, LH – left hemisphere, RH – right hemisphere.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Как видно из табл. 2, отношение NAA/Cr в белом веществе положительно коррелировало с СМГ в лобной и поясной коре левого полушария и височной коре билатерально. При этом отношение NAA/Cr в медиальной коре коррелировало с СМГ в теменной и сенсомоторной коре и правого, и левого полушарий.

Кроме того, выявлены положительные корреляции NAA/Cho в белом веществе с СМГ в височной и поясной коре левого полушария, а также в лобной и теменной коре билатерально. Отношение Cho/Cr в белом веществе и медиальной коре суправентрикулярных областей отрицательно коррелировало со скоростью метаболизма глюкозы в лобной, теменной и височной коре.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, лучшему функциональному состоянию лобной, височной и поясной коры (согласно данным ПЭТ) соответствовало более высокое содержание NAA в суправентрикулярном белом веществе. NAA считается суррогатным маркером нейрональной целостности, а значит полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи состояния коры и проводящих путей. Это также согласуется с отрицательными корреляциями NAA/Cr и NAA/Cho в белом веществе со степенью тяжести БП по Хен и Яру.

Сопоставление данных о метаболизме глюкозы с отношением Cho/Cr показывают, что чем выше данный показатель, тем ниже СМГ в ряде лобных, теменных и височных областей коры. При этом по сравнению с контрольной группой показатель Cho/Cr при БП не был ни повышен, ни снижен. Выявленные корреляции могут быть связаны как с концентрацией холина, так и креатина. Однако наличие противоположных по знаку корреляций СМГ с отношением NAA/Cho говорит о том, что, скорее всего, СМГ отрицательно коррелировало именно с содержанием холина. Пик Cho состоит из пиков триметиламиновых групп фосфохолина и глицерофосфохолина и небольшого количества свободного холина. Эти соединения являются важными промежуточными продуктами липидного метаболизма, они связаны с распадом и синтезом мембран, и содержание их повышено при заболеваниях, при которых наблюдается ускоренное обновление мембран [1–3].

Повышение интенсивности синтеза компонентов клеточных мембран также может сопровождаться увеличением количества промежуточных продуктов липидного метаболизма и повышение пика Cho [23]. Повышение концентрации холина характерно для активной демиелинизации, нейровоспаления и других процессов, при которых происходит распад мембран. В разных исследо-

ваниях были получены данные как о его повышении, так и понижении при нейродегенеративных заболеваниях. Рожкова и соавт. [24] в задней поясной извилине выявили увеличение Cho/Cr, причем эти изменения коррелировали с тяжестью когнитивных нарушений. Nie et al. [14] также выявили повышение Cho/Cr в задней поясной коре у больных БП с умеренным когнитивным расстройством. Региональная вариабельность содержания холина в головном мозге, наблюдавшаяся в нескольких работах [12–14], также усложняет понимание его роли в патофизиологии БП. Снижение Cho, обнаруженное в некоторых исследованиях [13, 14], может быть связано с повреждением структуры мембран нервных клеток в кортико-стриарной системе. С другой стороны, тенденция к повышению содержания холина и креатина [9, 13, 14] может быть признаком нейровоспаления. Поскольку большие концентрации холина и креатина содержатся в глии, чем в нервных клетках, они могут быть увеличены при нейровоспалении [25], хотя о повышении глиального маркера миоинозитола при БП не сообщалось. Таким образом, существующих сведений недостаточно для того, чтобы отнести холин и креатин при БП к маркерам нейровоспаления.

В данной работе повышение Cho/Cr, коррелировавшее с ухудшением церебрального метаболизма глюкозы, выявлено в визуально неизменном белом веществе, поэтому оно может быть связано, например с распадом мембран аксонов, что вызывает повышение концентрации холина и ухудшение метаболизма глюкозы в коре, поскольку количество работоспособных нейронов уменьшается. Согласно данным Rektor et al. [26], диффузное поражение микроструктуры белого вещества при БП предшествует изменениям в сером веществе, таким образом, признаки нарушений в белом веществе могут служить чувствительным признаком, предсказывающим разрушение нейронов при данной патологии. Kamagata et al. [27] выявили взаимосвязь повреждения белого вещества префронтальной области и мозолистого тела с когнитивным статусом при БП и предлагают использовать оценку состояния белого вещества для прогнозирования начала деменции при БП. Chondrogiorgi et al. [28] изучали паттерны изменений белого вещества при сопровождающем БП умеренном когнитивном расстройстве и обнаружили локальные микроструктурные повреждения в мозолистом теле, *corona radiata* и *cingulum*, выраженность которых зависела от степени тяжести когнитивных нарушений, и считают прогрессирующую аксональную дегенера-

цию ключевым механизмом, лежащим в основе развития деменции при БП. Таким образом, возникновению и прогрессированию когнитивных нарушений при БП предшествуют мультифокальные микроструктурные изменения в белом веществе головного мозга, что может служить прогностическим критерием развития когнитивного дефицита.

Гипометаболизм глюкозы в теменной коре отражает тяжесть когнитивных нарушений разной этиологии [16], поэтому взаимосвязь содержания NAA в поясной коре и метаболизма глюкозы в ПБ 7, 39, 40 говорит, вероятно, о том, что функциональная активность поясной коры играет важную роль в поддержании когнитивного статуса. Это подтверждают и данные о корреляциях СМГ в поясной коре с показателями когнитивных тестов у больных БП, что было выявлено ранее [29]. В нашей предыдущей работе также было выявлено, что в группе больных БП с начальными проявлениями когнитивных нарушений снижен уровень СМГ в теменной коре в ПБ 7 и 39 [29], в которых в настоящем исследовании положительно коррелировало с содержанием NAA и отрицательно – с Cho. Ранее были выявлены корреляции NAA/Cr и NAA/Cho в белом веществе супратенториальных пространств с СМГ в поясной извилине у ВИЧ-инфицированных пациентов и при деменции, что может говорить о существовании общего элемента патогенеза когнитивных нарушений, связанного с функционированием лимбической системы [30].

Camicioli et al. [11] выявили уменьшение содержания NAA в задней поясной коре, Lewis et al. [31] – снижение NAA в передней поясной коре, коррелирующее с состоянием исполнительных функций и психотическими симптомами. Рожкова и соавт. [24] обнаружили уменьшение NAA/Cr в задней поясной извилине, причем его средние значения коррелировали с активацией этой области, связанной с функционированием «безусловной нейрональной сети спокойного бодрствования» [24]. Согласно Lewis et al. [31], снижение NAA/Cr в передней поясной извилине у больных БП коррелирует с ухудшением исполнительных функций и психотическими симптомами. Nie et al. [14] сообщают о снижении отношения NAA/Cr в затылочной доле и повышении Cho/Cr в задней поясной коре у больных БП с умеренным когнитивным расстройством по сравнению со здоровым контролем и когнитивно сохранными больными БП.

Согласно Ciurleo et al. [8], снижение уровня NAA, наблюдаемое во многих структурах мозга

при БП, отражает не только дегенерацию нервной ткани, в которую вовлечены кортикобазальные ганглио-таламокортикальные сети, но и метаболическую дисфункцию. Поскольку НАА синтезируется в митохондриях нервных клеток в энергозависимом процессе, его снижение при БП может подтверждать гипотезу, что в патогенезе БП первичным или вторичным является нарушение цепи митохондриального транспорта электронов [8]. Хотя снижение НАА наблюдается и при других нейродегенеративных заболеваниях, при БП оно может быть свидетельством повреждения митохондриального метаболизма, которое гипотетически участвует в процессе нейродегенерации [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАА/Сг у больных БП было снижено в левом полушарии. При это наблюдались положительные корреляции содержания НАА преимущественно в передне-лобных областях с СМГ в лобной и височной области.

СМГ в корковых областях, входящих в состав паттерна когнитивного снижения при БП, отрицательно коррелировала с отношением Cho/Сг. Подобные взаимосвязи СМГ и холина не наблюдались у пациентов с другой патологией и, возможно, являются характерными для БП, что может быть важно для понимания его патогенеза.

Несмотря на то, что изменения концентраций указанных метаболитов описаны при многих видах неврологической патологии и неспецифичны для БП, МРС имеет потенциал при динамическом наблюдении пациентов и прогнозировании развития когнитивного дефицита. Однако для подтверждения этого предположения, разработки и выявления прогностических МРС-признаков требуются дополнительные лонгитюдные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barker P.B., Bizzi A., De Stefano N., Gullapalli R.P., Lin D.M. Clinical MR Spectroscopy: Techniques and Applications. Cambridge University Press, 2009: 275.
2. Stagg C., Rothman D. Magnetic resonance spectroscopy. Tools for Neuroscience Research and Emerging Clinical Applications. Elsevier USA, 2014: 398.
3. Modo M., Bulte J. et al. Magnetic resonance neuroimaging. Methods in molecular biology. Springer, 2011: 711. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_9.
4. Li B.S., Wang H., Gonena O. Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. *Magnetic Resonance Imaging*. 2003; 21(8): 923–928. DOI: 10.1016/s0730-725x(03)00181-4.
5. Clarke C.E., Lowry M. Basal ganglia metabolite concentrations in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *European Journal of Neurology*. 2000; 7(6): 661–665. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2000.00111.x.
6. Groger A., Kolb R., Schafer R., Klose U. Dopamine reduction in the substantia nigra of Parkinson's disease patients confirmed by in vivo magnetic resonance spectroscopic imaging. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e84081. DOI: 10.1371/journal.pone.0084081.
7. Тютин Л.А., Поздняков А.В., Станжевский А.А., Литвиненко И.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона. *Медицинская визуализация*. 2006; 4: 105–111. [Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V., Stanzhevsky A.A., Litvinenko I.V. The role of proton magnetic resonance spectroscopy in the complex diagnostics of Parkinson's disease. *Medical Visualization*. 2006; 4: 105–111 (in Russ.).]
8. Ciurleo R., Di Lorenzo G., Bramanti P., Marino S. Magnetic resonance spectroscopy: an in vivo molecular imaging biomarker for Parkinson's disease? *BioMed Research International*. 2014; 2014: ID 519816. DOI: 10.1155/2014/519816.
9. O'Neill J., Schuff N., Marks W.J. Jr., Feiwell R., Aminoff M.J., Weiner M. W. Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2002; 17(5): 917–927. DOI: 10.1002/mds.10214.
10. Lucetti C., Del Dotto P., Gambaccini G., Bernardini S., Bianchi M. C., Tosetti M., Bonuccelli U. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of motor cortex and basal ganglia in de novo Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences*. 2001; 22 (1): 69–70. DOI: 10.1007/s100720170051.
11. Camicioli R.M., Hanstock C.C., Bouchard T.P., Gee M., Fisher N.J., Martin W.R.W. Magnetic resonance spectroscopic evidence for presupplementary motor area neuronal dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007; 22(3): 382–386. DOI: 10.1002/mds.21288.
12. Taylor-Robinson S.D., Turjanski N., Bhattacharya S., Seery J.P., Sargentoni J., Brooks D.J., Bryant D.J., Cox I.J. A proton magnetic resonance spectroscopy study of the striatum and cerebral cortex in Parkinson's disease. *Metabolic Brain Disease*. 1999; 14(1): 45–55. DOI: 10.1023/a:1020609530444.
13. Levin B.E., Katzen H. L., Maudsley A., Post J., Myerson C., Govind V., Nahab F., Scanlon B., Mittel A. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging in Parkinson's disease. *Journal of Neuroimaging*. 2014; 24 (1): 39–44. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00733.x.
14. Nie K., Zhang Y., Huang B., Wang L., Zhao J., Huang Z., Gan R., Wang L. Marked N-acetylaspartate and choline metabolite changes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2013; 19 (3): 329–334. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.012.
15. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В. МРС черной субстанции у первичных пациентов с болезнью Паркинсона, ранее не получавших леводопатерапию. В кн.: *Болезнь*

- Паркинсона и расстройства движений; под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: РКИ Соверо пресс, 2014: 405. [Trufanov A.G., Litvinenko I.V. MRS of substantia nigra in patients with primary Parkinson's disease not previously treated with levodopa therapy. In book: *Parkinson's disease and movements disorders*; eds. Illarioshkin S.N., Levin O.S. Moscow: RKI Sovero press Publ., 2014: 405 (in Russ.)].
16. Медведев С.В., Скворцова Т.Ю., Красикова Р.Н. ПЭТ в России: позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии. СПб., 2008: 319. [Medvedev S.V., Skvortsova T.Y., Krasikova R.N. PET in Russia: positron emission tomography in clinic and physiology. St.-Petersburg, 2008: 319 (in Russ.)].
 17. Huang C., Mattis P., Tang C., Perrine K., Carbon M., Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2007; 34 (2): 714–723. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.003.
 18. Nobili F., Morbelli S., Arnaldi D., Ferrara M., Campus C., Brugnolo F., Mazzei D., Mehrdad N., Sambucetti G., Rodriguez G. Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 310 (1-2): 31–35. DOI: 10.1016/j.jns.2011.06.053.
 19. Lozza C., Baron J.C., Eidelberg D., Mentis M.J., Carbon M., Marie R.M. Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum. Brain Mapp*. 2004; 22 (3): 236–245. DOI: 10.1002/hbm.20033.
 20. Talairach J., Tournoux P. Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Thieme New-York, 1988.
 21. Statistical parametric mapping. URL: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (05.06.2018).
 22. WFU Pick Atlas. URL: www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/ (05.06.2018).
 23. Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Петрайкин А.В., Сидорин С.С., Луковенков А.В., Варфоломеев С.Д. Нарушения метаболизма и взаимосвязь метаболических процессов в лобно-теменной коре мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Исследование методом локальной ¹H-магнитно-резонансной спектроскопии. *Биохимия*. 2012; 77 (4): 493–500. [Semenova N.A., Akhadov T.A., Petrayaykin A.V., Sidorin S.S., Lukovenkov A.V., Varfolomeev S.D. Metabolic disorders and interrelations of metabolic processes in human frontoparietal cortex in severe traumatic brain injury. Single voxel ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Biochemistry*. 2012; 77 (4): 493–500 (in Russ.)].
 24. Рожкова З.З., Карасевич Н.В., Омельченко А.Н., Карabanь И.Н. Особенности функционирования безусловной нейрональной сети в состоянии покоя и церебрального метаболизма у пациентов с болезнью Паркинсона и различным когнитивным статусом по данным фМРТ и *in vivo* ¹H МРС. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений; под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: РКИ Соверо пресс, 2014: 405. [Rozhkova Z.Z., Karasevich N.V., Omelchenko A.N., Karaban I.N. Features of the functioning of default mode network and cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease and different cognitive status according to fMRI and *in vivo* ¹H MRS. In book: *Parkinson's disease and movements disorders*; eds. Illarioshkin S.N., Levin O.S. Moscow: RKI Sovero press Publ., 2014: 405 (in Russ.)].
 25. Brand A., Richter-Landsberg C., Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Developmental Neuroscience*. 1993; 15 (3–5): 289–298. DOI: 10.1159/000111347ю.
 26. Rektor I., Svatkova A., Vojtisek L., Zikmundova I., Vamček J., Kiraly A., Szabo N. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede gray matter atrophy. *PLoS ONE*. 2018; 13 (1): e0187939. DOI: 10.1371/journal.pone.0187939.
 27. Kamagata K., Motoi Y., Tomiyama H., Abe O., Ito K., Shimoji K., Suzuki M., Hori M., Nakanishi A., Sano T., Kuwatsuru R., Sasai K., Aoki S., Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur. Radiol*. 2013; 23 (7): 1946–1955. DOI: 10.1007/s00330-013-2775-4.
 28. Chondrogiorgi M., Astrakas L.G., Zikou A.K., Weis L., Xydis V.G., Antonini A., Argyropoulou M.I., Konitsiotis S. Multifocal alterations of white matter accompany the transition from normal cognition to dementia in Parkinson's disease patients. *Brain Imaging Behav*. 2018; 13 (5): 1–9. DOI: 10.1007/s11682-018-9863-7.
 29. Хоменко Ю.Г., Сусин Д.С., Катаева Г.В., Иришина Ю.А., Заволоков И.Г. Особенности церебрального метаболизма глюкозы у больных с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (5): 46–51. [Khomenko Y.G., Susin D.S., Kataeva G.V., Irishina Y.A., Zavolokov I.G. Characteristics of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (5): 46–51 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20171175146-51.
 30. Громова Е.А., Богдан А.А., Катаева Г.В., Котомин И.А., Хоменко Ю.Г., Коротков А.Д., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Особенности функционального состояния структур головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 1: 41–48. [Gromova E.A., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Kotomin I.A., Khomenko Y.G., Korotkov A.D., Trofimova T.N., Rassohin V.V., Belyakov N.A. Peculiarities of the brain functional state in HIV patients. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2016; (1): 41–48 (in Russ.)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-1-41-48.
 31. Lewis S.J.G., Shine J. M., Duffy S., Halliday G., Naismith S.L. Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012; 27 (10): 1262–1267. DOI: 10.1002/mds.25104.

Вклад авторов

Хоменко Ю.Г. – постпроцессинг ПЭТ и МРС изображений, анализ данных. Милыхина И.В. – отбор пациентов для включения в группу, проведение неврологического осмотра. Грачева Е.В. – проведение неврологического осмотра и исследование когнитивных функций.

Катаева Г.В. – проведение статистического анализа данных. Богдан А.А. – проведение МРС исследования. Громова Е.А. – проведение ПЭТ исследования, дизайн исследования. Сусин Д.С. – проведение ПЭТ исследования, клинический анализ ПЭТ изображений.

Authors contribution

Khomenko Yu.G. – post-processing of PET and MRS images, data analysis.

Milyukhina I.V. – selection of patients for inclusion in the group, conducting a neurological examination.

Gracheva E.V. – conducting a neurological examination and the study of cognitive functions.

Kataeva G.V. – conducting statistical data analysis.

Bogdan A.A. – MRS research.

Gromova E.A. – conducting PET research, research design.

Susin D.S. – conducting PET research, clinical analysis of PET images.

Сведения об авторах

Хоменко Юлия Геннадьевна, канд. психол. наук, науч. сотрудник, лаборатория нейровизуализации, ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-7593-499X.

Милыхина Ирина Валентиновна, канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра нейродегенеративных заболеваний клиники, ст. науч. сотрудник, отдел экологической физиологии, НИИ экспериментальной медицины; ст. науч. сотрудник, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-6433-542X.

Грачева Елизавета Викторовна, врач-невролог, научно-клинический центр нейродегенеративных заболеваний клиники, НИИ экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-7878-7291.

Катаева Галина Вадимовна, канд. биол. наук, зам. директора по науке, ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

Богдан Андрей Александрович, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейровизуализации, ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2836-1516.

Громова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики, ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-7723-8242.

Сусин Даниил Сергеевич, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейровизуализации, ИМЧ им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-4974-5690.

(✉) Хоменко Юлия Геннадьевна, e-mail: khomenko@ihb.spb.ru.

Authors information

Khomenko Iuliia G., PhD, Researcher, Neuroimaging Laboratory, Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7593-499X.

Miliukhina Irina V., PhD, Head of the Scientific Center for Neurodegenerative Disease, Institute of Experimental Medicine; Senior Researcher, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6433-542X.

Gracheva Elizaveta V., Neurologist, Scientific Center for Neurodegenerative Disease, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7878-7291.

Kataeva Galina V., PhD, Deputy Director for Science, Neuroimaging Laboratory, Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0463-9832.

Bogdan Andrey A., Junior Researcher, Neuroimaging Laboratory, Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2836-1516.

Gromova Elena A., PhD, Head of Radiology Department, Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7723-8242.

Susin Daniil S., PhD, Junior Researcher, Neuroimaging Laboratory, Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4974-5690.

(✉) Khomenko Iuliia G., e-mail: khomenko@ihb.spb.ru.

Поступила в редакцию 16.08.2018
Подписана в печать 12.09.2019

Received 16.08.2018
Accepted 12.09.2019

Особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией

Шевченко О.И.¹, Баскаков И.С.², Лахман О.Л.¹

¹ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований (ВСИМЭИ)
Россия, 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, 3

² Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (РАН)
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявить особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 33 пациента мужского пола с хронической ртутной интоксикацией и 38 здоровых мужчин (группа сравнения), которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию нейротропных веществ. Использовали электрофизиологический метод – нейроэнергокартирование.

Результаты. В группе пациентов с хронической ртутной интоксикацией преобладали лица с пониженным уровнем постоянного потенциала при сопоставлении с группой сравнения (36 и 11% соответственно). При снижении уровня постоянного потенциала в лобных отделах наблюдалось повышение показателей в центральных отведениях ($Fpz-Cz = -1,2 (-6,3-12,6)$ мВ), а при его повышении – снижение в затылочной ($Fpz-Oz = 4,2 (-4,8-21,4)$ мВ) и правой височной ($Fpz-Td = 0,01 (-6,5-16,3)$ мВ) областях.

Правополушарная височная асимметрия проявилась в увеличении показателя $Td-Ts$ ($p = 0,03$) при сопоставлении с таковым группы сравнения – $(0,66 \pm 0,01)$ и $(-4,34 \pm 1,12)$ мВ соответственно. С помощью дискриминантного анализа выявлено пять достоверных диагностических признаков: значения показателей по теменному (Pz), правому теменному (Pd), правому височному (Td), центральному (Cz), затылочному (Oz) отведениям. Наиболее информативным признаком было значение показателя по теменному отведению (Pz, $F = 21,1$).

Заключение. Отличительным нейрофизиологическим признаком, сопряженным с фактом хронического воздействия паров металлической ртути, является повышение показателей по теменному, правому теменному, правому височному, центральному, затылочному отведениям по сравнению с таковыми, присущими нормальной популяции.

Ключевые слова: профессиональная хроническая ртутная интоксикация, метаболизм мозга, нейроэнергокартирование, уровень постоянного потенциала.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Работа проводилась при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий».

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (протокол № 21 от 19.10.2018).

✉ Шевченко Оксана Ивановна, e-mail: oich68@list.ru.

Для цитирования: Шевченко О.И., Баскаков И.С., Лахман О.Л. Особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 161–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-161-168>.

УДК 612.822.54:[615.916'49]-099.036.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-161-168>

Features of the distribution of the level of the constant potential in the brain in patients with chronic mercury intoxication

Shevchenko O.I.¹, Baskakov I.S.², Lakhman O.L.¹

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
3, "12a mikrorayon", Angarsk, Irkutsk Region, 665827, Russian Federation

² Institute of Chemical Physics of N.N. Semyonov of RAS
4, Kosygin Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the research was to reveal features of distribution of DC-potential level of the brain in patients with chronic mercury intoxication.

Materials and methods. The study involved 33 male patients with chronic mercury intoxication and 38 healthy men (comparison group) who, by the specifics of their professional activities, were not exposed to neurotropic substances. We used the electrophysiological method of neuroenergy mapping.

Results. In the group of patients with chronic mercury intoxication, persons with a low level of constant potential prevailed when compared with the comparison group (36 and 11%, respectively). With a decrease in the level of constant potential in the frontal parts, an increase was observed in the central leads (Fpz – Cz = –1,2 (–6,3–12,6) mV), and with an increase in it, a decrease in the occipital (Fpz–Oz = 4,2 (–4,8–21,4) mV) and the right temporal (Fpz–Td = 0,01 (–6,5–16,3) mV) areas.

Right hemisphere temporal asymmetry was manifested in an increase in the Td-Ts index ($p = 0,03$) when compared with that of the comparison group, ($0,66 \pm 0,01$) and ($-4,34 \pm 1,12$) mV, respectively. Using discriminant analysis, five reliable diagnostic signs were identified: the values of the parameters of the parietal (Pz), right parietal (Pd), right temporal (Td), central (Cz), occipital (Oz) leads. The most informative sign was the value of the index of the parietal lead (Pz, $F = 21,1$).

Conclusion. A distinctive neurophysiological sign associated with chronic exposure to metallic mercury vapors is an increase in indices of the parietal, right parietal, right temporal, central, occipital leads compared with those inherent in the normal population.

Key words: professional chronic mercury intoxication; metabolism of the brain; neuroenergy mapping; DC-potential level.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was financially supported by the Basic Research Program of the Presidium of the Russian Academy of Sciences "Basic Research for Biomedical Technologies".

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed informed consent. The study was approved by the local ethics committee under East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Protocol No. 21 of 19.10.2018).

For citation: Shevchenko O.I., Baskakov I.S., Lakhman O.L. Features of the distribution of the level of the constant potential in the brain in patients with chronic mercury intoxication. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 161–168. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-161-168>.

ВВЕДЕНИЕ

Профессиональные заболевания, вызванные воздействием химических факторов, стабильно занимают одну из лидирующих позиций, определяя значимое место по численности в структуре хронической профессиональной патологии. Одним из наиболее опасных производственных нейротоксикантов для здоровья человека является ртуть. В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется изучению особенностей нарушений состояния здоровья в постконтактном периоде профессиональной хронической ртутной интоксикации (ХРИ), поскольку ухудшение клинических проявлений токсической энцефалопатии (ТЭ) у пациентов не прекращается даже при отсутствии взаимодействия с нейротоксикантом [1, 2].

По данным наблюдений ФГБНУ ВСИМЭИ в 2013–2017 гг. показано, что ранней электроэнцефалографической особенностью интоксикации ртутью являются вовлечение в патологический процесс подкорковых структур, развитие начальных форм ХРИ – поражение гиппокампа, в отдаленном периоде – мозолистого тела. Кроме того, все стадии ХРИ характеризуются наличием эквивалентных дипольных источников биоэлектрической активности в зонах мозжечка [3]. По данным О.А. Лахмана и соавт. (2009), нейровизуализационными признаками нейродегенеративных процессов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ являются очаги субатрофии или атрофии мозжечка [4].

Мозговая дефицитарность, согласно нейropsychологическим исследованиям, при формировании ТЭ профессионального генеза представлена диффузным характером, проявляющаяся расстройством функционирования лобных, теменных, височных, затылочных, третичных височно-теменно-затылочных областей коры головного мозга (ТРО) [5].

Вследствие вышесказанного чрезвычайно важно изучать функциональные изменения церебрального энергетического метаболизма, тесно связанного с активностью подкорковых структур и ретикулярной формации, обеспечивающих оптимальный тонус коры головного мозга для формирования рабочего функционального состояния организма. Возникновение и стойкость этих изменений при отсутствии их патогенетически обоснованной терапии обуславливает формирование морфологической стадии повреждения мозга [6].

В последние годы значительно возрос объем нейрофизиологических исследований в области

нервно-психических заболеваний. Особый интерес представляет метод регистрации и анализа так называемого уровня постоянного потенциала (УПП), реализованный на базе программно-аппаратного комплекса «Нейроэнергокартограф» (НЭК). Данный метод является чувствительным способом регистрации функциональных церебральных изменений, а его показатели опосредованно характеризуют интенсивность метаболических реакций мозга, определяющих качество его деятельности и, как следствие, – состояние высших психических функций [7–10]. Важной особенностью метода НЭК является возможность сравнения измеренных показателей УПП со значениями, полученными авторами метода в ходе нормативного шкалирования. Для распределения значений уровня постоянного потенциала существует понятие «эталона», присущего выборке клинически здоровых людей, находящихся в состоянии спокойного бодрствования [11]. Следует отметить отсутствие в литературе данных, характеризующих особенности распределения УПП у работников химических предприятий.

Цель исследования – выявить особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях обследованы 33 мужчины (I группа), занятых ранее в производстве каустика методом ртутного электролиза, подвергавшихся более 10 лет хроническому воздействию паров металлической ртути на двух предприятиях Восточной Сибири. Средний возраст пациентов составил ($55,41 \pm 1,21$) года, средний стаж во вредных условиях – ($18,25 \pm 1,74$) года. Группу сравнения (II группа) представляли 38 мужчин репрезентативного возраста и общего трудового стажа (соответственно ($51,35 \pm 1,69$) и ($16,24 \pm 1,12$) года), которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию нейротропных веществ.

Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании,

одобренное в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике.

Для выявления особенностей резервного нейрометаболизма у пациентов с ХРИ использовали электрофизиологический метод – НЭК, основанный на измерении уровня постоянного потенциала. Исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности «Нейроэнергокартограф» (аппарат «Нейро-КМ», г. Москва) с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды располагали на голове по схеме 10×20 , референтный – на запястье правой руки. Регистрацию проводили после элиминации артефактов физической и физиологической природы. Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – нижнелобное (Fz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения – T4 (Td), T3 (Ts) [11–13].

В основе аппарата «Нейро-КМ» лежит компьютеризированный усилитель постоянного тока со входным сопротивлением более 10 МОм, программное обеспечение которого имеет функцию измерения межэлектродного сопротивления с последующим вычислением истинных значений измеряемых биопотенциалов по всем отведениям. Регистрация УПП производилась при постоянном контроле электрокожного сопротивления.

По степени выраженности изменений УПП оценивали изменения интенсивности нейрометаболизма. В результате все обследованные были распределены на три подгруппы: 1-я подгруппа включала лиц с пониженным уровнем УПП (до 2 мВ); 2-я – с нормальным (2–16 мВ); 3-я – с повышенным (17 мВ и более).

При 12-канальном измерении рассчитывали градиенты: Fpz-Cz, Fpz-Oz, Fpz-Td, Fpz-Ts, Cz-Oz, Cz-Td, Cz-Ts, Oz-Td, Oz-Ts [11]. При статистической обработке данных, осуществленной посредством пакета прикладных программ Statistica.6, исключали показатели УПП лиц с выраженной симптоматикой, свидетельствующей о наличии соматической, инфекционной патологии, черепно-мозговых травм, других возможных факторов риска развития мозговой дисфункции. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрического метода U-критерия Манна – Уитни. Результаты исследований представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Статистическую

значимость различий показателей, выраженных в процентах, вычисляли по методу углового преобразования Фишера. Для выявления статистически значимых отличительных нейрометаболических признаков использовали дискриминантный анализ. Информативность анализируемых показателей оценивалась шаговыми процедурами, граничным значением F включения выбрана величина $F \geq 3,5$; критерием классификации служила мера D^2 Махаланобиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке в зависимости от уровня интенсивности нейрометаболизма выявлено, что в группе пациентов с ХРИ доля лиц с пониженным уровнем УПП была статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения (36,4 и 10,5% соответственно, $p = 0,02$).

Кроме того, установлено, что в I группе количество лиц с измененным паттерном распределения УПП достоверно преобладало при сопоставлении с группой сравнения (66,7 и 28,9% соответственно). В подгруппу с нормальным УПП головного мозга вошли 33,3% лиц I группы и 71,1% лиц группы сравнения (рис. 1).



Рис. 1. Распределение обследованных лиц (ось ОУ, %) в зависимости от степени выраженности уровня постоянного потенциала: * статистически значимое преобладание ($p < 0,05$) нормального уровня; + статистически значимое преобладание пониженного уровня постоянного потенциала в группе пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации относительно группы сравнения

Fig. 1. Distribution of the examined persons (OY axis, %) depending on the severity of the constant potential level: * statistically significant predominance ($p < 0,05$) of the normal level; + statistically significant predominance of a lowered level of constant potential in the group of patients in the long-term period of chronic mercury intoxication relative to the comparison group

Особенности состояния церебральных энергетических процессов у пациентов с ХРИ выявлены при анализе распределения УПП по отделам мозга (рис. 2). Из представленных данных на рис. 2 видно, что максимальные значения УПП у пациентов с ХРИ статистически значимо выше во всех лобных (Fpz, Fd, Fs), центральном (Cz), теменном (Pz) и правом височном (Td) отведениях при сопоставлении с таковыми группы сравнения. Возможно, что смещение УПП в лобную и правую височную области у пациентов с ХРИ связано с нарастанием функциональной активности неспецифических ретикуло-лимбико-кортикальных нейронных связей.

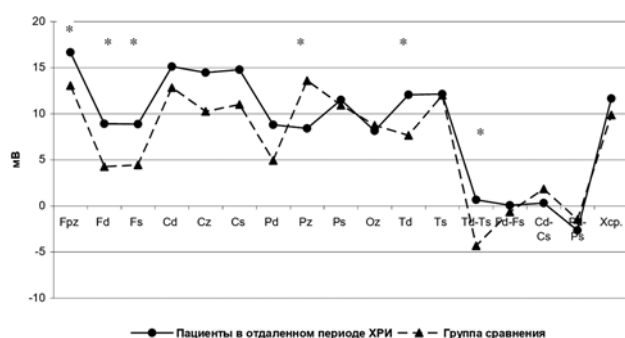


Рис. 2. Профиль распределения уровня постоянно-го потенциала в исследуемых группах: * различия статистически значимы Fpz, Fd, Fs, Cz, Pz, Td, Td-Ts ($p = 0,04; 0,03; 0,02; 0,02; 0,03; 0,01; 0,03$ соответственно)
Fig. 2. The distribution profile of the level of constant potential in the studied groups: * differences are statistically significant Fpz, Fd, Fs, Cz, Pz, Td, Td-Ts ($p = 0,04; 0,03; 0,02; 0,02; 0,03; 0,01; 0,03$, respectively)

Особое внимание при изучении церебральных энергетических процессов уделяется изучению градиентов УПП – разности между монополярно зарегистрированными его значениями. Исследования В.Ф. Фокина (2003) показали, что эти разности численно равны значениям потенциалов в биполярных отведениях между соответствующими областями [11].

Известно, что адаптивное поведение здорового человека определяется доминированием активности в левом полушарии [8, 14]. Как видно из рис. 2, межполушарная височная асимметрия энергетического обмена в I группе изменена с преобладанием в правом полушарии. Данный факт проявляется в статистически значимом ($p = 0,03$) увеличении показателя межполушарных отношений Td-Ts.

В настоящей работе с целью изучения интенсивности энергетического обмена в различных

областях головного мозга вычисляли для каждого пациента биполярные потенциалы Fpz-Cz, Fpz-Oz, Fpz-Td, Fpz-Ts, Cz-Oz, Cz-Td, Cz-Ts, Oz-Td, Oz-Ts, характеризующие различия в метаболической активности.

Из представленных данных на рис. 3 видно статистически значимое снижение в I группе градиентов УПП: Fpz-Cz, Fpz-Oz, Fpz-Td по сравнению со II группой, что определяет наличие лобной дисфункции у пациентов с ХРИ. Установлено, что снижение активности лобной коры у пациентов в отдаленном периоде ХРИ компенсируется усилением энергетических процессов в центральных отделах: разность лобного градиента Fpz-Cz в группе сравнения составила 3,96 (-1,15–14,47) мВ, в I группе – -1,18 (-6,36–12,6) мВ.

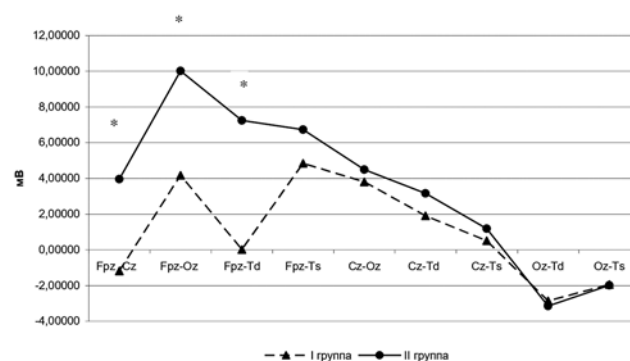


Рис. 3. Распределение градиентов УПП в исследуемых группах: * различия статистически значимы Fpz-Cz, Fpz-Oz, Fpz-Td ($p = 0,01; 0,008; 0,003$, соответственно)
Fig. 3. Gradient distribution of the level of constant potential in the studied groups: * distinctions are statistically significant Fpz-Cz, Fpz-Oz, Fpz-Td ($p = 0,01; 0,008; 0,003$ respectively)

Для выявления статистически значимых отличительных нейрометаболических признаков, сопряженных с фактом хронического воздействия паров металлической ртути, проведен дискриминантный анализ. В результате анализа в группе пациентов с ХРИ и группе сравнения было выявлено пять нейрометаболических признаков: значения показателей по теменному (Pz), правому теменному (Pd), правому височному (Td), центральному (Cz), затылочному (Oz) отведениям. Информативными являлись параметры с уровнями значимости от 0,000020 до 0,005. Наиболее информативным признаком было значение показателя по теменному отведению (Pz, $F = 21,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные в работе данные отражают особенности распределения уровней

постоянного потенциала головного мозга у пациентов с ХРИ. Преобладающее по числу случаев в основной группе снижение функциональной активности головного мозга по данным НЭК, которое характеризует смещение кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера в сторону алкалоза, свидетельствует о переходе из первой (активизация механизмов адаптации) в третью (угнетение адаптационных механизмов) стадию стресса (Г. Селье, 1960) на фоне нарастания патологии, усугубления оксидативного стресса [12, 15]. Поскольку известно, что отклонения нейрометаболизма мозга от эталона являются последовательными стадиями одного процесса, очевидно, что более быстрый переход от стадии активизации адаптационных процессов к стадии истощения ведет к укорочению пути «здоровье – болезнь – смерть». Патологическая программа апоптоза у пациентов в отдаленном периоде ХРИ работает быстрее, чем в группе сравнения [6, 12]. Выявленное правополушарное доминирование в I группе свидетельствует об усилении активности резервного метаболизма (катаболизма кетоновых тел, аминокислот, анаэробного катаболизма глюкозы), указывая на его напряженность в диэнцефальных отделах головного мозга [16]. Из литературы известно, что правополушарное доминирование УПП может быть связано с превышением адаптационного резерва [8].

На основании полученных особенностей можно говорить о поражении правого полушария, которое чаще проявляется совокупностью клинических синдромов, характерных для дисфункции диэнцефальных отделов мозга (первый структурно-функциональный блок по А.Р. Лурия). Вероятно, правая теменно-височная область в большей степени связана со скоростью эмоционального ответа, аффективным восприятием и реактивностью вегетативной нервной системы, что приводит к нарушению адаптивного поведения, а также к рассогласованности влияния на кору со стороны ретикулярной формации мозга [16]. Изменения нейрометаболизма в теменных, височных и затылочных структурах (второй функциональный блок по А.Р. Лурия) клинически проявляются нарушениями речи, гнозиса, праксиса, письма, чтения и других высших корковых функций [16].

Усиление резервного метаболизма в лобных отделах (третий структурно-функциональный блок по А.Р. Лурия) сопровождается дезорганизацией сознательной, целенаправленной психической активности, включающей в свою структуру

мотив, цель, программу действий, направленную на достижение целей, отбор средств, контроль над выполнением действий, коррекцию итогового результата. Особенности выявленных изменений энергетического обеспечения мозга согласуются с данными нейропсихологического обследования лиц, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути, представленных нами ранее в работах [2, 5].

При обсуждении значимости полученных результатов возник ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. К ним относятся: выявление особенностей нейрометаболизма в зависимости от его выраженности (пониженного, нормального, повышенного); детальное исследование роли межполушарной асимметрии в патогенезе когнитивных нарушений, при рассмотрении взаимосвязей параметров УПП с нейропсихологическими показателями, характеризующими состояние когнитивной сферы, расстройство которой приоритетно в структуре психопатологических изменений при ХРИ.

В целом выявленные нейрофизиологические особенности по данным НЭК могут быть полезны при разработке комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на терапию психоневрологических расстройств у пациентов с ХРИ.

ВЫВОДЫ

1. Функциональный метаболизм головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией изменен в 67% случаев.
2. Отличительным нейрофизиологическим признаком, сопряженным с фактом хронического воздействия паров металлической ртути, является повышение показателей УПП по теменному, правому теменному, правому височному, центральному, затылочному отведениям.
3. Нарушение функциональных систем, обеспечивающих произвольную регуляцию, у пациентов с ХРИ сопровождается снижением активности лобной коры, проявляющееся в виде отрицательного значения лобного градиента $F_{pz}-C_z$.
4. Метод НЭК является перспективным, простым и информативным инструментом для оценки степени нарушений нейрометаболизма, связанных с ХРИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф., Соседова Л.М., Катаманова Е.В., Бодиенкова Г.М. и др. Профессиональные нейроинтоксикации: клинико-экспериментальные исследования. *Медицина тру-*

- да и промышленная экология. 2015; 9: 82–83. [Lakhman O.L., Rukavishnikov V.S., Shayahmetov S.F., Sosedova L.M., Katamanova E.V., Bodienkova G.M. et al. Professional neurointoxication: clinical and experimental studies. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 9: 82–83 (in Russ.)].
2. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.А. Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией. *Доктор.ру*. 2015; 109 (8): 59–64. [Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Features of psychopathological changes in patients with chronic mercury intoxication. *Doktor.ru*. 2015; 109 (8): 59–64 (in Russ.)].
 3. Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.А., Ещина И.М., Русанова Д.В. Нейрофизиологические методы диагностики некоторых форм профессиональных нейроинтоксикаций. *Нейрокомпьютеры: разработка, применение*. 2015; 1: 35–42. [Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Eshchina I.M., Rusanova D.V. Neurophysiological methods for the diagnosis of some forms of professional neurointoxication. *Journal Neurocomputers*. 2015; 1: 35–42 (in Russ.)].
 4. Лахман О.А., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Мещерягин В.А., Андреева О.К. и др. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью. *Экология человека*. 2009; 12: 22–27. [Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshcheryagin V.A., Andreeva O.K. et al. Modern approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Human Ecology Journal*. 2009; 12: 22–27 (in Russ.)].
 5. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.А. Некоторые итоги изучения нейропсихологических особенностей лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути в условиях химического производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; 1: 19–23. [Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Some results of the study of the neuropsychological features of persons exposed to chronic exposure to mercury in chemical production. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2010; 1: 19–23 (in Russ.)].
 6. Соколова Л.П. Предполагаемые стадии диффузных изменений головного мозга при формировании когнитивного снижения. *Успехи современного естествознания*. 2011; 10: 44–45. [Sokolova L.P. Estimated stages of diffuse changes in the brain during the formation of cognitive decline. *Advances in Current Natural Sciences*. 2011; 10: 44–45 (in Russ.)].
 7. Соколова Л.П., Князева И.В., Сухарева Е.А. Расстройства умственной работоспособности в условиях стресса и их коррекция. *Терапия*. 2016; 4: 122–126. [Sokolova L.P., Knyazeva I.V., Suhareva E.A. Disorders of mental performance under stress and their correction. *Therapy*. 2016; 4: 122–126 (in Russ.)].
 8. Хаснулин В.И. Дезадаптация, патология и асимметрия мозга. *Архив психиатрии*. 1997; 12–13: 23–26. [Hasnulin V.I. Disadaptation, pathology and brain asymmetry. *Archive of Psychiatry*. 1997; 12–13: 23–26 (in Russ.)].
 9. Шмырев В.И., Бояринцев В.В., Ардашев В.Н., Соколова Л.П., Князева И.В. Когнитивные нарушения на фоне психовегетативного синдрома. Клинические, нейропсихологические и нейрофункциональные аспекты. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013; 3: 57–62. [Shmyrev V.I., Boyarincev V.V., Ardashev V.N., Sokolova L.P., Knyazeva I.V. Cognitive impairment on the background of psycho-vegetative syndrome. Clinical, neuropsychological and neuro functional aspects. *Kremlin Medicine Journal*. 2013; 3: 57–62 (in Russ.)].
 10. Zanetti O., Galluzzi S., Sheu C-F. et al. Clinical features of pre-mild and mild cognitive disorders with sub cortical cerebrovascular disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2011; 29: 216–233.
 11. Фокин В.Ф., Пономарёва Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека. *Вестник РАН*. 2013; 10: 57–60. [Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kuntsevich G.I. Electrophysiological correlates of blood velocity along the middle cerebral artery of a healthy person. *Herald of the RAS*. 2013; 10: 57–60 (in Russ.)].
 12. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В., Фокин В.Ф. и др. Нейроэнергостроирование – высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга. Данные нейроэнергостроирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности. Методические рекомендации. М., 2010: 21. [Shmyrev V.I., Vit'ko N.K., Mironov N.P., Sokolova L.P., Borisova YU.V., Fokin V.F. et al. Neuroenergy mapping is a highly informative method for assessing the functional state of the brain. Neuroenergy mapping data for cognitive impairment and mental retardation. Guidelines. Moscow, 2010: 21 (in Russ.)].
 13. Депутат И.С., Грибанов А.В., Большевидцева И.Л. Особенности энергетического обмена головного мозга у жительниц Европейского Севера России в пожилом возрасте (на примере Архангельской области). *Вестник САФУ. Сер.: «Медико-биологические науки»*. 2016; 4: 5–12. [Deputat I.S., Gribanov A.V., Bolshevidceva I.L. Features of energy metabolism of the brain in women of the European North of Russia in old age [on the example of the Arkhangelsk region]. *Journal of Medical and Biological Research of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences"*. 2016; 4: 5–12 (in Russ.)].
 14. Русинов В.С. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. М.: Медицина, 1987: 256. [Rusinov V.S. Biopotentials of the human brain. Mathematical analysis. Moscow: Medicina Publ., 1987: 256 (in Russ.)].

15. Селье Г.М. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960: 253. [Selye G.M. *Essays on the adaptation syndrome*. Moscow: Medgiz Publ., 1960: 253 (in Russ.)].
16. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник

практического врача. М.: Медпресс-информ, 2007: 1024. [Shtulman D.R., Levin O.S. *Neurology. Reference practitioner*. Moscow: Medpress-inform Publ., 2007: 1024 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Шевченко Оксана Ивановна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория профессиональной и экологически обусловленной патологии, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Иркутская область, г. Ангарск. ORCID iD 0000-0003-4842-6791.

Баскаков Иван Святославович, инженер-исследователь, Институт проблем химической физики РАН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-8574-9701.

Лахман Олег Леонидович, д-р мед. наук, профессор РАН, директор Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований, Иркутская область, г. Ангарск. ORCID iD 0000-0002-0013-8013.

(✉) **Шевченко Оксана Ивановна**, e-mail: oich68@list.ru.

Authors information

Shevchenko Oksana I., PhD, Senior Researcher, Laboratory of the Professional and Ecologically Caused pathology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4842-6791.

Baskakov Ivan S., Engineer-Researcher, Institute of Chemical Physics of N.N. Semyonov of RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8574-9701.

Lakhman Oleg L., DM, Professor, Director of East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0013-8013.

(✉) **Shevchenko Oksana I.**, e-mail: oich68@list.ru.

Поступила в редакцию 17.12.2018
Подписана в печать 12.09.2019

Received 17.12.2018
Accepted 12.09.2019

УДК 616.8-009.2-092:616.89-085.214.065
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Цель – анализ результатов классических и современных исследований, отражающих патофизиологические механизмы антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова «тардивная дискинезия» (ТД), «лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия», «антипсихотики» (АП), «нейролептики», «типичные антипсихотики», «атипичные антипсихотики», «патофизиология», «этиология» и комбинированные поиски слов. Кроме того, в лекцию включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты. В лекции предложены теории развития АП-индуцированной ТД, рассматривающие влияние на дофаминергические рецепторы, дофаминергические нейроны, на нейроны базальных ганглий, и прочие теории: активация эстрогеновых рецепторов, нарушение обмена мелатонина, нарушение эндогенной опиоидной системы, оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления, блокада 5-HT₂-рецепторов, снижение уровня пиридоксина, генетическая предрасположенность, взаимодействие АП с церебральным микроэлементом – железом, карбонильный стресс и иммунновоспаление, роль нейротрофического фактора.

Заключение. Раскрытие механизмов АП-индуцированной ТД даст ключ к разработке стратегии персонализированной профилактики и терапии рассматриваемого неврологического осложнения АП-терапии шизофрении в реальной клинической практике.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, теории, патофизиология, патогенез.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 169–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>.

✉ Насырова Регина Фаритовна, e-mail: nreginaf77@gmail.com.

УДК 616.8-009.2-092:616.89-085.214.065

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-169–184](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184)

Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia

Vayman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F.

*Bekhterev National Medical Research Center (NMRC) of Psychiatry and Neurology
3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation*

ABSTRACT

Purpose. To analyze the results of classical and modern studies reflecting the pathophysiological mechanisms of antipsychotic-induced tardive dyskinesia.

Materials and methods. We searched for full-text publications in Russian and English in the databases of E-Library, PubMed, Web of Science and Springer published over the past decade, using keywords (tardive dyskinesia (TD), drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics (AP), neuroleptics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, pathophysiology, etiology and combinations of these words). In addition, the review included earlier publications of historical interest.

Results. The lecture proposed theories of development of AP-induced TD, examining its effect on dopaminergic receptors, dopaminergic neurons, neurons of the basal ganglia, and other theories: activation of estrogen receptors, disorders of melatonin metabolism, disorders of the endogenous opioid system, oxidative stress with predominant oxidation processes, blockade of 5-HT₂-receptors, a decrease in the pyridoxine level, genetic predisposition, interaction of AP with the brain trace element – iron, carbonyl stress and immune inflammation and the role of the neurotrophic factor.

Conclusion. The disclosure of the mechanisms of AP-induced TD will allow the development of a strategy for personalized prevention and therapy of the considered neurological complication of the AP-therapy for schizophrenia in real clinical practice.

Key words: tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, theories, antipsychotics, pathophysiology, pathogenesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Vayman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F. Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 169–184. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-169–184](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184).

ВВЕДЕНИЕ

Пятое издание руководства по диагностике и статистике психических расстройств классифицирует тардивную дискинезию (ТД) как расстройство движения, вызванное приемом лекарственных средств (ЛС), которое может развиваться после кратковременного и длительного употребления ЛС, а также после их отмены [1]. Патофизиология ТД до сих пор не ясна. Существует множество теорий, но ни одна не является универсальной (таблица), что побудило нас подготовить настоящую лекцию.

Целью работы являлся анализ результатов классических и современных исследований, отра-

жающих патофизиологические механизмы антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова (тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики (АП), нейролептики, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, патофизиология, этиология) и комбинированные поиски слов [2–5]. Кроме того, в лекцию включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Таблица
Table

Механизмы развития антипсихотик-индуцированной tardive dyskinesia [Вайман Е.Э. и соавт., 2019] Mechanisms of development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia [Vayman E.E. et.al., 2019]		
Теория Theory	Год Year	Автор(ы) Author(s)
Влияние на дофаминергические рецепторы The effect on dopaminergic receptors		
Изменение активности дофаминовых рецепторов D1-типа Change in the activity of D1-dopamine receptors	1983	[6–9]
Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D ₂ -типа Saturation of striatal dopamine D ₂ receptors	1988	[9–14]
Повышение аффинности дофаминовых рецепторов D4-типа Increase in the affinity of dopamine D4-receptors	1993	[15]
Вовлечение нейрональных путей Involvement of neuron pathways	2002	[9]
Нарушение дофаминергической нейротрансмиссии Impairment of dopaminergic transmission	2002	[2, 9, 16, 17]
Гиперчувствительность к дофамину Hypersensitivity to dopamine	2002	[9, 17, 18]
Влияние на дофаминергические нейроны Effect on the dopaminergic neurons		
Эксайтотоксичность Excitotoxicity	1988	[19–26]
Токсическое повреждение дофаминергических нейронов Toxic damage to the dopaminergic neurons	1996	[27]
Влияние на нейроны базальных ганглиев Effect on the neurons of the basal ganglia		
Влияние на мускариновые, холинергические рецепторы в стриатуме Effect on the muscarinic and cholinergic receptors in the striatum	1974	[18, 28–31]
Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции Decrease in the activity of glutamic acid decarboxylase in the substantia nigra	1988	[24, 32]
Нарушение активности путей базальных ганглиев. Изменение активности стриарных эфферентных путей Impairment of the activity of basal ganglia pathways. Change in the activity of striatal efferent pathways.	2000	[9, 24]
Повышение/понижение ГАМК-ергических нейронов черной субстанции Increase/decrease in the GABAergic neurons of the substantia nigra	2007	[33]
Прочие теории возникновения антипсихотик-индуцированной tardive dyskinesia Other theories of development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia		
Активация эстрогеновых рецепторов Activation of estrogen receptors	1981	[34–37]
Нарушение обмена мелатонина Disorders of melatonin metabolism	1983	[38–43]
Нарушение эндогенной опиоидной системы Disorders of the endogenous opioid system	1993	[44]
Окислительный стресс с преобладанием процессов окисления Oxidative stress with predominant oxidation processes	1994	[2, 24, 25, 45, 46]
Блокада 5-HT ₂ -рецепторов Blockade of 5-HT ₂ -receptors	2002	[9]
Снижение уровня пиридоксина Decrease in the pyridoxine level	2005	[47–52]
Генетическая предрасположенность Genetic predisposition	2011	[53–57]
Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом – железом Interaction of AP with the brain trace element - iron	2013	[58]
Карбонильный стресс и иммунновоспаление Carbonyl stress and immune inflammation	2018	[49]
Роль нейротрофического фактора The role of the neurotrophic factor	2005	[61]

ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Существует пять типов рецепторов дофамина: 1- и 5-й типы похожи по структуре и чувствительности к АС, и эти два рецептора соотносят в одну группу как D1-подобные рецепторы. Дофаминовые рецепторы 2-, 3- и 4-го типов похожи по структуре, их относят в группу D2-подобных рецепторов. Тем не менее дофаминовые рецепторы 2-, 3- и 4-го типов отличаются по чувствительности к АС. Хотя D1-подобные рецепторы упоминаются в качестве основной мишени для АП, ряд исследователей указывают на то, что D1-подобные рецепторы не являются клинически значимыми в терапевтическом действии АП. Во-первых, антагонисты D1-подобных рецепторов клинически не улучшают психотические симптомы. Во-вторых, терапевтические дозировки различных АП блокируют низкий процент D1-рецепторов у пациентов с шизофренией. Из группы D2-подобных рецепторов только D2-рецепторы блокируются АП [16]. D2-рецептор дофамина является единственным рецептором, с которым галоперидол связывается в терапевтических концентрациях. Кроме того, наблюдается положительная корреляция между аффинностью различных АП к D2-рецептору и их клинической эффективностью [9].

Первые предположения, указывающие на антидофаминергическое действие АП, были высказаны в конце 60-х гг. XX в. Было обнаружено, что при болезни Паркинсона идет поражение нейронов черной субстанции, которая составляет нигростриальный путь, что приводит к колоссальному (80–90%) падению уровня дофамина в стриатуме. Так как все АП вызывают экстрапирамидные нарушения, была выдвинута гипотеза, что они связаны с гипофункцией дофаминергической системы [9].

Основа патофизиологии АП-индуцированной акатизии до конца не ясна. Известно, что акатизия, по-видимому, связана со снижением дофаминергической функции либо из-за блокады дофаминовых рецепторов, либо из-за истощения дофамина. Также есть предположение, что в возникновении акатизии участвуют мезокортикальные дофаминергические механизмы [17].

Хроническая блокада дофамина может приводить к повышенной чувствительности дофаминовых рецепторов, а это в свою очередь – к избыточной реакции постсинаптических рецепторов на дофамин [2].

Гиперчувствительность к дофамину. Данная теория была предложена в 1970 г. В ее основе ле-

жит блокада дофаминовых рецепторов, которая индуцирует сверхчувствительность рецепторов дофамина, что приводит к АП-индуцированным гиперкинезам. Было высказано предположение, что длительная АП-терапия вызывала сверхчувствительность рецепторов стриатального дофамина, аналогично индуцированной денервацией холинергической сверхчувствительности, наблюдаемой в периферических мышцах [17]. При АП-терапии в течение короткого периода дискинезия развивается после ее отмены, в то время как при длительной АП-терапии симптомы ТД развиваются во время курса лечения. Кроме того, при длительном приеме АП плотность D2-рецепторов увеличивается в стриатуме, а плотность D1-рецепторов остается неизменной. Таким образом, увеличение плотности D2-рецепторов нарушает их блокаду АП, а АП, введенный в правильной дозе, не способен блокировать все D2-рецепторы (часть из них не затрагивается), поэтому развивается ТД. При увеличении дозы АП выраженность ТД снижается [9].

Эта теория остается важной в плане лечения АП-индуцированной ТД вследствие блокады дофаминовых рецепторов. Однако данная теория имеет несколько несоответствий. На животных моделях при блокаде дофаминовых рецепторов сверхчувствительность к дофамину и поведенческий ответ происходят быстро, в то время как ТД, как правило, возникает через месяцы или годы. Кроме того, ТД может сохраняться длительное время, в то время как сверхчувствительность к дофамину на животных моделях имеет тенденцию пропадать быстро [17]. Также агонисты дофаминовых рецепторов могут усугублять ТД. В постсмертных исследованиях головного мозга пациентов с ТД не обнаружено никакого превышения плотности дофаминовых рецепторов D2-типа по сравнению с контрольной группой. Хорошо известно, что АП в течение нескольких дней вызывают пролиферацию дофаминовых рецепторов и усиливают поведенческий ответ на агонисты дофамина. Однако это непостоянные изменения. Чувствительность и плотность дофаминовых рецепторов обычно восстанавливаются в течение нескольких недель после отмены АП [18].

Изменение активности дофаминовых рецепторов D1-типа. Было показано, что SKF38393 (агонист дофаминового рецептора D1-типа) вызывает орофациальные гиперкинезы, напоминающие ТД [6, 7]. Кроме того, этот эффект усиливается при длительной АП-терапии и даже становится более тяжелым после ее отмены.

Предполагается, что в ходе АП-терапии стимуляция D1-рецепторов также усиливается, и это приводит к нарушению баланса между функциями рецепторов D2- и D1-типов, что может быть причиной ТД [6, 9].

Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D2-типа. Считается, что блокада дофаминовых D2-рецепторов опосредована клиническими эффектами АП. Более 70% D2-рецепторов связывается с терапевтическими дозами АП [10]. Было проведено исследование, где пациентам вводили клинически эффективные дозы радиоактивного меченного лиганда дофаминового D2-рецептора, после чего путем позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии рассчитывали процент занятости дофаминовых D2-рецепторов исследуемым препаратом. Показано, что рисперидон в дозе 12 мг занимал 80% D2-рецепторов, а при дозировке 2–8 мг он был связан с 64–80% из них. Аналогично оланзапин в дозе 30–40 мг занимал 77–86% рецепторов, в то время как при дозировке 5–20 мг доля занятых D2-рецепторов составляла только 42–74% [11, 12]. Эти, казалось бы, несущественные различия были значимыми для возникновения риска ТД. В 1992 г. L. Farde и соавт. [13] сравнили процент «забитости» D-рецепторов у пациентов без и с АП-индуцированной ТД. У пациентов с ТД процент занятости рецепторов в среднем составил $82 \pm 4\%$, в то время как у пациентов без ТД – $74 \pm 4\%$ [13]. Авторы пришли к выводу, что предел безопасности АП находится в диапазоне этих значений и примерно составляет 80%. Только после того, когда этот уровень превышает, развивается ТД. Компенсаторные возможности головного мозга таковы, что они маскируют гипофункцию дофаминергической трансмиссии на ранних стадиях болезни [9, 14].

Повышение аффинности дофаминовых рецепторов D4-типа. Большое внимание было уделено рецептору D4-типа в попытке объяснить механизм возникновения негативных эффектов атипичного АП клозапина. В отличие от обычных АП, клозапин имеет в 10 раз более высокое сродство к D4-рецепторам по сравнению с D2-рецепторами. В терапевтических концентрациях клозапин связывается с более чем 90% D4-рецепторов и 30–60% D2-рецепторов. Такая низкая занятость D2-рецепторов недостаточна для получения должного антипсихотического эффекта и развития ТД, следовательно, можно утверждать, что антипсихотические эффекты клозапина опосредованы блокадой D4-рецепторов. Клонирование человеческого

рецепторного гена D4-рецептора (*DRD4*) в 1991 г. способствовало структурному развитию фармакологического и функционального анализа этого белка на молекулярном и клеточном уровнях. Ген *DRD4*, кодирующий дофаминовый D4-рецептор, был картирован на хромосоме 11p15.5. Вовлечение дофаминовых D4-рецепторов в патогенез шизофрении подтверждает повышение уровня этого рецептора в ткани стриатума у пациента с шизофренией при посмертном анализе. Было проведено три независимых исследования, в результате которых была констатировано повышение уровня дофаминовых D4-рецепторов в 2–6 раз у пациентов с шизофренией, получавших и не получавших АП, в сравнении с контрольной группой [15].

Вовлечение нейрональных путей. Блокада дофаминовых рецепторов D2-типа под действием АП изменяет активность многих нейрональных путей, передающих импульсы от стриатума через многочисленные ретрансляционные станции (структуры головного мозга и спинного мозга) к эффекторам, которые являются скелетными мышцами в случае ТД. Роль базальных ганглиев в этих нарушениях изучена лучше всего. Дофаминовые рецепторы D1- и D2-типов в полосатом теле локализуются на так называемых нейронах среднего размера (*medium-size spiny neurons*). Это ГАМК-ергические нейроны, аксоны которых отходят к бледному шару, составляя стриопаллидарный путь (дофаминовые рецепторы D2-типа), и к черной субстанции, образуя стриатонигральный путь (дофаминовые рецепторы D1-типа). Дофамин, высвобождаемый из нигростриатального пути, стимулирует стриатонигральный путь через рецепторы D1-типа и ингибирует стриопаллидарный путь через рецепторы D2-типа. Энкефалин присутствует в стриопаллидарном пути, тогда как вещество Р и динорфин встречаются в стриатонигральном пути. Активация дофаминовых рецепторов D1-типа усиливает биосинтез вещества Р и динорфина, в то время как активация дофаминовых рецепторов D2-типа снижает уровень проэнкефалина, мРНК и пептидов. Тормозной нейротрансмиттер γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) подавляет нейроны бледного шара и черной субстанции. В это время из субталамического ядра высвобождается возбуждающий медиатор глутамат. Нейроны черной субстанции образуют ГАМК-ергический путь, который через таламус ведет к спинному мозгу. АП блокирует дофаминовые рецепторы D2-типа, которые располагаются в стриопаллидарном пути. Стимуляция стриопаллидарного пути под действием энкефалинов

приводит к подавлению нейронов ГАМК-ергического пути. В итоге высвобождается глутамат, который стимулирует нейроны черной субстанции. АП ингибирует также nigrostriальный путь, уменьшая экспрессию допорфина и субстанции Р, тем самым ослабляя ингибирование нейронами

черной субстанции и усиливает глутаминергическую передачу, что приводит к активации nigro-thalamического пути. Можно предположить, что стриатопаллидарный и nigrostriальный пути связаны и стимуляция одного тормозит активность другого (рис. 1) [9].

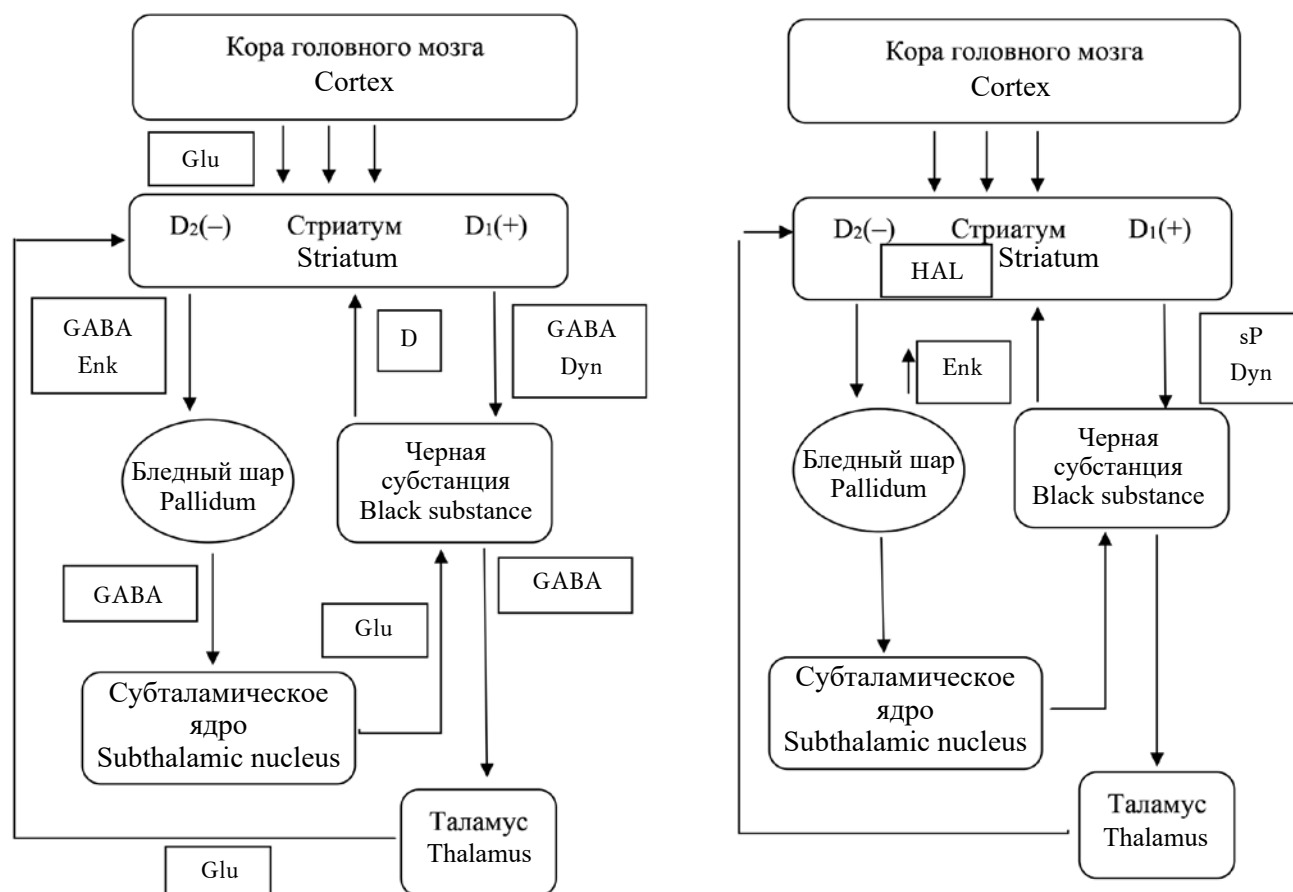


Рис. 1. Нейрональные пути, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [9; модификация Вайман Е.Э. и соавт., 2019]: а – нейрональные связи базальных ганглиев; б – активность путей, ответственных за ТД. D1(+) – стимулирующий дофаминовый D1-рецептор, D2(–) – ингибирующий дофаминовый D2-рецептор, D – дофаминергический путь, Dyn – динарфин, sP – вещество Р, Enk – энкефалин, GABA – ГАМК-ергические пути, Glu – глутаминергические пути, HAL – галоперидол

Fig. 1. Neuron pathways involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia [9; modified by Vayman E.E. et al., 2019]: а – neuron connections of the basal ganglia; б – activity of pathways responsible for TD. D1(+) – stimulating dopamine D1-receptor, D2(–) – inhibiting dopamine D2-receptor, D – dopaminergic pathway, Dyn – dynorphin, sP – substance P, Enk – enkephalin, GABA – GABAergic pathways, Glu – glutaminergic pathways, HAL – haloperidol

ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА НЕЙРОНЫ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Нарушение активности путей базальных ганглиев. Существует несколько теорий, что патофизиологическим субстратом ТД являются базальные ядра. Возникновение баллизма связано с дегенерацией субталамического ядра. Начальные патологические изменения при болезни Гентинг-

тона происходят в полосатом теле. От инъекции различных препаратов в этот регион у крыс были выявлены оральные гиперкинезы. Самая высокая плотность дофаминовых рецепторов D2-типа находится в стриатуме. У пациентов с ТД на АП-терапии при нейровизуализации и посмертном морфологическом исследовании головного мозга были выявлены нарушения в стриатуме. Некоторые изменения уровней нейропептидов,

нейротрансмиттеров и рецепторов в базальных ганглиях также были у крыс с оральными гиперкинезами на фоне АП-терапии [24].

Повышение/понижение регуляции ГАМК-ергических нейронов черной субстанции. В черной субстанции около 70% составляют дофаминергические пути. Существует несколько основных дофаминергических путей: мезолимбический, мезокортикальный, нигростриарный и туберофундибулярный. Около 50% информации передается от эфферентных спинальных клеток в бледный шар через нигростриарный путь. Дофаминергические нейроны экспрессируют как ГАМК_A-, так и ГАМК_B-рецепторы. Экзогенное применение ГАМК, или селективное применение агонистов ГАМК_A и ГАМК_B, продуцирует гиперполяризацию постсинаптических потенциалов в дофаминергических нейронах *in vitro*. Это сопровождается замедлением или полным торможением спонтанной активности. Ингибирование ГАМК_A вызывается увеличением проводимости хлорных каналов, что приводит к гиперполяризации, в то время как ингибирование ГАМК_B связано с увеличением проводимости калиевых каналов. Тем не менее ответ на эндогенное высвобождение ГАМК вызывается афферентной стимуляцией ГАМК-ергических афферентных нейронов в стриатуме, ретикулярной формации и в бледном шаре и зависит от типа или интенсивности стимуляции [33].

Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции. Эта теория основывается на том, что ТД является результатом изменений в передаче ГАМК в базальных ганглиях, вызванных приемом АП. Это основано на снижении активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции, бледном шаре и субталамическом ядре у обезьян и крыс с АП-индуцированной оральной дискинезией и уменьшением количества стриарных нейронов у крыс после длительной АП-терапии. Это может быть связано с АП-индуцированной дегенерацией стриопаллидарного и (или) нигростриарного ГАМК-ергического пути. Данная теория подтверждается исследованиями на крысах, где агонисты ГАМК ингибируют развитие АП-индуцированной оральной дискинезии, но эта терапия не имеет общего клинического применения. Таким образом, эта гипотеза также дает частичное объяснение, почему орофациальная мускулатура часто вовлекается при ТД, предполагая, что базальные ядра, контролирующие оральную мускулатуру, наиболее уязвимы [24, 32].

Влияние на мускариновые холинергические рецепторы в стриатуме. Антихолинергические

препараты центрального действия назначаются в комбинации с АП пациентам для облегчения лекарственно-индуцированного паркинсонизма. Однако при приеме таких препаратов симптомы ТД, в отличие от паркинсонизма, ухудшаются. Кроме того, антихолинергические препараты центрального действия сами по себе могут вызывать ТД у пациентов, не получающих ТД. В некоторых случаях антихолинэстеразные препараты уменьшают выраженность ТД [28, 29], хотя в одном исследовании никакого негативного эффекта на экстрапирамидную симптоматику не найдено [18, 30].

Одной из гипотез возникновения АП-индуцированной ТД стало уменьшение плотности холинергических нейронов в стриатуме. В норме эти нейроны составляют 2–3% от общего количества клеток в стриатуме [31]. Однако полная потеря этих клеток не была задокументирована при ТД, и это требует проведения более детальных гистохимических исследований. АП, блокирующее дофаминовые рецепторы D2-типа, «освобождает» холинергические интернейроны от тонического состояния торможения и, следовательно, создают у них состояние длительной гиперактивности. Хроническая гиперактивность может быть ситуацией, в которой нервные клетки уязвимы для повреждения и разрушения в результате внутриклеточного накопления ионов кальция в ответ на действия возбуждающих нейротрансмиттеров. Такой механизм был предложен как лежащий в основе других нейродегенеративных расстройств (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера), а также хронических необратимых аспектов нелеченой шизофрении. Ввиду конкуренции между соседними нейронами стриатума, возникает низкий тонус в стриарных холинергических нейронах. С одной стороны, это может привести к взаимному торможению между группами мышц-антагонистов, которые находятся под контролем конкурирующих нейронов. С другой стороны, считается, что высокий холинергический тонус способствует коактивации соседних нейронов стриатума и групп мышц-антагонистов. Поскольку движение замедляется, если не происходит эффективного взаимного торможения между группами мышц-антагонистов, вероятно, что разрушение холинергических нейронов в полосатом теле послужит в пользу беспрепятственных движений. Предполагается, что механизм возникновения орофациальных гиперкинезов проще, чем гиперкинезов конечностей и туловища: требуется меньшая потеря холинергических клеток [18].

ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ

Токсическое повреждение дофаминергических нейронов. Поздняя токсичность АП характеризуется отсроченным началом токсического проявления препарата. Типичным примером является ТД. В работе К. Ando [27] рассматриваются примеры токсичности галоперидола и метамфетамина. Известно, что оба эти препарата действуют на головной мозг через дофаминовые рецепторы. Галоперидол и другие АП блокируют постсинаптические рецепторы дофамина, а метамфетамин высвобождает дофамин из пресинаптических рецепторов, и дофамин попадает в синаптическую щель. Повторное введение этих препаратов может изменить чувствительность дофаминовых рецепторов. Изменение чувствительности может различаться в зависимости от препарата. Эти различия вызывают различные виды замедленной токсичности.

Эксайтотоксичность. Чрезмерная стимуляция рецепторов возбуждающих аминокислот (РВА) нейротрансмиттерами РВА, главным образом глутаматом, может вызвать гибель нейронов. Это явление известно как эксайтотоксичность. Существует по крайней мере три фармакологически различных типа рецепторов: N-метил-D-аспартат (NMDA), квисквилат и каинатные рецепторы. Все три рецептора контролируют каналы проводимости для одновалентных катионов (Na^+ , K^+), кроме того, активация NMDA-рецептора способствует притоку Ca^{2+} в клетку. Чрезмерный приток Ca^{2+} в результате сверхактивации NMDA-рецепторов считается важным механизмом РВА-индуцированной гибели нейронов. Повышение внутриклеточного кальция активирует протеазы и липазы и может необратимо повредить митохондрии нейронов [19]. В 1991 г. К. DeKeyser и соавт. предположили, что длительная терапия АП может увеличить высвобождение глутамата из стриатума и кортико-стриального пути, что приводит к стриарной эксайтотоксичности [19]. Позже это подтвердили и другие авторы [20, 21]. Роль эксайтотоксичности при остром нейрональном повреждении теперь хорошо известна, но точные механизмы предполагаемой эксайтотоксичности при хронической нейродегенерации и АП-индуцированной ТД все еще неясны. Нарушение синтеза аденозинтрифосфата в нейронах приводит к уменьшению потенциала действия мембраны из-за сниженной активности ионного насоса. Это облегчает активацию NMDA-рецепторов из-за ослабления зависящего

от напряжения блока Mg^{2+} , и физиологические уровни глутамата затем вызывают избыточное содержание Ca^{2+} в нейроне, тем самым вызывая те же токсичные каскадные реакции, что приводит к чрезмерной стимуляции глутаматных рецепторов [22]. Этот процесс называется «косвенная эксайтотоксичность» [23, 24]. Исследования на животных указывают на то, что АП-индуцированные хорей и дискинезия могут возникать в результате снижения активации нейронов, содержащих ГАМК/энкефалин, в латеральном бледном шаре, что приводит к снижению активности субталамического ядра гипоталамуса. Хроническое введение АП, блокирующих D2-рецептор, может препятствовать ингибирующему действию дофамина на D2-рецепторы, расположенные в кортикостриарном пути, что приводит к увеличению выброса глутамата в стриатум. Стриатуму присущи механизмы обратного захвата глутамата, и поэтому повреждение в результате эксайтотоксичности нейронов может прогрессировать медленно и иметь место только у людей с менее эффективными механизмами обратного захвата стриарного глутамата. Это может объяснить запоздалое проявление ТД и тот факт, что только у 20% пациентов, получающих АП, развивается ТД. В то же время показано, что поглощение глутамата стриарными синапсами уменьшается с возрастом. Это может объяснить повышенный риск развития ТД с возрастом [19, 25].

ПРОЧИЕ ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Активация эстрогеновых рецепторов. Эстрадиол обладает нейропротективным действием. Среди прочего он действует как антиоксидант, а добавление эстрадиола к галоперидолу защищает нейроны от токсического повреждения, вызванного галоперидолом [34]. Уровень циркулирующего эстрадиола, требующегося для нейропротекции, должен составлять 10–100 нМ/л [35]. Во время менопаузы у женщин уровень эстрадиола в плазме составляет всего 0,1–1 нМ/л [35]. Эстрогены защищают не только от окислительного стресса. У животных они также ослабляют стереотипное поведение, вызванное отменой галоперидола. В то же время они предотвращают вторичное связывание D2-рецепторов с галоперидолом при длительном применении. Эти эффекты, однако, не всегда очевидны. Они кажутся двухфазными, а также зависят от длительности приема и дозы АП. В 1981 г. W.M. Glazer и соавт. измерили

уровни пролактина у пациентов с ТД и обнаружили, что уровни пролактина были значительно выше у женщин в постменопаузе с тяжелой ТД по сравнению с группой пациенток в постменопаузе с легкими симптомами [36]. Устойчивое повышение уровня пролактина снижает уровень эстрогена и, следовательно, может быть важным фактором риска АП-индуцированной ТД [37].

Нарушение обмена мелатонина. Исследования на животных показывают, что серотониновые нейроны (5-HT₂) регулируют активность дофаминовой системы. Например, было показано, что антагонисты 5-HT₂-рецепторов, таких как ритансерин, вызывают нигростриарную и мезолимбическую дофаминергическую активность у крыс. Это свидетельствует о том, что активность дофаминергической системы обычно находится под тоническим угнетением 5-HT₂-рецепторов. Таким образом, антагонисты 5-HT₂-рецепторов могут усиливать эффекты дофамина, тогда как агонисты 5-HT₂-рецепторов их снижают. Фактически ритансерин, который является специфическим блокатором 5-HT₂-рецепторов, оказывает антипаркинсонические эффекты у пациентов с шизофренией, получавших АП [38]. Существуют доказательства того, что мелатонин оказывает некоторые физиологические эффекты, взаимодействуя с 5-HT₂-рецептором. У крыс влияние ритансерина на фазу медленно-волнового сна ослабляется в темный период суток, когда известно, что секреция мелатонина увеличивается точно так же, как у людей [39]. Эти данные указывают на то, что мелатонин ослабляет действие ритансерина на 5-HT₂-рецепторы. Предполагается, что мелатонин в физиологических концентрациях может действовать как агонист 5-HT₂-рецепторов. Эти свойства мелатонина, которые напоминают диэтиламид лизергиновой кислоты [40], могут объяснить его способность усугублять галлюцинаторное поведение у пациентов с депрессией и шизофренией [41]. Напротив, при более высоких концентрациях мелатонин, по-видимому, действует как антагонист 5-HT₂-рецепторов. Например, у экспериментальных животных поведенческие эффекты внутриклеточной инъекции фармакологических доз мелатонина имитируются метизергидом [42], мощным антагонистом 5-HT₂-рецепторов.

Исследования на животных также свидетельствуют о том, что АП влияют на секрецию мелатонина. У крыс было показано, что АП приводит к увеличению шишковидной железы и повышению концентрации мелатонина в сыворотке крови [42]. Показано, что у людей уровень мелатонина в

плазме крови повышается во время острой АП терапии [43]. Как результат, антагонизм к 5-HT₂-рецептору из-за высоких концентраций мелатонина увеличивает активность дофамина, что будет препятствовать АП-индуцированной блокаде дофаминовых рецепторов. С учетом циркадных колебаний уровня мелатонина можно ожидать, что у пациентов с шизофренией будет более выраженное психотическое поведение в ночное время, а также обострение в дневное время суток [38].

Блокада 5-HT₂-рецепторов. Эксперименты по визуализации головного мозга *in vivo* у пациентов выявили, что типичные АП блокируют от 2 до 70% 5-HT_{2A}-рецепторов, а атипичные АП – до 80–100%. Эти рецепторы при проведении прижизненной нейровизуализации обычно помечаются [¹¹C] NMSP (N-метилспиперон), [¹⁸F] сетопероном, [¹⁸F] алтансерином или [¹²³I]-5-IR1159 в коре головного мозга человека. Было высказано предположение, что блокада 5-HT₂-рецепторов может оказывать антипсихотическое действие. В связи с этим препараты, обладающие сильным антисеротонинергическим компонентом, не должны вводиться в высоких дозах, перенасыщая D₂-рецепторы. Это уменьшает риск экстрапирамидных побочных эффектов АП. Есть много экспериментальных данных, указывающих на возможность подавления АП-индуцированного паркинсонизма путем ослабления серотонинергической передачи. Неселективные антагонисты серотониновых рецепторов (ципрогептадин, мianserin или метизергид) подавляли выраженность АП-индуцированного паркинсонизма и ТД у обезьян, в то время как селективный антагонист 5-HT_{2A}-рецептора мезулергин ингибировал катаlepsию у крыс. Катаlepsия, вызванная АП, также блокируется агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов. Так как 5-HT_{1A}-рецепторы в основном являются ауторецепторами, локализованными в ядре шва, можно ожидать, что их стимуляция агонистами серотониновых рецепторов приведет к снижению выброса серотонина, а также к ингибированию серотонинергической передачи. Однако взаимосвязь между экстрапирамидными расстройствами и блокадой 5-HT_{2A}-рецепторов кажется более сложной, поскольку было показано, что агонист этих рецепторов ингибирует катаlepsию, вызванную галоперидолом, у крыс так же, как их антагонисты. Кроме того, у обезьян исследования различных АП, различающихся по сродству к 5-HT_{2A}- и D₂-рецепторам, не показали каких-либо различий в риске развития ТД [9].

Нарушения эндогенной опиоидной системы. A.J. Stoessl и соавт. продемонстрировали

возможную роль эндогенных опиатов в развитии АП-индуцированных орофациальных дискинезий у крыс. Авторы предположили, что опиаты могут играть важную роль в патогенезе ТД у людей. Длительный прием АП повышает уровень энкефалина в полосатом теле и мРНК препроэнкефалина. Подавление АП-индуцированных орофациальных дискинезий низкими дозами налоксона позволяет предположить, что этот эффект может зависеть от увеличения опиатной трансмиссии. Авторы утверждают, что налоксон подавляет орофациальную дискинезию без существенного влияния на другие поведенческие реакции (кроме незначительного влияния на обоняние у животных) [44].

Оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления. АП блокируют дофаминовые рецепторы, увеличивая синтез и метаболизм дофамина. Результатом усиления метаболизма дофамина является увеличение выработки свободных радикалов. Свободные радикалы – это химически активные вещества, образующиеся во время нормальных метаболических процессов, что в избытке может привести к повреждению мембраны нейронов. Моноаминоксидаза – фермент, который метаболизирует дофамин, и сам дофамин способен вызывать перекисное окисление липидов и изменение антиоксидантных ферментов, что может привести к гибели нейронов. Базальные ганглии, подкорковые ядра, включая стриатум и черную субстанцию, богаты дофаминергической трансмиссией и, следовательно, особенно подвержены риску окислительного стресса и возникновению ТД [2]. Система окисления/фосфорилирования в митохондриях является основным эндогенным источником активных форм кислорода, которые являются токсичными побочными продуктами дыхания. Галоперидол ингибирует комплекс I цепи переноса электронов, который уменьшает производство митохондриальной энергии. Это может привести к увеличению производства активных форм кислорода в митохондриях. Длительное применение галоперидола увеличивает метаболизм дофамина, что является еще одним возможным источником активных форм кислорода [24, 45]. Аэробные организмы поглощают кислород, который затем используется митохондриальным ферментом цитохром оксидазой, приводя к образованию воды. Этот процесс также приводит к образованию супероксидного радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала ($\cdot OH$) и гидроксильного иона (OH^-). Супероксидный анион также образуется путем аутоокисления других

соединений, таких как катехоланины, тетрагидробиоптерины и ферродоксины. Перекись водорода токсична для различных типов клеток в процессе окисления ферментов или через инициирование перекисного окисления липидов. Перекись водорода образуется в реакциях, катализируемых оксидазой и моноаминоксидазой, или через аутоокисление аскорбата или катехоламинов. Гидроксильный радикал может реагировать со многими биохимическими веществами, включая аминокислоты, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и сахара. Гидроксильный радикал, взаимодействуя с мембранными липидами, иницирует образование перекисей липидов, которые затем могут реагировать с металлами. Этот тип реакции способствует распространению цепи перекисного окисления липидов и приводит к дестабилизации клеточных мембран нейронов, которые затем становятся проницаемыми для определенных ионов, таких как кальций, и, в конечном итоге, вызывает гибель нейронов. Высокие концентрации различных металлов обнаруживаются в таких областях головного мозга, как черная субстанция и базальные ганглии. У некоторых пациентов с шизофренией в течение расстройства может наблюдаться избыток дофамина в базальных ганглиях, который вызывает, со временем, образование токсичных побочных продуктов обмена катехоламинов. Эти токсичные вещества могут затем привести к дестабилизации мембран нейронов стриатума и развитию ТД. Цитотоксичность катехоламинов связана с их скоростью самоокисления с образованием хинонов: адреналин $\rightarrow$ норэпинефрин $\rightarrow$ дофамин $\rightarrow$ 6-гидроксидофамин [25, 45–47, 62].

Снижение уровня пиридоксина. Дикарбонилы, такие как метилглиоксаль, белок-гликирующий агент, образуются из сахаров, липидов и аминокислот. Детоксикация метилглиоксаля необходима для предотвращения повреждения белков и ДНК в клетках. Накопление дикарбонила вызывает карбонильный стресс, модифицирует белки и приводит к возможному образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Образование КПГ связано с тремя различными путями *in vivo*, а именно: реакцией Майяра, полиоловым путем и перекисным окислением липидов [47]. Пиридоксамин, одна из трех форм витамина В6, способен утилизировать определенные реактивные карбонильные соединения (РКС), тем самым ингибируя образование КПГ и облегчая их неблагоприятные физиологические эффекты. Другие формы витамина В6, пиридоксин и пиридоксаль, лишены этого терапевтического эффекта. Пиридоксамин синтезируется как из пиридоксаля, так и из пи-

ридоксина *in vivo*, так что истощение пиридоксамина для борьбы с усиленным карбонильным стрессом, в конечном итоге, приводит к снижению как пиридоксаля, так и пиридоксина [48]. Было проведено исследование, результаты которого показали, что уровень пентозидина, КПП в плазме крови был значительно повышен у пациентов с шизофренией. На пути карбонильного стресса РКС, которые вызывают карбонильный стресс, детоксифицируются путем разложения на молочную кислоту и глутатион ферментами глиоксалазами. Глиоксалазы 1 и 2 (ГЛО1 и ГЛО2) типов являются ферментами, ограничивающими скорость в этом метаболическом пути. Ингибирование образования РКС и реакции Майяра витамином В6 приводит к подавлению накопления КПП. Это важно, потому что витамин В6 выводит токсины из организма. Среди пациентов, у кого был высокий уровень пентозидина, в большинстве случаев был отягощен семейный анамнез

по психическим расстройствам к носительству мутаций генов-кандидатов, ассоциированных с РКС. Последующее перекрестное исследование, которое включало больше клинических данных и больше пациентов с шизофренией, показало, что наличие карбонильного стресса может привести к фармакорезистентности и развития АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств, подтверждая роль маркеров карбонильного стресса при хронической шизофрении. Эти исследования показали, что высокий уровень пентозидина и низкий уровень пиридоксина в периферической крови могут быть маркерами фармакорезистентности у некоторых пациентов с шизофренией. Таким образом, снижение уровня пиридоксина во время клинического течения шизофрении может быть биомаркером для лиц, не отвечающих или неадекватно отвечающих на АП-терапию (рис. 2) [49–52].

Карбонильный стресс и иммунновоспаление.

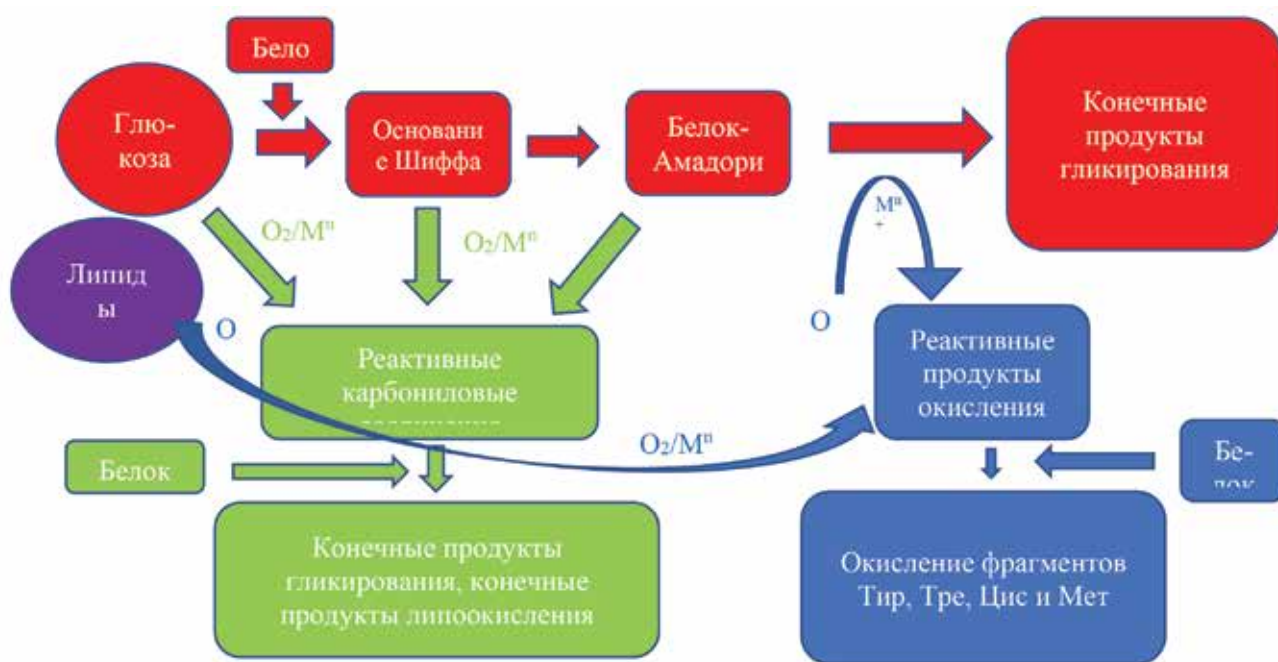


Рис. 2. Пути повреждения белков реакциями гликирования [47; модификация Вайман Е.Э. и соавт., 2019]: красный цвет – через путь Амадори, зеленый – через активные карбонильные формы, синий цвет – через активные формы кислорода. Липиды как источник карбонильных соединений и свободных радикалов показаны фиолетовым цветом

Fig. 2. Pathways of protein damage by glycation [47; modified by Vayman E.E. et al., 2019]: red color – through the Amadori pathway, green color – through the active carbonyl forms, blue color – through the reactive oxygen species. Lipids as a source of carbonyl compounds and free radicals are shown in purple

Считается, что окислительные и карбонильные стрессы, вовлеченные в патофизиологию шизофрении, вызывают провоспалительное состояние, которое может привести к микровоспалению. На

пути микровоспаления, когда головной мозг подвергается психологическому стрессу или старению, активируется микроглия. Активированная микроглия высвобождает различные воспали-

тельные цитокины, оксид азота, свободные радикалы, нейротрофический и нейропротекторный фактор. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) связывается с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 (РФНО1 и РФНО2), а РФНО в свою очередь индуцируют продукцию ФНО α . Эти «аутокринные петли» хронически продолжают воздействовать на систему ФНО. ФНО α , РФНО1 и РФНО2 расщепляются ФНО α -превращающим ферментом и впоследствии существуют в виде растворимого ФНО α , растворимого рецептора ФНО-1 (рРФНО1) и рРФНО2 в крови. Эти эндогенные вещества, в конечном итоге, вызывают нейровоспаление. Несколько исследований воспалительных маркеров в периферической крови оценивали хронические воспалительные состояния у пациентов с шизофренией. В недавнем обзоре и метаанализе интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста β были идентифицированы как маркеры предполагаемого воспаления, тогда как ИЛ-12, интерферон- γ , ФНО α и растворимые рецепторы ИЛ-2 – как маркеры предполагаемых протективных признаков на основе данных продольных наблюдений пациентов с острой шизофренией. Тем не менее не уточнено, отражают ли изменения в этих уровнях биомаркеров текущее патологическое состояние заболевания при контроле по возрасту, полу и индексу массы тела. Поэтому не совсем ясно, могут ли они быть полезны в качестве биологических маркеров острой шизофрении и риска АП-индуцированной ТД в клинической практике [49].

Проводились исследования микровоспалительных биомаркеров, в которых изучалось, могут ли сывороточные уровни рРФНО1, адипонектина и фактора пигментного эпителия использоваться в качестве диагностических и (или) прогностических биомаркеров шизофрении. В результате показано, что низкий уровень фактора пигментного эпителия у нелеченых пациентов с короткой продолжительностью расстройства может отражать подготовительное состояние прекондиционирования для последующего воспаления и избыточного ответа на АП, включая развитие ТД [25, 49].

Цитокины и их рецепторы вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов. Новые исследования показали, что между иммунной системой и центральной нервной системой (ЦНС) существует динамическое взаимодействие, в основном, опосредованное цитокинами, гормонами и нейротрансмиттерами. Фактически ряд цитокиновых рецепторов экспрессируется в нейронах

и глиальных клетках. Это позволяет предположить, что дисбаланс цитокинов может напрямую влиять на нейроны и функцию мозга. Более того, дисбаланс некоторых цитокинов и (или) окислительный стресс может вызвать активацию иммунной системы и впоследствии оказывать влияние на метаболизм нейротрансмиттеров, таких как дофаминергические, что в итоге может способствовать развитию ТД [63, 64].

Роль нейротрофического фактора. Известно, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является наиболее распространенным из нейротрофинов в мозге и оказывает воздействия на ЦНС: рост нейронов, дифференциация, синаптическая связь, выживание и восстановление нейронов. BDNF также участвует в продвижении нейрональной функции во время развития в ответ на стресс, а также в поддержании функциональной активности дофаминергических, холинергических, глутаматергических и серотонинергических нейронов. Рост и функциональность дофаминовых нейронов регулируется BDNF. Данный фактор регулирует нигральную дофаминергическую систему, вовлеченную в патогенез АП-индуцированной ТД. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что нейротрофины могут также участвовать в действии АП на ЦНС. АП, как типичные, так и атипичные связаны с более низкой экспрессией BDNF в головном мозге крысы [61, 65].

Генетическая предрасположенность. Фармакологические и биологические исследования предложили несколько гипотетических механизмов заболевания и вероятных генов-кандидатов, носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) которых ассоциировано с вариативностью восприимчивостью к АП и риском АП-индуцированной ТД. Проведенные к настоящему времени ассоциативные генетические исследования сосредоточены на изучении роли ОНП в генах, кодирующих ферменты биотрансформации АП в печени (в частности, *CYP2D6*), дофамина, серотонина, ГАМК и глутамата. Недавние перспективные результаты фармакогенетических исследований связывают риск АП-индуцированной ТД с носительством ОНП в генах *VMAT2*, *HSPG2*, *HTR2A*, *HTR2C*, *SOD2*, *CYP2D6*10*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *MnSOD*, *GWAS*, *GLI2*, *HSPG2*, *DPP6*, *MTNR1A*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, *PgP*, *MDR1*, *GSTT1* и *GSTM1* [53–57, 66–69].

Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом – железом. Железо входит в состав различных структурных и транспортных белков в головном мозге и является кофактором

ключевых ферментов, в том числе тирозин-гидроксилазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза катехоламинов. У крыс дефицит железа снижает плотность переносчика дофамина и дофаминовых рецепторов D1- и D2-типов в базальных ганглиях. У детей дефицит железа связан с двигательной, концентрационной функциями и функцией памяти. Кроме того, низкая концентрация ферритина в сыворотке у детей с синдромом дефицита внимания/гиперактивности ассоциирована с более тяжелым течением расстройства и более слабым ответом на АП [58]. Предварительные данные С.А. Calarge и соавт. (2015) свидетельствуют о том, что лечение рisperидоном может ингибировать восполнение железа, потому что концентрация ферритина оставалась низкой, несмотря на нормальное потребление железа с пищей, и потому что концентрация ферритина не увеличивалась у тех, кто потерял массу, но продолжал принимать рisperидон [59, 60]. У пациентов с экстрапирамидным синдромом на фоне приема типичных АП низкий уровень ферритина был связан с акатизией, а высокий уровень ферритина – с ТД из-за роли железа в катализировании образования свободных радикалов, способствующих нейротоксичности. Это может быть связано с характеристиками лиц, которые остаются на одном и том же АП более 3 лет [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, следует отметить, что проблема ТД, как наиболее частого и яркого неврологического нежелательного побочного явления, возникающего при длительной терапии АП, несмотря на давность ее изучения, остается на острие научного дискурса. Это обусловлено тем, что раскрытие механизмов АП-индуцированной ТД даст нам ключ к разработке стратегии персонализированной профилактики и терапии рассматриваемого неврологического осложнения АП-терапии шизофрении в реальной клинической практике, что позволит повысить качество жизни пациентов и приверженность к терапии в долгосрочном периоде, а также избежать социальной стигматизации. При этом терапевтические стратегии могут варьировать у разных пациентов (индивидуально) в зависимости от лидирующего механизма, запускаемого развитие АП-индуцированной ТД в каждом конкретном клиническом случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publ., 2013.
2. Cornett E.M., Novitch M., Kaye A.D., Kata V., Kaye A.M. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J.* 2017; 17 (2): 162–174. PubMed PMID: 28638290 DOI: 10.1043/TOJ-16-0108.
3. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.* 2017; 4: 111–114. [Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of Psychiatry and Neurology.* 2017; 4: 111–114 (in Russ.)].
4. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. *Обзор психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.* 2016; 4: 86–91. [Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. Dynamics of quality of life indicators in patients with tardive neuroleptic dyskinesias in the process of botulinum therapy. *Review of Psychiatry and Neurology.* 2016; 4: 86–91 (in Russ.)].
5. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Дмитриева Е.Г., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Клинические и социальные факторы риска тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (1): 32–39. [Kornetova E.G., Semke A.V., Dmitrieva E.G., Borodyuk Yu.N., Boyko A.S. Clinical and social risk factors of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (1): 32–39 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-1-32-39.
6. Ellison G., Johansson P., Levin E., See R., Gunne L. Chronic neuroleptics alter the effects of the D1 agonist SKF 38393 and the D2 agonist LY171555 on oral movements in rats. *Psychopharmacology.* 1988; 96 (2): 253–257.
7. Rosengarten H., Schweitzer J.W., Friedhoff A.J. Induction of oral dyskinesias in naive rats by D1 stimulation. *Life Sci.* 1983; 33 (25): 2479–2482.
8. Rosengarten H., Schweitzer J.W., Friedhoff A.J. The effect of novel antipsychotics in rat oral dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1999; 23 (8): 1389–1404.
9. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol. J. Pharmacol.* 2002; 54 (2): 299–312.
10. Takano A., Suhara T., Kusumi I., Takahashi Y., Asai Y., Yasuno F., Ichimiya T., Inoue M., Sudo Y., Koyama T. Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30 (1): 75–81. PMID: 16040180.
11. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 1999; 156 (2): 286–293.
12. Kasper S., Tauscher J., Küfferle B., Barnas C., Heßelmann B., Asenbaum S., Podreka I., Brücke T. Sertindole

- and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol – a ^{123}I -IBZM SPECT study. *Psychopharmacology*. 1998; 136 (4): 367–373.
13. Farde L., Nordström A.-L., Wiesel F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D and D dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1992; 49 (7): 538–544.
 14. Boyson S.J., McGonigle P., Luthin G.R., Wolfe B.B., Molinoff P.B. Effects of chronic administration of neuroleptic and anticholinergic agents on densities of D2 dopamine and muscarinic cholinergic receptors in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244 (3): 987–993. PMID: 2908050.
 15. Sanyal S., van Tol H.H. Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action. *J. Psychiatr. Res.* 1997; 31 (2): 219–232. PMID: 9278187.
 16. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (1): 27–38. PMID: 11873706.
 17. Weiner W.J. Drug-induced movement disorders. Encyclopedia of movement disorders. Academic Press, 2010: 340–347. DOI: 10.1016/b978-0-12-374105-9.00021-6.
 18. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1993; 34 (10): 713–738. PMID: 7904833.
 19. De Keyser J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 1991; 14 (6): 562–565. PMID: 1837757.
 20. Moghaddam B., Bunney B.S. Depolarization inactivation of dopamine neurons: terminal release characteristics. *Synapse*. 1993; 14 (3): 195–200.
 21. Yamamoto B.K., Cooperman M.A. Differential effects of chronic antipsychotic drug treatment on extracellular glutamate and dopamine concentrations. *J. Neurosci.* 1994; 14 (7): 4159–4166.
 22. Novelli A., Reilly J.A., Lysko P.G., Henneberry R.C. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 1988; 451: 205–212.
 23. Beal M.F., Hyman B.T., Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci.* 1993; 16 (14): 125–131.
 24. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog. Neurobiol.* 2000; 61 (5): 525–541. PubMed PMID: 10748322.
 25. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013; 18 (1): 15–20.
 26. Ivanova S.A., Loonen A.J., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl. Psychiatry*. 2012; 2: e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66.
 27. Ando K. Test methods for predicting tardive toxicity of therapeutic drugs using laboratory animals. *J. Toxicol. Sci.* 1996; 21 (1): 105–107. PMID: 8852296.
 28. Klawans H.L., Rubowitz R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1974; 37 (8): 941–947.
 29. Gerlach J., Reisby N., Randrup A. Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia*. 1974; 34 (1): 21–35.
 30. Tarsy D., Leopold N., Sax D.S. Physostigmine in choreiform movement disorders. *Neurology*. 1974; 24 (1): 28–33. PMID: 4358998.
 31. Di Figlia M. Synaptic organization of cholinergic neurons in the monkey striatum. *J. Comp. Neurol.* 1987; 255 (2): 245–258.
 32. Gunne L.M., Bachus S.E., Gale K. Oral movements induced by interference with nigral GABA neurotransmission: relationship to tardive dyskinesias. *Exp. Neurol.* 1988; 100 (3): 459–469. PMID: 2835254.
 33. Tepper J.M., Lee C.R. GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog. Brain Res.* 2007; 160: 189–208. PMID: 17499115.
 34. Sagara Y. Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J. Neurochem.* 1998; 71 (3): 1002–1012.
 35. Goodman Y., Bruce A.J., Cheng B., Mattson M.P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1996; 66 (5): 1836–1844.
 36. Glazer W.M., Moore D.C., Bowers M.B., Brown W.A. Serum prolactin and tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 1981; 138 (11): 1493–1496.
 37. Turrone P., Seeman M.V., Silvestri S. Estrogen receptor activation and tardive dyskinesia. *Can. J. Psychiatry*. 2000; 45 (3): 288–290. PMID: 10779888.
 38. Sandyk R., Kay S.R., Gillman M.A. The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: a hypothesis. *Int. J. Neurosci.* 1992; 64 (1–4): 203–207. PMID: 1364141.
 39. Idzikowski C., Mills F.J., Glennard R. 5-hydroxytryptamine-2-antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Research*. 1986; 378 (1): 164–168.
 40. Buckholtz N.S., Zhou D., Freedman D.X., Potter W.Z. Lysergic acid diethylamine (LSD) administration selectively downregulates serotonin receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1990; 3 (2): 137–148.
 41. Miles A., Philbrick D.R.S. Melatonin and psychiatry. *Biological Psychiatry*. 1988; 23 (4): 405–425.
 42. Gaffori O., Geffard M., van Ree J.M. Des-Tyr1-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides*. 1983; 4: 393–395.

43. Smith J.A., Mee T.J.X., Barnes J.D. Increased serum melatonin levels in chlorpromazine-treated psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*. 1978; 13: 397.
44. Stoessl A.J., Polanski E., Frydryszak H. The opiate antagonist naloxone suppresses a rodent model of tardive dyskinesia. *Mov. Disord.* 1993; 8 (4): 445–452. PMID: 7901759.
45. Yao J.K., Reddy R.D., van Kammen D.P. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNSDrugs*. 2001; 15 (4): 287–310. PMID: 11463134.
46. Cadet J.L., Kahler L.A. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994; 18 (4): 457–467. PMID: 7708360.
47. Arai M., Miyashita M., Kobori A., Toriumi K., Horiuchi Y., Itokawa M. Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 68 (9): 655–665. DOI: 10.1111/pcn.12216.
48. Itokawa M., Miyashita M., Arai M., Dan T., Takahashi K., Tokunaga T., Ishimoto K., Toriumi K., Ichikawa T., Horiuchi Y., Kobori A., Usami S., Yoshikawa T., Amano N., Washizuka S., Okazaki Y., Miyata T. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018; 72 (1): 35–44. DOI: 10.1111/pcn.12613.
49. Ohnuma T., Nishimon S., Takeda M., Sannohe T., Katsuta N., Arai H. Carbonyl stress and microinflammation-related molecules as potential biomarkers in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018; 13: 9–82. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00082.
50. Arai M., Miyashita M., Ichikawa T., Itokawa M. Carbonyl stress-related schizophrenia – perspective on future therapy and hypotheses regarding pathophysiology of schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012; 114 (3): 199–208 (in Japanese). PMID: 22568054.
51. Itokawa M., Arai M., Ichikawa T., Miyashita M., Okazaki Y. Studies on pathophysiology of schizophrenia with a rare variant as a clue. *Brain Nerve*. 2011; 63 (3): 223–231 (in Japanese). PMID: 21386123.
52. Voziyan P.A., Hudson B.G. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (15): 1671–1681. PMID: 15905958.
53. Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F., Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014; 50: 172–177. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015.
54. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015; 16 (3): 200–205. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222.
55. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 18 (6): pii: pyu098. DOI: 10.1093/ijnp/pyu098.
56. Ivanova S.A., Loonen A.J., Bakker P.R., Freidin M.B., Ter Woerds N.J., Al Hadithy A.F., Semke A.V., Fedorenko O.Y., Brouwers J.R., Bokhan N.A., van Os J., van Harten P.N., Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312116643673. DOI: 10.1177/2050312116643673.
57. Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J. Biol. Psychiatry*. 2019; 1–6. DOI: 10.1080/15622975.2018.1548780.
58. Calarge C.A., Murry D.J., Ziegler E.E., Arnold L.E. Serum ferritin, weight gain, disruptive behavior, and extrapyramidal symptoms in risperidone-treated youth. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2016; 26 (5): 471–477. DOI: 10.1089/cap.2015.0194.
59. Calarge C.A., Ziegler E.E., Del Castillo N., Aman M., McDougle C.J., Scahill L., McCracken J.T., Arnold L.E. J Iron homeostasis during risperidone treatment in children and adolescents. *Clin. Psychiatry*. 2015; 76 (11): 1500–1505.
60. Calarge C.A., Ziegler E.E. Iron deficiency in pediatric patients in long-term risperidone treatment. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2013; 23 (2): 101–109. DOI: 10.1089/cap.2012.0046.
61. Tan Y.L., Zhou D.F., Zhang X.Y. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements. *Schizophr. Res.* 2005; 74 (2–3): 263–270. PMID: 15722005.
62. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 1998; 155 (9): 1207–1213.
63. An H.M., Tan Y.L., Shi J., Wang Z.R., Soars J.C., Wu J.Q., Yang F.D., Huang X.F., Zhang X.Y. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 2015; 162 (1–3): 261–268. DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.037.
64. Liu H., Kang Y., Liang J., Li C., Xiu M., Chen D., Yang F., Wang F., Wu G., Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R., Zhang X.Y. Lower serum interleukin-2 levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2012; 198 (2): 329–331. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.01.002.

65. Rapaport M.H., Lohr J.B. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 90 (5): 311–315. PMID: 7872033.
66. Вайман Е.Э., Толмачев М.Ю., Ахметова Л.Ш., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Роль полиморфизма rs1800955 промотора гена *DRD4* в развитии антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019; 1: 14–24. [Vayman E.E., Tolmachev M.Yu., Akhmetova L.Sh., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. The role of rs1800955 polymorphism of *DRD4* gene promoter in development of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2019; 1: 14–24 (in Russ.)].
67. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016; 17 (12): 1339–1351. DOI: 10.2217/pgs.16.26.
68. De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Koch W.H., Wedlund P.J. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25 (5): 448–456. PMID: 16160620.
69. Ripke S., Neale B.M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014; 511 (7510): 421–427. DOI: 10.1038/nature13595.

Сведения об авторах

Вайман Елена Эдуардовна, врач-невролог, ординатор, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-6836-9590.

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, науч. руководитель отделения гериатрической психиатрии, директор НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) Насырова Регина Фаритовна, e-mail: nreginaf77@gmail.com.

Поступила в редакцию 01.07.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Vayman Elena E., Neurologist, Resident, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6836-9590.

Shnayder Natal'ya A., DM, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

Neznanov Nikolay G., DM, Professor, Scientific Director, Department of Geriatric Psychology, Director of Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Nasyrova Regina F., DM, General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) Nasyrova Regina F., e-mail: nreginaf77@gmail.com

Received 01.07.2019
Accepted 12.09.2019

Моделирование хронической эпилепсии на животных с помощью химических методов

Егорова Е.В.¹, Дмитренко Д.В.¹, Усольцева А.А.¹, Иптышев А.М.¹, Шнайдер Н.А.², Насырова Р.Ф.²

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Россия, 192019, г. Санкт-Петербург ул. Бехтерева, д. 3

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность эпилепсии в мире высока: заболеваемость населения составляет около 0,5–1%. В 20–40% случаях из них, по данным различных источников, не удается достигнуть контроля над приступами стандартными способами лечения, что значительно ухудшает качество жизни пациента, повышает экономические затраты, ставит перед врачом сложную задачу в виде необходимости подбора оптимального лечения для снижения частоты приступов. Это объясняет актуальность создания новых и модификации классических противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также поиска оптимальных и безопасных путей введения и доставки лекарственных средств. Для изучения механизмов действия ПЭП на различные пути эпилептогенеза используется моделирование судорожных припадков и хронической эпилепсии на животных, для этого применяются механические, физические, химические и генетические модели эпилепсии. В представленном обзоре обсуждаются химические модели хронической эпилепсии, которые сегодня наиболее часто используются в экспериментальной неврологии; приведены характеристики моделей, указаны их преимущества и недостатки; раскрыта специфика исследования, где модели могут быть использованы; рассмотрены шкалы оценки эпилептических приступов у животных.

Ключевые слова: эпилепсия, припадок, моделирование эпилепсии на мышах, химическая модель, пентилентетразол, пилокарпин, литий, каинат.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Егорова Е.В., Дмитренко Д.В., Усольцева А.А., Иптышев А.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Моделирование хронической эпилепсии на животных с помощью химических методов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 185–196. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-185–196](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196).

УДК 616.853-036.12:57.084.1:57.044

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196>

Modeling of chronic epilepsy in animals through chemical methods

Egorova E.V.¹, Dmitrenko D.V.¹, Usoltseva A.A.¹, Iptyshev A.M.¹, Shnayder N.A.², Nasyrova R.F.²

¹ Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Voyno-Yasenetsky KrasSMU)
1, P. Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Bekhterev National Medical Research Center (NMRC) of Psychiatry and Neurology
3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation

ABSTRACT

According to the World Health Organization, the prevalence of epilepsy in the world is high, at about 0.5–1% of the world's population. In 20–40% of cases, according to various sources, it is not possible with standard treatment methods to achieve control over attacks, which significantly impairs the patient's quality of life, increases economic costs, and poses a difficult task for the doctor to select the optimal treatment to reduce the frequency of attacks. This explains the urgency of creating new and modifying classical antiepileptic drugs (AEDs), as well as finding optimal and safe ways of administering and delivering the drugs. To study the mechanisms of AEDs' effect on various pathways of epileptogenesis, simulation of convulsive seizures and chronic epilepsy in animals is used; for this purpose, mechanical, physical, chemical, and genetic models of epilepsy are used. The present review discusses chemical models of chronic epilepsy, which are most often used in experimental neuroscience today. It also describes the characteristics, advantages and disadvantages of each of them, the specificity of the study where they can be used and the assessment scales for epileptic seizures in animals.

Key words: epilepsy, seizure, mouse epilepsy modeling, chemical model, pentylenetetrazol, pilocarpine, lithium, kainite.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Egorova E.V., Dmitrenko D.V., Usoltseva A.A., Iptyshev A.M., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Modeling of chronic epilepsy in animals through chemical methods. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 185–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсия – это заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (60%) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) установленный диагноз эпилептического синдрома [1]. Базовой терапией для достижения контроля над эпилептическими приступами являются противоэпилептические препараты (ПЭП), число которых увеличивается по мере накопления знаний об эпилептогенезе и развития клинической фар-

макологии [2–4]. Оценку эффективности новых ПЭП на стадии доклинических исследований классически осуществляют на животных моделях эпилепсии и спровоцированных различными методами судорожных припадков. С этой целью используются различные методики: механические (травматизация структур центральной нервной системы, болевое воздействие); физические (звуковые и световые раздражения, гипертермия, воздействие электричеством); аппликации металлов (нанесение на поверхность коры головного или интрацеребральное введение соединений металлов: гидроксида алюминия, сульфата цинка, хлорида кобальта); химические методы; а также генетические модели эпилепсии [4, 5].

Высокую популярность в фундаментальной эпилептологии имеют киндлинг-модели эпилепсии (химические и электрические), когда раздражающий фактор воздействует на корковые нейроны

лабораторного животного многократно в подпороговой дозировке, после чего его головной мозг способен генерировать патологическую синхронизацию в виде эпилептических разрядов без введения агента. При этом формируется устойчивое патологическое состояние стабильно повышенной судорожной готовности, сохраняющееся длительное время после отмены эпилептогенного стимула. В результате такого воздействия через определенное время эпилептические приступы на-

чинают развиваться сами по себе без воздействия провоцирующего фактора, который изначально запустил патологический процесс киндлинга. Такие животные модели позволяют изучать процессы, протекающие при хронической эпилепсии.

Наиболее экономичными и менее трудоемкими являются химические модели эпилепсии, позволяющие стандартизировать опыты, рассчитывая дозы вводимых фармакологических препаратов (табл. 1) [6–8].

Таблица 1
Table 1

Препараты для химических моделей эпилепсии Substances for chemical models of epilepsy		
Группа Group	Вещество Substance	Особенности применения Application features
Антагонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) Gamma Aminobutyric Acid (GABA) antagonists	Бикукуллин, пикротоксин, бета-карболин, пенициллин G, коразол (пентилентетразол) Bicuculline, picrotoxin, beta-carboline, penicillin G, corazole (pentylenetetrazole)	Коразол – наиболее часто применяемый неконкурентный антагонист ГАМК _A -рецептора, который также обладает способностью активировать натриевые каналы нейронов Corazole is the most commonly used non-competitive antagonist of the GABA _A receptor, which also has the ability to activate sodium channels in neurons
Агонисты глутамата Glutamate antagonists	Кокаин, каиновая кислота, прокаин Cocaine, kainic acid, procaine	Плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому применяются в форме аппликаций на поверхность головного мозга в определенной области They penetrate poorly through the blood-brain barrier, therefore, they are used in the form of applications on the surface of the brain in a certain area
M-холиномиметики M-cholinomimetics	Пилокарпин Pilocarpine	Применение ассоциировано с высокой смертностью животных, превышающей 50% Use is associated with high mortality among animals, exceeding 50%

КОРАЗоловая модель

Вещество коразолового ряда пентилентетразол (ПТЗ) – известный конвульсант, применяемый при животной модели эпилепсии, который моделирует как хроническую эпилепсию методом киндлинга, так и острые эпилептические приступы [9]. ПТЗ быстро проходит сквозь гематоэнцефалический барьер и вызывает судороги у различных лабораторных животных (мышей, крыс, кошек и приматов) при парентеральном введении. Механизм действия ПТЗ изучен недостаточно, но известно, что он приводит к изменениям в ГАМК-ергической и глутамат-ергической системах, а также в системе антиоксидантной защиты. ПТЗ действует через пикротоксиновый сайт ГАМКА-рецепторного комплекса, подавляя работу ГАМК-рецепторов и вызывая закрытие каналов для ионов хлора, что приводит к снижению гиперполяризации корковых нейронов и повышению их возбудимости. Предположительно, пикротоксин и другие схожие с ним лиганды, в том числе ПТЗ, связывают-

ся через канальную пору, образованную вторым трансмембранным доменом рецептора.

По механизму действия коразол отличается от пикротоксина и бикукуллина, которые также являются антагонистами ГАМК. Коразол способен взаимодействовать с двумя подклассами бензодиазепиновых рецепторов: бензодиазепиновые рецепторы 1-го типа участвуют в противосудорожном и анксиолитическом действии бензодиазепинов; бензодиазепиновые рецепторы 2-го типа индуцируют седативное действие и атаксию в ответ на применение бензодиазепинов. Вероятно, проконвульсантный эффект коразола связан с его конкурентным взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами 1-го типа. Развитие судорожной активности сопровождается повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Помимо клонического компонента при коразоловых судорогах наблюдается и тетанический компонент, связанный с действием препарата на нейроны спинного мозга.

При ПТЗ-киндлинге происходит уменьшение чувствительности ГАМКА-рецепторов и увеличение содержания самой ГАМК в центральной нервной системе, что приводит к снижению эффективности торможения. ПТЗ вызывает не только нарушение ГАМК-ергической системы, но и изменение плотности и чувствительности некоторых подтипов глутаматных рецепторов, а также увеличение содержания самого глутамата в гиппокампе [10]. Применение ПТЗ вызывает атрофию гиппокампа у крыс, после введения которого наблюдается селективная гибель нейронов и астроцитов в гиппокампе [11]. Большие дозы ПТЗ вызывают эпилептический статус, после которого в синапсах пирамидных клеток зоны СА1 гиппокампа индукция долговременной потенциации снижена по сравнению с контролем, тогда как кратковременная синаптическая активность увеличена [12]. Ослабление долговременной по-

тенциации обусловлено изменениями экспрессии NMDA рецепторов и (или) изменениями их субъединичного состава [13]. Как было показано методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, через 3 ч после индукции судорог происходит существенное усиление экспрессии генов субъединиц GluN1 и GluN2A, что говорит об увеличении общего числа NMDA-рецепторов в гиппокампе. Через 24 ч наблюдается увеличение экспрессии мРНК GluN2B субъединицы, что является одной из причин уменьшения величины долговременной потенциации в синапсах гиппокампа после эпилептического статуса, вызванного ПТЗ [12].

При моделировании эпилепсии на животных ПТЗ используется в различных (субконвульсивных и конвульсивных) дозах, а тип и тяжесть индуцируемых эпилептических приступов зависят от дозы и пути введения ПТЗ (табл. 2) [14–16].

Таблица 2
Table 2

Дозы пентилентетразола для моделирования различных типов эпилептических приступов Doses of pentylenetetrazole to model various types of epileptic seizures		
Типы приступов Types of seizures		Доза и способ введения Dose and route of administration
Фокальные Focal	Фокальные Focal	Не вызывает N/A
	Билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом Bilateral tonic-clonic seizures with focal onset	80–90 мг/кг, подкожно или интраперитонеально 80-90 mg/kg, subcutaneous or intraperitoneal administration
Генерализованные Generalized	Тонико-клонические Tonic-clonic	25 мг/кг каждые 15 мин, интраперитонеально 25 mg/kg every 15 min, intraperitoneal administration
	Абсансы Absence seizures	10–20 мг/кг, интраперитонеально 10-20 mg/kg, intraperitoneal administration
	Миоклонические Myoclonic	Не вызывает N/A

Формирование модели хронической эпилепсии методом киндинга происходит за счет введения субконвульсивных доз ПТЗ 24–35 мг/кг интраперитонеально через сутки или 1 раз в 2–3 дня. Этот метод прост и широко применяется в исследованиях патофизиологии эпилепсии и для доклинического скрининга противоэпилептических препаратов [17].

ПИЛОКАРПИНОВАЯ МОДЕЛЬ

Пилокарпиновая модель считается наиболее подходящей для моделирования височной эпилепсии. Пилокарпин – агонист мускариновых рецепторов, который используется для индуцирования эпилептического статуса за счет особенностей его влияния на центральную нервную систему, таких как гибель нейронов, реактивный глиоз и

ремоделирование синапсов. Литий в комбинации с пилокарпином потенцирует эпилептогенное действие пилокарпина и позволяет уменьшить дозы пилокарпина, необходимого для провокации эпилептического статуса. Поведенческие изменения, вызванные пилокарпином и литий-пилокарпином, у мышей сходные [18]. Поэтому наиболее востребованной в настоящее время является литий-пилокарпиновая модель (ЛПМ), при которой эпилептический статус достигается интраперитонеальным введением высоких доз пилокарпина (около 300 мг/кг). Предварительное ведение хлорида лития за 24 ч до применения пилокарпина потенцирует эпилептогенные свойства пилокарпина и позволяет снизить его дозировку в 10 раз.

Литий обладает нейропротективными свойствами, при этом не снижает глиальную акти-

вацию во время эпилептического приступа, вызываемую пилокарпином, и дает более низкую летальность животных. Это может использоваться как для моделирования эпилептического статуса, чтобы снизить долю гибели нейронов, так и для моделирования модели хронической эпилепсии на животных.

Преимущества ЛПМ эпилепсии: 1) более низкая летальность животных; 2) возможность моделирования повторяющихся эпилептических статусов в большем количестве раз; 3) возможность достоверной оценки эффективности фармакологических препаратов ввиду более сохранных структур головного мозга [19].

ЛПМ отличается отсутствием выраженных периферических холиномиметических эффектов пилокарпина, однако летальность лабораторных животных при применении данной модели эпилепсии превышает 50%. Кроме того, предварительное введение лития с последующим введением нескольких низких доз пилокарпина эффективно воспроизводит эпилептический статус и хроническую эпилепсию у крыс со значимо меньшим уровнем летальности, чем при использовании высокой дозы пилокарпина. Причины меньшей летальности животных при использовании такой методики неясны. Вероятно, повторное введение низких доз пилокарпина через определенные интервалы времени отражает «индивидуальное дозирование» в аспекте внутривидовых различий чувствительности головного мозга лабораторных животных к пилокарпину, что невозможно при однократном введении высокой дозы пилокарпина [20].

Локальное введение пилокарпина внутрь желудочков головного мозга или непосредственно в гиппокамп использовалось при изучении вызванной пилокарпиновыми судорогами динамики уровня аминокислот. В этих исследованиях не проводилось детального анализа поведенческих электрофизиологических и морфологических изменений потенциально эпилептогенных структур головного мозга, характерных для данной модели эпилепсии. Однако в 2002 г. М.А. Furtado показал, что интрагиппокампа́льное введение пилокарпина в дозе 2,4 мг/мл (в объеме 1,0 мл) вызывает эпилептический статус с нулевой летальностью. В данной модели эпилепсии также наблюдались спонтанные повторные судороги, параметры которых были сходны с теми, что были отмечены при системном введении пилокарпина [7, 21].

КАИНАТНАЯ МОДЕЛЬ

Каиновая кислота — агонист ионотропных глутаматных рецепторов КА (GluK), широко

представленных в регионе гиппокампа СА3 [22]. Введением каината, как локально (в желудочки мозга, интрагиппокампа́льно в дозах 0,1–3,0 мкг для одного полушария), так и системно (обычно в дозах 15–30 мг/кг интраперитонеально), может быть вызван лимбический эпилептический статус. Однако данная экспериментальная модель часто ассоциирована с высоким уровнем летальности и малым числом животных с эпилептическими изменениями на выходе.

В 1998 г. J.L. Hellier и соавт. модифицировали каинатную модель эпилепсии, предложив многократное использование малых доз (5 мг/кг, интраперитонеально) каината. Эта модель отличается относительно меньшей летальностью лабораторных животных (15%), а практически все крысы (97%) демонстрируют спонтанные судороги в течение 2 мес и более [7, 23].

Феноменология эпилептических приступов и стадийность развития хронической эпилепсии при использовании каинатной модели аналогичны пилокарпиновой. Хотя обе модели используются широко, но пилокарпиновая модель обладает некоторыми преимуществами по сравнению с каинатной, в том числе более предсказуемой биодоступностью препарата; большей вероятностью индуцирования эпилептического статуса [24]. В то же время каинатную модель считают более селективной, поскольку для нее менее характерны, хотя и не исключены, экстратемпоральные повреждения головного мозга (табл. 3) [5].

ОЦЕНКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

В ходе разработки и применения экспериментальной модели эпилепсии актуальным является вопрос о способе оценки силы эпилептических приступов в ходе нейроповеденческого тестирования лабораторных животных. Первой и наиболее широко применяемой стала шкала, предложенная R.J. Racine (1972) [23], которая включает следующие стадии эпилептогенеза, коррелирующие с изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (табл. 4).

Шкала R.J. Racine, в которой представлен количественно измеримый способ оценки силы индуцированных у животных эпилептических приступов, позволила изучить эпилепсию на ранее недоступном уровне (с использованием животных моделей) и стала основой для всех шкал, разработанных в дальнейшем. Поскольку данная шкала изначально разрабатывалась для оценки силы эпилептического приступа, вызванного электрическим раздражением амигдалы, были получены результаты, говорящие об отсутствии классических

Таблица 3
Table 3

Сравнительная характеристика основных химических моделей хронической эпилепсии Comparative characteristics of the main chemical models of chronic epilepsy				
Модель Model	Вещество Substance	Механизм Mechanism	Тип эпилептических приступов Seizure type	Преимущества и недостатки модели Advantages and disadvantages of the model
Коразоловая/ Пентилентетразоловая модель Corazole/ Pentylentetrazole model	Пентилентетразол Pentylentetrazole	1. Вызывает изменения в ГАМК-ергической и глутамат-ергической системах, а также в системе антиоксидантной защиты: – подавляет работу ГАМКА-рецепторного комплекса через взаимодействие с пикротоксиновым сайтом, ослабляя работу рецепторов и вызывая закрытие хлорных каналов; – уменьшение чувствительности ГАМК_A-рецепторов; – изменение плотности и чувствительности некоторых подтипов глутаматных рецепторов; – увеличение содержания глутамата. 2. Действует на бензодиазепиновые рецепторы. Изменение экспрессии NMDA-рецепторов и (или) изменение их субъединичного состава; усиление экспрессии генов субъединиц GluN1 и GluN2A. 3. Уменьшение величины долговременной потенциации в синапсах; увеличение экспрессии мРНК GluN2B субъединицы 1. Causes changes in the GABA-ergic and glutamatergic systems, as well as in the antioxidant defense system: – inhibits the functioning of the GABAA receptor complex through interaction with the picrotoxin site, suppressing the activity of receptors and causing closure of chloride channels; – decrease in the sensitivity of GABAA receptors; – changes in the density and sensitivity of some subtypes of glutamate receptors; – increase in the content of glutamate. 2. Impacts on benzodiazepine receptors. Changes in the expression of NMDA receptors and (or) changes in their subunit composition; increased gene expression of the GluN1 and GluN2A subunits. 3. Decrease in the long-term potentiation in synapses; increased GluN2B mRNA expression	Хроническая эпилепсия / генерализованные типы приступов Chronic epilepsy / generalized seizures	Возможность создания различных животных моделей эпилепсии (эпилептический статус, хроническая эпилепсия, острые приступы), минимальная летальность животных / Плохо изучен механизм развития эпилептогенеза The possibility of creating various animal models of epilepsy (status epilepticus, chronic epilepsy, acute attacks), minimal animal mortality / The mechanism of development of epileptogenesis is poorly studied

Пилокарпиновая модель Pilocarpine model	Пилокарпин Pilocarpine	Агонист мускариновых рецепторов Muscarinic receptor antagonist	Эпилептический статус Status epilepticus	Моделирование височной эпилепсии; высокая биодоступность препарата; большая вероятность развития эпилептического статуса / Уровень летальности более 50% Modeling of temporal lobe epilepsy; high bioavailability of the drug; high probability of developing status epilepticus / Mortality rate over 50%
Литий-пилокарпиновая модель Lithium-pilocarpine model	Пилокарпин + Литий Pilocarpine + lithium	Литий: – потенцирует действие пилокарпина; – обладает нейропротективным эффектом Lithium: – potentiates the effect of pilocarpine; – has a neuroprotective effect	Эпилептический статус / хроническая эпилепсия Status epilepticus / chronic epilepsy	Моделирование височной эпилепсии; высокая биодоступность препарата; большая вероятность развития эпилептического статуса/Уровень летальности более 50% Modeling of temporal lobe epilepsy; high bioavailability of the drug; high probability of developing status epilepticus / Mortality rate over 50%
Каинатная модель Kainate model	Каиновая кислота Kainic acid	Потенцирует ионотропные глутаматные рецепторы КА (GluK) гиппокампа Potentiates ionotropic glutamate receptors KA (GluK) of the hippocampus	Лимбический эпилептический статус Limbic status epilepticus Хроническая Эпилепсия Chronic epilepsy	Более селективная модель, менее характерны экстраемпоральные осложнения, чем при пилокарпиновой модели/Малое количество животных с эпилептическими изменениями. A more selective model, extra-temporal complications are less characteristic than with the pilocarpine model / A small number of animals with epileptic changes. Меньшая летальность животных (15%) Lower mortality in animals (15%)

первой и второй стадий при электростимуляции гиппокампа [24]. Из-за того, что R.J. Racine использовал крыс в качестве экспериментальных животных, возникли проблемы при применении предложенной им шкалы в моделях эпилепсии, использующих другие виды животных. В связи с этим предложена шкала W.J. Loskota, разработанная для применения в моделях с использованием песчанок и включающая шесть стадий эпилептического приступа (см. табл. 4) [25].

Больше вопросов возникает при использовании шкалы R.J. Racine при оценке эпилептиче-

ских приступов в моделях эпилептогенеза, не связанных с электростимуляцией структур лимбической системы. Так, эта классическая шкала была отвергнута при изучении аудиогенных вторично генерализованных эпилептических приступов. Вместо нее была предложена шкала, включающая девять стадий [26]. Кроме того, была разработана модель кластерного анализа для оценки аудиогенных эпилептических приступов, учитывающая вероятностные отношения между их различными поведенческими проявлениями (см. табл. 4) [27].

Таблица 4
Table 4

Шкалы оценки эпилептических приступов на животных моделях Scales for assessing epileptic seizures in animal models			
Шкала Scale	Оценка Assessment		Автор Author
	Стадия Stage	Описание Description	
R.J. Racine	0	Отсутствие изменений в поведении No changes in behavior	R.J. Racine, V. Okujava, S. Chipashvili, 1972
	1	Животное неподвижно, непроизвольные движения мордочки и рта The animal is motionless, involuntary movements of the snout and mouth	
	2	Кивание головой Head nodding	
	3	Клонус передних конечностей, «лордотическая поза» – выгибание спины Clonus of the forelimbs, «lordotic posture» – back arching	
	4	Клонус передних конечностей с их разведением и падениями Clonus of the forelimbs with their spreading and falls	
	5	Генерализованная тонико-клоническая активность с потерей постурального тонуса, спонтанные прыжки. Часто заканчивается смертью животного Generalized tonic-clonic activity with loss of postural tone, spontaneous jumps. Often ends with death of the animal.	
W.J. Loskota	0	Отсутствие изменений в поведении No changes in behavior	W.J. Loskota, P. Lomax, 1974
	1	Животное движется, подергивания усов и ушей The animal moves, with twitches of the whiskers and ears	
	2	Неподвижность животного, подергивания усов и ушей The animal is motionless, with twitches of the whiskers and ears	
	3	Неподвижность животного с миоклоническими подергиваниями The animal is motionless, with myoclonic twitches	
	4	Тонико-клонические приступы (включающие тонико-клонические приступы в положении на боку и(или) спонтанные прыжки) Tonic-clonic seizures (including tonic-clonic seizures when lying on the side and(or) spontaneous jumps)	
	5	Тонико-клонические приступы (включающие тонико-клонические приступы с подергиванием усов и ушей, разведением конечностей и падением на спину, приступы в положении на боку, животе) Tonic-clonic seizures (including tonic-clonic seizures with twitches of the whiskers and ears, spreading of limbs and falling on the back, seizures when lying on the side and stomach)	
	6	Приступ, заканчивающийся смертью животного Seizure ending up with death of the animal	

Окончание табл. 4
End of table 4

Шкала Scale	Оценка Assessment		Автор Author
	Стадия Stage	Описание Description	
R.J. Racine (модификация) J. Racine (модификация)	0	Нормальное поведение без отклонений Normal behavior without deviations	Lüttjohann, P.F. Fabene, van G. Luijtelarvan, 2009
	1	Внезапное прекращение движения, лежа на животе Sudden cessation of motion when lying on the stomach	
	2	Кивки головы, миоклонус лица, передних или задних конечностей. Head nodding, myoclonus of the stout, forelimbs or hindlimbs	
	3	Миоклонический приступ всего тела, миклонические рывки, твердо приподнятый хвост Myoclonic seizure of the entire body, myoclonic jerks, high and stiff tail	
	4	Вытягивание, тонический припадок, падение набок Stretching, tonic seizure, falling on the side	
	5	Тонико-клонические приступы, падение на бок, спонтанные рывки и прыжки Tonic-clonic seizures, falling on the side, spontaneous jerks and jumps	
	6	Смерть животного Death of the animal	
W. Fischer	0	Отсутствие изменений в поведении No changes in behavior	W. Fischer, H. Kittner, 1998
	0,5	Слабое подергивание головы Weak twitches of the head	
	1	Подергивания ушей и мордочки Twitches of the ears and snout	
	1,5	Умеренные клонические подергивания передних конечностей Moderate clonic twitches of the forelimbs	
	2	Миоклонические подергивания тела, клонические движения передних конечностей без разведения Myoclonic twitches of the body, clonic movements of the forelimbs without spreading	
	2,5	Умеренные клонические подергивания передних конечностей, их неполное разведение Moderate clonic twitches of the forelimbs, their incomplete spreading	
	3	Тяжелые билатеральные клонические приступы (более 10 с) с их полным разведением (поза кенгуру) Severe bilateral clonic seizures (more than 10 sec) with complete spreading of the limbs (kangaroo posture)	
	3,5	Разведение конечностей и падение в дополнение к билатеральному клонусу передних конечностей Spreading of the limbs and falling in addition to bilateral clonus of the forelimbs	
	4	Генерализованные клонические приступы с разведением конечностей, падением, эпизодическими прыжками Generalized clonic seizures with limb spreading, falling and episodic jumps	
	4,5	Генерализованные тонико-клонические приступы с потерей лабиринтного рефлекса (тоническое разгибание передних конечностей) Generalized tonic-clonic seizures with loss of tonic labyrinthine reflex (tonic unbending of the forelimbs)	
	5	Генерализованные тонико-клонические приступы и эпилептический статус (более 2 мин) Generalized tonic-clonic seizures and status epilepticus (more than 2 min)	

При изучении корреляции результатов определения стадии приступа по шкале R.J. Racine с данными электроэнцефалограммы в модели пилокарпин-индуцированного эпилептического статуса показана крайне слабая связь, особенно после провокации у животных эпилептического статуса [28].

Отдельно стоит обратить внимание на животную модель эпилепсии с использованием ГАМК-антагониста ПТЗ, которая совместно с использованием электрошоковой модели является одной из наиболее часто применяемых при оценке эффективности ПЭП [29]. Показано, что классическая шкала R.J. Racine не способна достоверно отражать поведенческие проявления эпилептического приступа, индуцированного при использовании ПТЗ модели эпилепсии. В связи с этим была предложена модификация шкалы R.J. Racine, включающая шесть стадий (см. табл. 4) [17, 30].

Для оценки силы эпилептического приступа в моделях на крысах с ПТЗ-индуцированным эпилептогенезом также используется шкала W. Fischer, включающая пять основных стадий и подстадий, при учете которых число категорий в шкале увеличивается до 11, что дает ей большую чувствительность, но меньшую специфичность (см. табл. 4) [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее востребованными в фундаментальной эпилептологии являются химические модели эпилепсии как менее трудоемкие и менее затратные. Представленные способы моделирования эпилепсии на мышах используются для формирования хронической эпилепсии и эпилептического статуса. Каждый метод специфичен для определенного типа исследования. С помощью коразоловой модели можно исследовать генерализованные типы приступов, пилокарпиновая модель наиболее удобна при исследовании височной эпилепсии, каинатная модель индуцирует лимбический эпилептический статус.

К сожалению, в настоящее время нет высокоспецифичной шкалы для оценки эпилептических приступов у животных. Главным преимуществом классической шкалы R.J. Racine является ее широкое применение, позволяющее с легкостью сопоставлять результаты измерения силы эпилептического приступа, полученные в разных исследованиях. Однако обратной стороной является тот факт, что при существующем разнообразии экспериментальных моделей эпилепсии, классическая шкала R.J. Racine часто не способна

достоверно отразить силу эпилептического приступа у лабораторного животного, что ставит под вопрос и возможность сопоставления результатов, полученных с использованием разных моделей и протоколов. Оптимальным является поиск и использование шкал, которые доказали свою способность достоверно отражать силу индуцированных химическими триггерами эпилептических приступов в каждой конкретной модели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
2. Hamada N.M., Ashour R.H., Shalaby A.A., El-Beltagi H.M. Calcitonin potentiates the anticonvulsant and antinociceptive effects of valproic pentylenetetrazole-kindled mice. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818: 351–355. DOI: 10.1016/ejphar.2017.11.003.
3. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народов А.А., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 207–216. [Narodova E.A., Shnayder N.A., Prokopenko S.V., Narodova V.V., Narodov A.A., Dmitrenko D.V. Epidemiology of drug resistant epilepsy in adults. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (3): 207–216 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-207-216.
4. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Ивашченко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., Шнайдер Н.А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1 (103): 17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V., Ivashchenko D.V., Sosina K.A., Drovkov A.P., Shnayder N.A. Biological markers of the efficacy and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; 1 (103): 17–25 (in Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25.
5. Калинина Д.С., Ганина О.Р., Вольнова А.Б., Журавин И.А. Патологические состояния мозга: использование животных моделей для исследования эпилепсии. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014; 9 (1): 127–129. [Kaliniina D.S., Ganina O.R., Volnova A.B., Zhuravin I.A. Brain pathology conditions: research of epilepsy in animal models. *Health – the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*. 2014; 9 (1): 127–129 (in Russ.)].
6. Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудза М.М. Негенетические экспериментальные модели эпилепсии *in vivo* и стимуляция блуждающего нерва. *Онкология. Трансляционная медицина*. 2018; 5 (3): 36–44. [Malyshov S.M., Alekseeva T.M., Khachatryan V.A., Galagudza M.M. Non-genetic *in vivo* experimental models of epilepsy and vagus nerve stimulation.

- Translational Medicine*. 2018; 5 (3): 36–44 (in Russ.)). DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-36-44.
7. Кашапов Ф.Ф. Модели эпилептиформной активности *in vivo*. *Apriori*. 2018; 1: 6. [Kashapov F.F. Models of epileptiform activity *in vivo*. *Apriori*. 2018; 1: 6 (in Russ.)].
 8. Kumar A., Sharma N., Bhardwaj M., Singh S. A review on chemical induced kindling models of epilepsy. *Journal of Veterinary Medicine and Research*. 2016; 3 (3): 1050.
 9. Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience*. 2012; Chapter 9: Unit 9.37. DOI: 10.1002/0471142301.ns0937s58.
 10. ErgülErkeç Ö., Arıhan O. Pentylenetetrazole kindling epilepsy model. *Journal of the Turkish Chapter of ILAE*. 2015; 21 (1): 6–12. DOI: 10.5505/epilepsi.2015.08108.
 11. Akdogan I., Yonguc N.G. Experimental epilepsy models and morphologic alterations of experimental epilepsy models in brain and hippocampus. In: *Underlying Mechanisms of Epilepsy*. 2011; 269–282. DOI: 10.5772/19928.
 12. Постникова Т.Ю., Зубарева О.Е., Коваленко А.А., Ким К.Х., Магазаник А.Г., Зайцев А.В. Эпилептический статус вызывает нарушения синаптической пластичности в гиппокампе крыс, сопровождающиеся изменением уровня экспрессии NMDA-рецепторов. *Биохимия*. 2017; 82 (3): 418–428. [Postnikova T.Y., Zubareva O.E., Kovalenko A.A., Kim K.K., Magazanik L.G., Zaitsev A.V. Status epilepticus impairs synaptic plasticity in rat hippocampus and is followed by changes in expression of NMDA receptors. *Biochemistry*. 2017; 82 (3): 418–428 (in Russ.)].
 13. Bartlett T.E., Bannister N.J., Collett V.J., Dargan S.L., Massey P.V., Bortolotto Z.A., Fitzjohn S.M., Bashir Z.I., Collingridge G.L., Lodge D. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in LTP and LTD in the CA1 region of two-week old rat hippocampus. *Neuropharmacology*. 2007; 52 (1): 60–70. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.07.013.
 14. Klioueva I.A., van Luijtelaa E.L., Chepurnova N.E., Chepurnov S.A. PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain. *Physiol. Behav.* 2001; 72 (3): 421–426. DOI: 10.1016/s0031-9384(00)00425-x.
 15. Löscher W., Hönack D., Fassbender C.P. et al. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. III. Pentylenetetrazole seizure models. *Epilepsy Res.* 1991; 8 (3): 171–189. DOI: 10.1016/0920-1211(91)90062-k.
 16. Chaisewikul R., Baillie N., Marson A.G. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (4). DOI: 10.1002/14651858.CD002750.
 17. Shimada T., Yamagata K. Pentylenetetrazole-induced kindling mouse model. *J. Visualized Experiments*. 2018; 136: e56573. DOI: 10.3791/56573 (2018).
 18. Müller C.J., Bankstahl M., Gröticke I., Löscher W. Pilocarpine vs. lithium-pilocarpine for induction of status epilepticus in mice: development of spontaneous seizures, behavioral alterations and neuronal damage. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 619 (1–3): 15–24. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.07.020.
 19. Hong N., Choi Y.S., Kim S.Y., Kim H.J. Neuroprotective effect of lithium after pilocarpine-induced status epilepticus in mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 21 (1): 125–131. DOI: 10.4196/kjpp.2017.21.1.125.
 20. Ковалёв И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017; 80 (6): 13–18. [Kovalev I.G., Voronina T.A., Litvinova S.A., Zhmurenko L.A., Mokrov G.V. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, levetiracetam, and piracetam. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017; 80 (6): 13–18 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-13-18.
 21. Furtado M.A., Braga G.K., Oliveira J.A., Del Vecchio F., Garcia-Cairasco N. Behavioral, morphologic, and electroencephalographic evaluation of seizures induced by intrahippocampal microinjection of pilocarpine. *Epilepsia*. 2002; 43 (5): 37–39. DOI: 10.1046/j.1528-1157.43.s.5.41.x.
 22. Lévesque M., Avoli M., Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. *J. Neurosci. Methods*. 2016; 260: 45–52. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.03.009.
 23. Hellier J.L., Patrylo P.R., Buckmaster P.S., Dudek F.E. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 31 (1): 73–84. DOI: 10.1016/s0920-1211(98)00017-5.
 24. Leite J.P., Garcia-Cairasco N., Cavalheiro E.A. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Res.* 2002; 50 (1–2): 93–103. DOI: 10.1016/s0920-1211(02)00072-4.
 25. Racine R., Okujava V., Chipashvili S. Modification of seizure activity by electrical stimulation. III. Mechanisms. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32 (3): 295–299. DOI: 10.1016/0013-4694(72)90178-2.
 26. McIntyre D.C., Poulter M.O., Gilby K. Kindling: Some old and some new. *Epilepsy Res.* 2002; 50 (1–2): 79–92. DOI: 10.1016/s0920-1211(02)00071-2.
 27. Loskota W.J., Lomax P., Rich S.T. The gerbil as a model for the study of the epilepsies. Seizure patterns and ontogenesis. *Epilepsia*. 1974; 15 (1): 109–119. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1974.tb04000.x.
 28. Jobe P.C., Picchioni A.L., Chin A. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 184 (1): 1–10.
 29. Garcia-Cairasco N., Doretto M.C., Prado P., Jorge B.P.D., Terra V.C., Oliveira J.A. New insights into behavioral evaluation of audiogenic seizures. A comparison of two ethological methods. *Behav. Brain Res.* 1992; 48 (1): 49–56. DOI: 10.1016/s0166-4328(05)80138-x.

30. Phelan K.D., Shwe U.T., Williams D.K., Greenfield L.J., Zheng F. Pilocarpine-induced status epilepticus in mice: a comparison of spectral analysis of electroencephalogram and behavioral grading using the Racine scale. *Epilepsy Res.* 2015; 117: 90–96. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.008.
31. Löscher W., Schmidt D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res.* 1988; 2 (3): 145–181. DOI: 10.1016/0920-1211(88)90054-x.
32. Lüttjohann A., Fabene P.F., van Luijcklaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiol. Behav.* 2009; 98 (5): 579–586. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.09.005.
33. Fischer W., Kittner H. Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J. Neural. Transm.* 1998; 105 (10–12): 1129–1142. DOI: 10.1007/s007020050117.

Сведения об авторах

Егорова Екатерина Вячеславовна, аспирант, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, Институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0001-7248-4946.

Дмитренко Диана Викторовна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, Институт последипломного образования; руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0003-4639-6365.

Усольцева Анна Александровна, студент, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0002-9678-6719.

Иптышев Александр Максимович, студент, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID iD 0000-0002-6025-7938.

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМНЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, науч. руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМНЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) Егорова Екатерина Вячеславовна, e-mail: Volka-katya@mail.ru.

Authors information

Egorova Ekaterina V., Post-Graduate student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Post-Graduate Education, Voyno-Yasenetsky KrasSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7248-4946.

Dmitrenko Diana V., DM, Assistant Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Post-Graduate Education, Voyno-Yasenetsky KrasSMU, Director of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research of the University Clinic, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4639-6365.

Usoltceva Anna A., Student, Voyno-Yasenetsky KrasSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9678-6719.

Iptyshev Alexander M., Student, Voyno-Yasenetsky KrasSMU, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6025-7938.

Shnayder Natalia A., DM, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

Nasyrova Regina F., DM, Principle Researcher, Scientific Supervisor, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) Egorova Ekaterina V., e-mail: Volka-katya@mail.ru.

Received 01.02.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 01.02.2019

Подписана в печать 12.09.2019

УДК 616.895.8-098-07-08:577.12

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>

Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии

Меднова И.А.¹, Серебров В.Ю.^{2,3}, Байков А.Н.², Бохан Н.А.^{1,2}, Иванова С.А.^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

Введение. Шизофрения относится к социально значимым психическим заболеваниям с недостаточно изученной этиологией и патогенезом. Целый ряд гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовую, глутаматную, кинуреновую и серотониновую) объединяет то, что предшественниками или промежуточными продуктами обмена этих метаболитов являются аминокислоты. Аминокислоты и их метаболиты играют важную роль в качестве основных субстратов и регуляторов во многих метаболических путях.

Цель — анализ литературных данных об исследованиях аминокислот и ацилкарнитинов у больных шизофренией.

Методы. Литературный поиск был проведен с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных на английском языке по данной тематике в период с 1977 по апрель 2019 г. Были применены комбинации следующих ключевых слов для поиска: «шизофрения», «антипсихотики» и «аминокислоты», «ацилкарнитины», «метаболомика».

Результаты. В обзоре обобщены данные о содержании аминокислот и ацилкарнитинов в периферической крови больных шизофренией и их динамика в процессе фармакотерапии антипсихотическими препаратами. Рассмотрены потенциальные возможности определения аминокислот в качестве биомаркеров терапевтического ответа и побочных эффектов, а также их применение в комплексной терапии больных шизофренией.

Заключение. Дальнейшее исследование спектра аминокислот и их метаболитов с помощью современных масс-спектрометрических методов метаболомного анализа может привести к открытию новых терапевтических мишеней и стратегий; позволит оценить их роль в патофизиологии шизофрении, выявить механизмы, обеспечивающие как развитие антипсихотического эффекта нейролептиков, так и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотиков, в частности метаболического синдрома.

Ключевые слова: аминокислоты, ацилкарнитины, шизофрения, метаболомика, потенциальный маркер, антипсихотическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Меднова Ирина Андреевна, e-mail: irinka145@yandex.ru.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клиничко-конституциональные факторы и молекулярные маркеры».

Для цитирования: Меднова И.А., Серебров В.Ю., Байков А.Н., Бохан Н.А., Иванова С.А. Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 197–208. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>.

УДК 616.895.8-098-07-08:577.12

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>

Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy

Mednova I.A.¹, Serebrov V.Yu.^{2,3}, Baikov A.N.², Bohan N.A.^{1,2}, Ivanova S.A.^{1,2,3}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences*

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² *Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)*

30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Schizophrenia is a socially significant mental illness with insufficiently studied etiology and pathogenesis. A number of hypotheses of schizophrenia pathogenesis (dopamine, glutamate, kinurenin and serotonin hypotheses) bring together the fact that amino acids are precursors or intermediate metabolic products of these metabolites. Amino acids and their metabolites play an important role as significant substrates and regulators in many metabolic pathways.

The aim of this review is to analyze the literature data on the studies of amino acids and acylcarnitines in patients with schizophrenia.

Methods. A literature search was conducted using PubMed databases for articles published in English and covering the period from the first articles on this topic, dated 1977 to April 2019. Combinations of the following keywords were used to search for “schizophrenia”, “antipsychotics” and “amino acids”, “acylcarnitines”, “metabolomics”.

Results. The review summarizes the data on the content of amino acids and acylcarnitines in the peripheral blood of schizophrenia patients and their dynamics in the course of pharmacotherapy with antipsychotic drugs. The potential of determining amino acids as biomarkers of therapeutic response and side effects, as well as their use in the treatment of patients with schizophrenia, are considered.

Conclusion. Further investigation of the spectrum of amino acids and their metabolites with the using of mass spectrometric methods of metabolic analysis can lead to the discovery of new therapeutic targets and strategies, assess their role in the pathophysiology of schizophrenia, identify mechanisms that ensure the development of antipsychotic antipsychotics, and drug-induced side effects antipsychotics, in particular, metabolic syndrome.

Key words: amino acids, acylcarnitines, schizophrenia, antipsychotics, metabolomics, potential marker.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 18-15-00011 “Schizophrenia combined with metabolic syndrome: clinical and constitutional factors and molecular markers.”

For citation: Mednova I.A., Serebrov V.Yu., Baikov A.N., Bohan N.A., Ivanova S.A. Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 197–208. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным зарубежным направлениям исследований, применение omic's-технологий в психиатрии и неврологии позволит совершить прорыв в понимании нейробиологии психических и нейродегенеративных расстройств. Данные технологии обладают большим потенциалом для продвижения понимания биохимических и молекулярных основ этих расстройств и могут, в свою очередь, развивать и совершенствовать диагностические и терапевтические технологии [1–4].

Шизофрения относится к социально значимым психическим заболеваниям с недостаточно изученной этиологией и патогенезом [5]. Целый ряд гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовую, глутаматную, кинуреновую и серотониновую) объединяет то, что предшественниками или промежуточными продуктами обмена этих метаболитов являются аминокислоты. Аминокислоты и их метаболиты играют важную роль в качестве основных субстратов и регуляторов во многих метаболических путях [6]. Первые исследования уровня отдельных аминокислот в периферической крови и спинномозговой жидкости при шизофрении датированы 1980-ми гг., интенсивно продолжаются в настоящее время и получили новое развитие с широким внедрением современных масс-спектрометрических метаболомных методов [7–10].

Целью настоящего обзора является анализ литературных данных об исследованиях аминокислот и ацилкарнитинов у больных шизофренией.

Литературный поиск был проведен с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных на английском языке или других языках, но имеющих резюме на английском языке. Глубина поиска охватывает период с первых статей по данной тематике, датированных 1977 г., по апрель 2019 г. Такой поиск позволяет оценить интерес к роли аминокислот в патогенезе шизофрении как в историческом аспекте, так и актуальность, и научную новизну на современном этапе развития медицинской науки. Были применены следующие ключевые слова и их комбинации для поиска: «шизофрения», «антипсихотики» и «аминокислоты», «ацилкарнитины», «метаболомика».

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АМИНОКИСЛОТ И АЦИЛКАРНИТИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ

Наиболее изученной аминокислотой и ее роли в патогенезе шизофрении является глутамат, что связано с развитием глутаматергической гипотезой шизофрении. Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы, действующим на разные типы рецепторов, среди которых выделяют N-метил-D-аспартатные (NMDA) глутаматные рецепторы, каинатные-глутаматные рецепторы и метаботропные глутаматные рецепторы. Глутамат играет критическую роль в синаптическом поддержании и пластичности, а также участвует в обучении и формировании памяти [11]. В ряде проведенных независимых исследованиях было показано повышение уровня сывороточного глутамата у пациентов с шизофренией [8, 9, 12–16] и его корреляция с давностью заболевания [17, 18]. В одном из последних исследований было продемонстрировано, что уровень глутамата был повышен как у пациентов с первым эпизодом шизофрении, так и у здоровых лиц из группы с высоким уровнем риска развития шизофрении [9]. В исследовании М. Orešić и соавт. (2011) было показано, что содержание глутамата в сыворотке при различных психозах (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и неаффективный психоз) повышено во всех случаях психозов по сравнению со здоровыми добровольцами, что позволило авторам высказать предположение об общности метаболических аномалий, связанные с глутаматом при психотических расстройствах [13]. В связи с последними тенденциями в зарубежной литературе поиска периферических маркеров заболеваний стоит вопрос о возможной корреляции концентраций метаболитов в мозге и на периферии. По мнению ряда исследователей, зависимость концентраций глутамата между головным мозгом и кровью является слабой из-за ограниченного и строго контролируемого прохождения глутамата через гематоэнцефалический барьер [19]; уровень сывороточного глутамата не коррелирует с уровнем глутамата в головном мозге, измеренным с использованием ядерной

магнитно-резонансной спектроскопии [20]. В то же время изменение уровня глутамата в сыворотке может иметь неврологическое значение, так как оно тесно связано с метаболизмом γ -аминомасляной кислоты, главного тормозного нейромедиатора, кроме того, может указывать на недостаточное энергоснабжение головного мозга при шизофрении, поскольку глутамат мобилизуется в качестве альтернативного топлива в глюкозу при недостаточном поступлении последней в головной мозг [14]. Более ранние исследования демонстрировали корреляцию между уровнем следующих аминокислот в плазме и спинномозговой жидкости здоровых добровольцев: глутамат, глутамин, треонин, серин, глицин, метионин, лейцин, тирозин, фенилаланин, орнитин, лизин, гистидин, аргинин [21]. Исследования G. Alfredsson подтверждают положительную корреляцию между уровнем глутамата в спинномозговой жидкости и сывороткой [22]. Данные относительно содержания остальных аминокислот в сыворотке крови больных шизофренией противоречивы. В работе L. Bjerkenstedt с соавт. (1985) отмечались значительно более высокие концентрации в плазме таурина, метионина, валина, изолейцина, лейцина, фенилаланина и лизина у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой обследуемых. Получившиеся данные были интерпретированы изменением сродства L-транспортной системы для нейтральных аминокислот или снижением ее общей транспортной способности при шизофрении. Повышенные уровни концентрации конкурирующих аминокислот в плазме могут ограничивать поглощение мозга тирозином, что приводит к компенсаторному увеличению чувствительности дофаминовых рецепторов [23]. T. Fukushima с соавт. (2014) объясняют изменение метаболитного состава сыворотки пациентов с шизофренией окислительным стрессом, который может быть вовлечен в патогенез данного заболевания. Авторы обнаружили, что уровни γ -глутамилцистеина, линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, D-серина, 3-гидроксibuтирата, глутатиона, 5-гидрокситриптамина, треонина и тирозина были значительно ниже, тогда как уровни D-лактата, триптофана, кинуренина и глутамата были значительно выше у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [17]. При исследовании уровня L-аргинина у пациентов с первым эпизодом шизофрении не обнаружено статистически значимых отличий по этому метаболиту между группой больных и здоровых людей [24]. При исследовании уровня глицина, серина и соотношения глицин/серин у больных

шизофренией, не получавших антипсихотическую терапию, выявлено, что уровни глицина и соотношение глицин/серин снижены у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой. Уровень серина был увеличен у пациентов с шизофренией, тогда как при лечении антипсихотиками различий не найдено [25]. Плазменный уровень D-серина и соотношение D-серина к суммарному серину были значительно ниже у лиц с шизофренией по сравнению со здоровыми донорами, причем уровни D-серина отрицательно коррелировали с негативными симптомами шизофрении [26]. В более ранних исследованиях показано, что помимо снижения уровня D-серина и соотношения D-серина к суммарному серину наблюдается повышение общего (D- и L-) серина и L-серина у пациентов с шизофренией [27]. При анализе корреляций с позитивными и негативными симптомами шизофрении были подтверждены отрицательные корреляции уровня серина и негативных синдромов шизофрении и выявлены корреляции также между уровнем глицина и негативными и позитивными синдромами по шкале PANSS [28]. На основании редуцирования симптомов шизофрении после введения D-серина, I. Bendikov с соавт. (2007) высказали предположение о снижении уровня эндогенного D-серина вследствие снижения его синтеза или повышении деградации в головном мозге. Они показали снижение уровня D-серина и соотношение D-серина к L-серину в спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией [29]. Снижение уровня D-серина в спинномозговой жидкости у мужчин с первым эпизодом шизофрении подтверждают и другие исследования [30]. Помимо этого, обнаруживаются значительно более высокие уровни аланина, глицина, лейцина и фенилаланина в спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией по сравнению с здоровыми людьми [31]. Положение, что нарушенный метаболизм D-серина может являться предиктором шизофрении, нашло подтверждение и в последних статьях [32, 33]. S. Saleem с соавт. (2017) сообщают о повышенной концентрации глицина, серина, глутамата, гомоцистеина и аргинина в крови пациентов с шизофренией [34]. В работе по измерению активности фосфосерин фосфатазы (PSP), фермента, ограничивающего скорость синтеза L-серина, в периферических мононуклеарных клетках крови больных шизофренией, показано, что концентрация L-серина в плазме крови была статистически значимо выше только у пациентов-мужчин [35]. В исследовании Y. He (2012) уже четыре аминокислоты – аргинин, глутамин, гистидин и орнитин – были предложе-

ны как кандидаты в биомаркеры шизофрении [36]. В 2013 г. было проведено масштабное исследование с участием более 100 пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев для поиска потенциальных биологических маркеров данного заболевания и разработки диагностической тест-системы [14]. С помощью метаболомного профилирования сыворотки крови было показано увеличение содержания глутамата, аспартата, оксипролина, серина, фенилаланина, глицериновой, тетрадекановой, гексадекановой, олеиновой, октадекановой, β -оксимасляной, пировиноградной, линоленовой, эйкозеновой кислот и снижение содержания цистина в сыворотке крови больных. При метаболомном анализе мочи были обнаружены статистически значимые увеличения цистина, валина, изолейцина, глутамата, субериновой, 3-гидроксисебариновой, 3-гидроксиадипиновой, 2-этил 3-гидроксипропионовой, 4-пентеновой и треониновой, β -оксимасляной кислот, а также снижение 2,3-гидроксипропионовой, глицериновой кислот. В пределах идентифицированных метаболитов была предложена диагностическая панель прогноза шизофрении, включающая пять метаболитов (глицериновую, эйкозеновую, β -оксимасляную, пировиноградные кислоты и цистин) [14].

В. Сао (2018) было показано повышение концентраций сывороточного цистеина, γ -аминомасляной кислоты, глутамин и саркозина и снижение аргинина, L-орнитина, треонина, таурина, триптофана, метилцистеина и кинуренина в группе больных шизофренией с коррективкой на пол, возраст и индекс массы тела по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов с первым эпизодом шизофрении в отличие от пациентов с рецидивирующей шизофренией зафиксировано снижение уровня аспартата и повышение уровня глутамин в сыворотке крови [37]. Представляют интерес проведенные в последнее время исследования в отношении связи повышения деградации триптофана с изменением целостности белого вещества мозга и уровнем глутамата белого вещества мозга у пациентов с шизофренией. Было выявлено снижение уровня триптофана и увеличение отношения кинуренин/триптофан у пациентов по сравнению с контролем. У больных шизофренией снижение уровня триптофана в плазме соответствовало более низкой структурной целостности белого вещества головного мозга. Как у пациентов, так и у здоровых людей соотношение кинуренин/триптофан обратно коррелировало с уровнем глутамата белого вещества головного мозга [38].

В последние годы появились единичные работы, в которых в качестве биомаркеров сложных заболеваний предлагают и ацилкарнитины – промежуточные продукты окисления жирных и органических кислот [39]. Ацилкарнитин принимает участие в производстве энергии путем β -окисления жирных кислот и детоксикации метаболитов путем образования и экскреции ацилкарнитиновых эфиров. Найдена связь повышения концентрации разветвленных аминокислот с ацилкарнитами, содержащими нечетное число атомов углерода [39]. В работе M.L. Liu et al. (2015) было показано, что при шизофрении изменения метаболитов в основном связаны с обменом ацилкарнитинов, липидным обменом и метаболизмом триптофана, что приводит к комбинации биомаркеров, включающих ацилкарнитин C10:1 и триптофан [40]. Анализ спектра 29 ацилкарнитинов в плазме крови 225 больных шизофренией и 175 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, показал значительно более высокие уровни C4–ОН (C3–DC) и C16:1, на фоне низких концентраций C3, C8, C10, C10:1, C10:2, C12, C14:1–ОН, C14:2 и C14:2–ОН у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [41].

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать заключение, что в целом в большинстве исследований выявляются более высокие концентрации глицина, серина, глутамата, гомоцистеина и аргинина в образцах крови больных шизофренией. В отношении уровня остальных аминокислот в литературе представлены противоречивые результаты.

АМИНОКИСЛОТЫ КАК МАРКЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА АНТИПСИХОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Следующим направлением исследований является изучение влияния антипсихотической терапии на аминокислотный спектр и возможность использования этих показателей для прогноза ответа на терапию. В исследованиях Т.У. Не с соавт. (2012) было выявлено пять аминокислот (аргинин, глутамин, гистидин, орнитин и метионин), значительно отличающиеся у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами, и проанализировано их содержание в зависимости от применения антипсихотической терапии. В результате были получены данные о более высоком содержании орнитина и сниженном содержании аргинина, глутамин и гистидина у пациентов с

шизофренией, не получающих антипсихотическую терапию по сравнению с группой здоровых лиц [36]. Аспарагин, цитруллин, фенилаланин и цистеин были выше, тогда как тирозин и триптофан были значительно ниже у пациентов, не получающих антипсихотическую терапию, чем у здоровых людей. Для пациентов, принимающих антипсихотики, был показан увеличенный уровень аспарагина по сравнению с пациентами без терапии, увеличение фенилаланина и снижение триптофана в отличие от контрольной группы добровольцев [42]. Было выявлено снижение содержания тирозина у пациентов с шизофренией, дебютирующей до 20 лет и не получающих терапию, а также снижено соотношение тирозин/фенилаланин по сравнению с пациентами с поздним дебютом шизофрении (после 20 лет) [43]. Исследование влияния атипичного нейролептика клозапина на содержание аминокислот в сыворотке крови выявило значительно более высокие уровни сывороточного аспартата, глутамата, изолейцина, гистидина и тирозина и значительно более низкие концентрации сывороточного аспарагина, триптофана и серина у пациентов с шизофренией, резистентных к лечению клозапином, по сравнению с контролем. Лечение клозапином в течение 12 нед значительно снижало уровень глутамата в сыворотке, но не приближалось к уровню здоровых добровольцев и не влияло на концентрации остальных аминокислот [44]. Однако А.Е. Evins и соавт. обнаружили, что лечение клозапином увеличивает уровень сывороточного аспартата, при этом клиническое улучшение отрицательно коррелирует с исходными концентрациями глицина [45]. Изменение содержания периферических аминокислот при лечении клозапином у пациентов с шизофренией, резистентных к терапии, было показано и в других исследованиях. Так, выявлено снижение плазменного D-серина и соотношения D-серин/L-серин и данное соотношение, а также уровень глицина и соотношение глицин/L-серин значительно увеличивались после терапии клозапином. Полученные результаты позволили сделать вывод, что эти аминокислоты и их соотношения могут быть маркерами терапевтической эффективности у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении [46]. При исследовании содержания глицина, серина, аланина и гомоцистеина у пациентов, получающих разную антипсихотическую терапию (типичные антипсихотики, клозапин, рисперидон/оланзапин), было выявлено, что пациенты имели более низкий уровень плазменного серина по сравнению с контролем, коррелирующий с количеством негативных симптомов шизофрении.

Соотношение серин/глицин также было снижено у больных, в то время как уровень гомоцистеина плазмы, наоборот, был значительно повышен. Несмотря на то, что не было найдено различий абсолютного уровня аминокислот в зависимости от типа антипсихотика, принимаемого пациентами, соотношение серин/глицин было значительно увеличено у пациентов, получавших клозапин, и практически было сравнимо с уровнем у здоровых лиц [47]. Монотерапия атипичным нейролептиком рисперидоном приводила к повышению уровня триптофана после 8 нед лечения и сывороточного фенилаланина, но еще больше снижала пониженные до начала терапии уровни аспартата и глицина [48]. Содержание ряда аминокислот возможно использовать для оценки прогноза ответа на терапию (респондеров и нон-респондеров). Пациенты без ответа на терапию демонстрировали более низкие исходные значения метионина по сравнению с пациентами с хорошим клиническим ответом и здоровыми добровольцами; соотношение триптофана к другим крупным нейтральным аминокислотам у пациентов, не отвечающих на терапию антипсихотиками, уменьшилось во время лечения по сравнению с пациентами с хорошим клиническим ответом [15]. Из широкого спектра исследуемых в работе В. Сао (2018) метаболитных биомаркеров шесть – олеоилкарнитин, линоилкарнитин, L-ацетилкарнитин, LysoPC, D-глутаминовая кислота и L-аргинин – были определены как наиболее устойчивые и предсказуемо изменяемые в процессе 8 нед лечения антипсихотическими препаратами [49].

Изменения в уровнях гомоцистеина были ассоциированы с полом и основными метаболическими параметрами (индекс массы тела, глюкоза, триглицериды и другие показатели) у больных шизофренией с первым эпизодом, получающих монотерапию атипичными нейролептиками (оланзапином или рисперидоном) [50].

В исследовании L. Leppik (2018) были продемонстрированы изменения содержания спектра аминокислот и биогенных аминов, ассоциированные одновременно с динамикой некоторых показателей метаболического синдрома, в частности с индексом массы тела (ИМТ), после проведения терапии антипсихотическими препаратами через 7 мес у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Была продемонстрирована положительная ассоциация ИМТ с изменениями пролина, аспартата, гистидина, α -аминоадипиновой кислоты, аланина, и кинурена под влиянием антипсихоти-

ческой терапии. Напротив, содержание таурина и спермина было отрицательно ассоциировано с повышением ИМТ в процессе фармакотерапии [51].

Таким образом, исследования роли аминокислот в развитии нежелательных тяжелых побочных эффектов антипсихотической терапии практически отсутствуют, за исключением исследований глутамата, в отношении которого является доказанным факт его участия в механизмах развития тардивной дискинезии [52]. В то же время в последние годы отмечается необходимость поиска потенциальных биомаркеров развития нежелательных эффектов для прогноза их возникновения, особенно метаболического синдрома, как выходящего на первый план по частоте его встречаемости и бремени медицинских, экономических и социальных последствий на фоне широкого применения атипичных антипсихотиков [49, 53].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ, АЦИЛКАРНИТИНОВ И ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИХ ОБМЕН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Выявляемые изменения в аминокислотном спектре создают предпосылки для развития новых перспективных терапевтических стратегий в плане применения в терапии психических расстройств аминокислот или препаратов, воздействующих на их метаболизм [54–60].

Первое экспериментальное использование глицина в доклинических моделях шизофрении было выполнено еще до того, как была продемонстрирована роль NMDA-рецепторов в опосредовании психомиметическими эффектами фенилциклидина и глицина. В 1980-х гг. Tothand Lajtha, во-первых, продемонстрировали, что заменимые аминокислоты пересекают гематоэнцефалический барьер при назначении в больших дозах, а во-вторых, из ряда аминокислот только глицин редуцирует поведенческие эффекты, вызванные фенилциклидином. Первое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, показывающее значительное снижение негативных симптомов шизофрении в ответ на прием глицина, опубликовано в 1994 г. [55]. Позже это было подтверждено в ряде независимых исследований [54, 56, 57]. При сравнении влияния глицина и циклосерина на негативные симптомы шизофрении выявлено, что потребление глицина дает более выраженный клинический ответ. Это предполагает, что полные агонисты, такие как гли-

цин и D-серин, могут быть более эффективными, чем частичные агонисты, такие как D-циклосерин [56], в то же время в других плацебо-контролируемых исследованиях не показано преимущества терапии глицином по сравнению с плацебо на негативные симптомы шизофрении [61].

Основываясь на положительных клинических результатах с глицином, была проведена серия исследований с альтернативным агонистом глицин-сайта, D-серином [62]. Первоначальное клиническое исследование включало 29 пациентов, лечившихся в течение 6 нед либо D-серином, либо плацебо. Значительное снижение негативных симптомов шизофрении было показано у пациентов, получавших D-серин [63]. Эти результаты впоследствии были воспроизведены в других работах [64–66]. Однако при исследовании действия низких доз D-серина не обнаружено существенной разницы между приемом препарата и плацебо [67]. Подобные результаты были также получены в исследовании с использованием D-аланина, агониста с более низкой аффинностью к глициновому сайту NMDA-рецептора [68].

Тем не менее большие дозы аминокислот, необходимые для клинического улучшения, делают их нецелесообразным для широкого терапевтического использования, что требует альтернативных подходов. Блокада глицин-транспортера типа 1 для ингибирования обратного захвата глицина и повышения концентрации синаптического глицина представляет собой эффективную стратегию для увеличения передачи рецепторов N-метил-D-аспартата. Для этой цели было проведено исследование препарата битопертина, ингибитора обратного захвата глицина, у пациентов с шизофренией с преобладающей негативной симптоматикой, резистентных к терапии антипсихотиками. В итоге лечение битопертином в течение 8 нед было ассоциировано со значительной редукцией негативных симптомов шизофрении. Таким образом, битопертин-опосредованное ингибирование обратного захвата глицина может представлять собой новый вариант лечения шизофрении с возможностью устранения негативных симптомов [69].

Ингибирование оксидазы D-аминокислот, фермента, который катаболизирует D-аминокислоты, например D-серин и D-аланин, может увеличить доступность агонистов глицинового сайта NMDA-рецептора [70]. Бензоат натрия является естественным ингибитором оксидазы D-аминокислот, одобренный FDA как безопасный пищевой консервант. В небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании бензоат натрия значительно улучшал позитивные, негативные и когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией, принимающих дополнительно антипсихотики. Хотя для подтверждения этих результатов необходимы более крупные исследования, оно открывает перспективы разработки новых препаратов на основе ингибирования оксидазы D-аминокислот [70].

Было проведено 12-недельное открытое неконтролируемое исследование, направленное на изучение эффективности ацетил-L-карнитина на клинические симптомы и когнитивное функционирование у 15 пациентов с шизофренией на фоне приема клозапина. Однако анализ данных девяти полностью завершивших исследование пациентов не показал существенных различий между разными методами лечения, что можно связать с крайне малым размером выборки [71].

Метаанализ, включающий 10 исследований, посвященных изучению влияния биологически активных добавок жирных кислот к стандартной антипсихотической терапии пациентов с шизофренией, показал положительные результаты с точки зрения улучшения психотических симптомов и (или) снижения экстрапирамидных побочных эффектов от антипсихотических препаратов [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать факт, что в последнее время неуклонно растет число работ, в которых современными протеомными и метаболомными методами анализа предпринимаются попытки определить биомаркеры психических и нейродегенеративных расстройств в сыворотке или плазме крови пациентов [73–75]. Большая часть литературных данных получена на небольших когортах пациентов, неоднозначность и противоречивость ряда исследований обусловлены различной длительностью заболевания, применяемой терапией, ведущей симптоматикой и другими факторами.

Как правило, малые молекулы и продукты метаболизма вовлечены в различные пути молекулярных превращений, что затрудняет использование отдельных субстанций применять в качестве потенциальных биомаркеров. В связи с чем перспективным является решение данной задачи путем одновременного определения метаболомного спектра ряда молекул, совокупные изменения которых уже могут служить потенциальными биомаркерами.

На основе анализа литературы нам представляется, что наиболее перспективными потенциальными биомаркерами являются аминокислотные и ацилкарнитиновые профили в совокупности, дальнейшее исследование которых может привести к открытию новых терапевтических мишеней и стратегий, а также позволит лучше понять патофизиологию шизофрении наряду с углублением знания механизмов, обеспечивающих как развитие терапевтического эффекта, так и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотиков, в частности метабололического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davalieva K., Maleva Kostovska I., Dwork A.J. Proteomics research in schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016; 10: 18. DOI: 10.3389/fncel.2016.00018.
2. Guest F.L., Guest P.C., Martins-de-Souza D. The emergence of point-of-care blood-based biomarker testing for psychiatric disorders: enabling personalized medicine. *Biomarkers in Medicine*. 2016; 10 (4): 431–443. DOI: 10.2217/bmm-2015-0055.
3. Li C., Wang A., Wang C., Ramamurthy J., Zhang E., Guadagno E., Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: a systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018; 177 (6): 580–588. DOI: 10.1002/ajmg.b.32662.
4. Pedrini M., Cao B., Nani J.V.S., Cerqueira R.O., Mansur R.B., Tasic L., Hayashi M.A.F., McIntyre R.S., Britzke E. Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2019; 93: 182–188. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.03.010.
5. Бойко А.С., Бохан Н.А. Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под. ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017: 146. [Boyko A.S., Bohan N.A. Buneva V.N., Vetlugina T.P., Zozulya S.A., Ivanova S.A., Klyushnik T.P., Kornetova E.G., Losenkov I.S., Oleychik I.V., Semke A.V., Smirnova L.P., Uzbekov M.G., Fedorenko O.Ju. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application edited by N.A. Bohan, S.A. Ivanova. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2017: 146 (in Russ.)].
6. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M., Muramatsu T., Andou A., Uo M., Kitazume M.T., Matsuoka K., Yajima T., Inoue N., Kanai T., Ogata H., Iwao Ya., Yamakado M., Sakai R., Ono N., Ando T., Suzuki M., Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e31131. DOI: 10.1371/journal.pone.0031131.

7. Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 1980; 20 (3): 379–382. DOI: 10.1016/0304-3940(80)90178-0.
8. Van de Kerkhof N.W., Fekkes D., van der Heijden F.M., Hoogendijk W.J., Stuber G., Egger J.I., Verhoeven W.M. Cycloid psychoses in the psychosis spectrum: evidence for biochemical differences with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12: 1927–1933. DOI: 10.2147/NDT.S101317.
9. Nagai T., Kirihara K., Tada M., Koshiyama D., Koike S., Suga M., Araki T., Hashimoto K., Kasai K. Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 2258. DOI: 10.1038/s41598-017-02267-1.
10. Steen N.E., Dieset I., Hope S., Vedal T.S.J., Smeland O.B., Matson W., Kaddurah-Daouk R., Agartz I., Melle I., Djurovic S., Jönsson E.G., Bogdanov M., Andreassen O.A. Metabolic dysfunctions in the kynurenine pathway, noradrenergic and purine metabolism in schizophrenia and bipolar disorders. *Psychological Medicine*. 2019; 1–12. DOI: 10.1017/S0033291719000400.
11. McDonald J.W., Johnston M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*. 1990; 15 (1): 41–70. DOI: 10.1016/0165-0173(90)90011-C.
12. Macciardi F., Lucca A., Catalano M., Marino C., Zanardi R., Smeraldi E. Amino acid patterns in schizophrenia: some new findings. *Psychiatry Research*. 1990; 32 (1): 63–70. DOI: 10.1016/0165-1781(90)90136-s.
13. Oresic M., Tang J., Seppanen-Laakso T., Mattila I., Saarni S.E., Saarni S.I., Lonnqvist J., Sysi-Aho M., Hyotylainen T., Perala J., Suvisaari J. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Medicine*. 2011; 3 (3): 19. DOI: 10.1186/gm233.
14. Yang J., Chen T., Sun L., Zhao Z., Qi X., Zho K., Cao Y., Wang X., Qiu Y., Su M., Zhao A., Wang P., Yang P., Wu J., Feng G., He L., Jia W., Wan C. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2013; 18 (1): 67–78. DOI: 10.1038/mp.2011.131.
15. Van der Heijden F.M.M.A., Fekkes D., Tuinier S., Sijben A.E.S., Kahn R.S., Verhoeven W.M.A. Amino acids in schizophrenia: evidence for lower tryptophan availability during treatment with atypical antipsychotics? *Journal of Neural Transmission*. 2005; 112 (4): 577–585. DOI: 10.1007/s00702-004-0200-5.
16. Madeira C., Alheira F.V., Calcia M.A., Silva T.C., Tannos F.M., Vargas-Lopes C., Fisher M., Goldenstein N., Brasil M.A., Vinogradov S., Ferreira S.T., Panizzutti R. Blood levels of glutamate and glutamine in recent onset and chronic schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 713. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00713.
17. Fukushima T., Iizuka H., Yokota A., Suzuki T., Ohno C., Kono Y., Nishikiori M., Seki A., Ichiba H., Watanabe Y., Hongo S., Utsunomiya M., Nakatani M., Sadamoto K., Yoshio T. Quantitative analyses of schizophrenia-associated metabolites in serum: serum D-lactate levels are negatively correlated with gamma-glutamylcysteine in medicated schizophrenia patients. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e101652. DOI: 10.1371/journal.pone.0101652.
18. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Y., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate concentration in the serum of patients with schizophrenia. *Procedia Chemistry*. 2014; 10: 80–85. DOI: 10.1016/j.proche.2014.10.015.
19. Smith Q.R. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *The Journal of Nutrition*. 2000; 130 (4): 1016–1022S. DOI: 10.1093/jn/130.4.1016S.
20. Shulman Y., Grant S., Seres P., Hanstock C., Baker G., Tibbo P. The relation between peripheral and central glutamate and glutamine in healthy male volunteers. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2006; 31 (6): 406–410.
21. McGale E.H.F., Pye I.F., Stonier C., Hutchinson E.C., Aber G.M. Studies of the inter-relationship between cerebrospinal fluid and plasma amino acid concentrations in normal individuals. *Journal of Neurochemistry*. 1977; 29 (2): 291–297. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb09621.x.
22. Alfredsson G., Wiesel F.A., Lindberg M. Glutamate and glutamine in cerebrospinal fluid and serum from healthy volunteers-analytical aspects. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1988; 424 (2): 378–384. DOI: 10.1016/S0378-4347(00)81116-0.
23. Bjerkenstedt L., Edman G., Hagenfeldt L., Sedvall G., Wiesel F.A. Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls. *The British Journal of Psychiatry*. 1985; 147 (3): 276–282. DOI: 10.1192/bjp.147.3.276.
24. Misiak B., Wiśniewski J., Fleszar M.G., Frydecka D. Alterations in l-arginine metabolism in first-episode schizophrenia patients: Further evidence for early metabolic dysregulation. *Schizophrenia Research*. 2016; 178 (1–3): 56–57. DOI: 10.1016/j.schres.2016.08.032.
25. Sumiyoshi T., Anil A.E., Jin D., Jayathilake K., Lee M., Meltzer H.Y. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004; 7 (1): 1–8. DOI: 10.1017/S1461145703003900.
26. Calcia M.A., Madeira C., Alheira F.V., Silva T.C., Tannos F.M., Vargas-Lopes C., Goldenstein N., Brasil M.A., Ferreira S.T., Panizzutti R. Plasma levels of D-serine in Brazilian individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012; 142 (13): 83–87. DOI: 10.1016/j.schres.2012.09.014.
27. Hashimoto K., Fukushima T., Shimizu E., Komatsu N., Watanabe H., Shinoda N., Nakazato M., Kumakiri C., Okada S., Hasegawa H., Imai K., Masaomi I. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia:

- evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60 (6): 572–576. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.572.
28. Takano Y., Ozeki Y., Sekine M., Fujii K., Watanabe T., Okayasu H., Shinozaki T., Aoki A., Akiyama K., Homma H., Shimoda K. Multi-regression analysis revealed a relationship between l-serine and methionine, a component of one-carbon metabolism, in the normal control but not in the schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*. 2016; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s12991-016-0113-3.
29. Bendikov I., Nadri C., Amar S., Panizzutti R., De Miranda J., Wolosker H., Agam G. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007; 90 (1–3): 41–51. DOI: 10.1016/j.schres.2006.10.010.
30. Hashimoto K., Engberg G., Shimizu E., Nordin C., Lindström L.H., Iyo M. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005; 29 (5): 767–769. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.023.
31. Reveley M.A., De Belleruche J., Recordati A., Hirsch S.R. Increased CSF amino acids and ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry*. 1987; 22 (4): 413–420. DOI: 10.1016/0006-3223(87)90163-6.
32. El-Tallawy H.N., Saleem T.H., El-Ebidi A.M., Hassan M.H., Gabra R.H., Farghaly W.M., El-Maal N.A., Sherkawy H.S. Clinical and biochemical study of D-serine metabolism among schizophrenia patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13: 1057–1063. DOI: 10.2147/NDT.S126979.
33. Genchi G. An overview on D-amino acids. *Amino Acids*. 2017; 49 (9): 1521–1533. DOI: 10.1007/s00726-017-2459-5.
34. Saleem S., Shaikat F., Gul A., Arooj M., Malik A. Potential role of amino acids in pathogenesis of schizophrenia. *International Journal of Health Sciences*. 2017; 11 (3): 63–68.
35. Ozeki Y., Sekine M., Fujii K., Watanabe T., Okayasu H., Takano Y., Shinozaki T., Aoki A., Akiyama K., Homma H., Shimoda K. Phosphoserine phosphatase activity is elevated and correlates negatively with plasma D-serine concentration in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2016; 237: 344–350. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.01.010.
36. He Y., Yu Z., Giegling I., Xie L., Hartmann A.M., Prehn C., Adamski J., Kahn R., Li Y., Illig T., Wang-Sattler R., Rujescu D. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Translational Psychiatry*. 2012; 2: e149. DOI: 10.1038/tp.2012.76.
37. Cao B., Wang D., Brietzke E., McIntyre R.S., Pan Z., Cha D., Rosenblatt J.D., Zuckerman H., Liu Y., Xie Q., Wang J. Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. *Amino Acids*. 2018; 50(8): 1013–1023. DOI: 10.1007/s00726-018-2579-6.
38. Chiappelli J., Postolache T.T., Kochunov P., Rowland L.M., Wijtenburg S.A., Shukla D.K., Tagamets M., Du X., Savransky A., Lowry C.A., Can, A., Fuchs D., Hong L.E. Tryptophan metabolism and white matter integrity in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41 (10): 2587–2595. DOI: 10.1038/npp.2016.66.
39. Giesbertz P., Ecker J., Haag A., Spanier B., Daniel H. An LC-MS/MS method to quantify acylcarnitine species including isomeric and odd-numbered forms in plasma and tissues. *Journal of Lipid Research*. 2015; 56 (10): 2029–2039. DOI: 10.1194/jlr.D061721.
40. Liu M.L., Zhang X.T., Du X.Y., Fang Z., Liu Z., Xu Y., Zheng P., Xu X.J., Cheng P.F., Huang T., Bai S.J., Zhao L.B., Qi Z.G., Shao W.H., Xie P. Severe disturbance of glucose metabolism in peripheral blood mononuclear cells of schizophrenia patients: a targeted metabolomic study. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13 (1): 226. DOI: 10.1186/s12967-015-0540-y.
41. Cao B., Wang D., Pan Z., Brietzke E., McIntyre R.S., Musial N., Mansur R.B., Subramanieapillai M., Zeng J., Huang N., Wang J. Characterizing acyl-carnitine biosignatures for schizophrenia: a longitudinal pre- and post-treatment study. *Translational Psychiatry*. 2019; 9 (1): 19. DOI: 10.1038/s41398-018-0353-x.
42. Rao M.L., Gross G., Strebel B., Bräunig P., Huber G., Klosterkötter J. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Research*. 1990; 34 (3): 243–257. DOI: 10.1016/0165-1781(90)90003-n.
43. Wei J., Xu H., Ramchand C. N., Hemmings G.P. Low concentrations of serum tyrosine in neuroleptic-free schizophrenics with an early onset. *Schizophrenia Research*. 1995; 14 (3): 257–260. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00080-R.
44. Tortorella A., Monteleone P., Fabrazzo M., Viggiano A., De Luca B., Maj M. Plasma concentrations of amino acids in chronic schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*. 2001; 44 (4): 167–171. DOI: 10.1159/000054937.
45. Evins A.E., Amico E.T., Shih V., Goff D.C. Clozapine treatment increases serum glutamate and aspartate compared to conventional neuroleptics. *Journal of Neural Transmission*. 1997; 104 (6–7): 761–766. DOI: 10.1007/BF01291892.
46. Yamamori H., Hashimoto R., Fujita Y., Numata S., Yasuda Y., Fujimoto M., Ohi K., Umeda-Yano S., Ito A., Ohmorie T., Hashimoto, K., Takeda M. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neuroscience Letters*. 2014; 582: 93–98. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.052.
47. Neeman G., Blararu M., Bloch B., Kremer I., Ermilov M., Javitt D.C., Heresco-Levy U. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162 (9): 1738–1740. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.9.1738.

48. Xuan J., Pan G., Qiu Y., Yang L., Su, M., Liu Y., Chen J., Feng G., Fang Y., Jia W., Xing Q., He L. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *Journal of Proteome Research*. 2011; 10 (12): 5433–5443. DOI: 10.1021/pr2006796.
49. Cao B., Jin M., Brietzke E., McIntyre R.S., Wang D., Rosenblatt J.D., Ragguett R.M., Zhang C., Sun X., Rong C., Wang J. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019; 73 (3): 100–108. DOI: 10.1111/pcn.12779.
50. Misiak B., Frydecka D., Łaczmański Ł., Ślęzak R., Kiejna A. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70 (12): 1433–1441. DOI: 10.1007/s00228-014-1762-2.
51. Leppik L., Kriisa K., Koido K., Koch K., Kajalaid K., Haring L., Vasar E., Zilmer M. Profiling of amino acids and their derivatives biogenic amines before and after antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 155. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00155.
52. Ivanova S.A., Loonen A.J.M., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F.Y., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry*. 2012; 2: e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66.
53. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C., Kraal A.Z., Flowers S.A., Rothberg A.E., Karnovsky A., Das A.K., Ellingrod V.L., Stringer K.A. Atypical antipsychotic exposure may not differentiate metabolic phenotypes of patients with schizophrenia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 38 (6): 638–650. DOI: 10.1002/phar.2119.
54. Javitt D.C., Silipo G., Cienfuegos A., Shelley A.M., Bark N., Park M., Lindenmayer J.P., Suckow R., Zukin S.R. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001; 4 (4): 385–391. DOI: 10.1017/S1461145701002590.
55. Javitt D.C. Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia. *Novel Antischizophrenia Treatments*. 2012; 367–399. DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_12.
56. Heresco-Levy U., Ermilov M., Lichtenberg P., Bar G., Javitt D. C. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2004; 55 (2): 165–171. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00707-8.
57. Greenwood L.M., Leung S., Michie P.T., Green A., Nathan P.J., Fitzgerald P., Johnston P., Solowij N., Kulkarni J., Croft R.J. The effects of glycine on auditory mismatch negativity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2018; 191: 61–69. DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.031.
58. Kato Y., Hin N., Maita N., Thomas A.G., Kurosawa S., Rojas C., Yorita K., Slusher B.S., Fukui K., Tsukamoto T. Structural basis for potent inhibition of d-amino acid oxidase by thiophene carboxylic acids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018; 159: 23–34. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.040.
59. Koçyiğit Y., Yoca G., Karahan S., Ayhan Y., Yazıcı M.K. L-arginine add-on treatment for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2018; 29 (3): 147–153. DOI: 10.5080/u22702.
60. Tayeb H.O., Murad H.A., Rafeeq M.M., Tarazi F.I. Pharmacotherapy of schizophrenia: toward a metabolomic-based approach. *CNS Spectrums*. 2018; 24 (3): 1–6. DOI: 10.1017/S1092852918000962.
61. Serrita J., Ralevski E., Yoon G., Petrakis I. A pilot randomized, placebo-controlled trial of glycine for treatment of schizophrenia and alcohol dependence. *Journal of Dual Diagnosis*. 2019; 15 (1): 1–10. DOI: 10.1080/15504263.2018.1549764.
62. MacKay M.B., Kravtchenyuk M., Thomas R., Mitchell N.D., Dursun S.M., Baker G.B. D-serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression? *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10: 25. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00025.
63. Tsai G., Yang P., Chung L.C., Lange N., Coyle J.T. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1998; 44 (11): 1081–1089. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00279-0.
64. Heresco-Levy U., Javitt D.C., Ebstein R., Vas A., Lichtenberg P., Bar G., Catinari S., Ermilov M. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2005; 57 (6): 577–585. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.12.037.
65. Kantrowitz J.T., Malhotra A.K., Cornblatt B., Silipo G., Balla A., Suckow R.F., Souza C.D., Saksa J., Woods S.W., Javitt D.C. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010; 121 (1–3): 125–130. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.012.
66. Kantrowitz J.T., Epstein M.L., Lee M., Lehrfeld N., Nolan K.A., Shope C., Petkova E., Silipo G., Javitt D.C. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms. *Schizophrenia Research*. 2018; 191: 70–79. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.027.
67. Weise M., Heresco-Levy U., Davidson M., Javitt D.C., Werbeloff N., Gershon A.A., Abramovich Y., Amital D., Doron A., Konas S., Levkovitz Y., Liba D., Teitelbaum A., Mashiah M., Zimmerman Y. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73 (6): 728–734. DOI: 10.4088/JCP.11m07031.

68. Tsai G.E., Yang P., Chang Y.C., Chong M.Y. D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2006; 59 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.06.032.
69. Umbricht D., Alberati D., Martin-Facklam M., Borroni E., Youssef E.A., Ostland M., Wallace T.L., Knoflach F., Dorflinger E., Wettstein J.G., Bausch, A., Garibaldi G., Santarelli L. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71 (6): 637–646. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.163.
70. Lane H.Y., Lin C.H., Green M.F., Helleman G., Huang C.C., Chen P.W., Tun R., Chang Y.C., Tsai G.E. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (12): 1267–1275. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2159.
71. Bruno A., Pandolfo G., Crucitti M., Lorusso S., Zoccali R.A., Muscatello M.R.A. Acetyl-L-carnitine augmentation of clozapine in partial-responder schizophrenia: a 12-week, open-label uncontrolled preliminary study. *Clinical Neuropharmacology*. 2016; 39 (6): 277–280. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000170.
72. Chen A.T., Chibnall J.T., Nasrallah H.A. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2015; 27 (4): 289–296.
73. Sethi S., Brietzke E. Omics-based biomarkers: application of metabolomics in neuropsychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 19 (3): pyv096. DOI: 10.1093/ijnp/pyv096.
74. Chan M.K., Gottschalk M.G., Haenisch F., Tomasik J., Ruland T., Rahmoune H., Guest P. C., Bahn S. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*. 2014; 122: 45–72. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.08.002.
75. Nascimento J.M., Martins-de-Souza D. The proteome of schizophrenia. *NPJ Schizophrenia*. 2015; 1: 14003. DOI: 10.1038/npschz.2014.3.

Сведения об авторах

Меднова Ирина Андреевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8057-3305.

Серебров Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ; профессор, кафедра биотехнологии и органической химии, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9899-9734.

Байков Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, СибГМУ, г. Томск.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности, НИ ТПУ, г. Томск; ст. науч. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) Меднова Ирина Андреевна, e-mail: irinka145@yandex.ru.

Authors information

Mednova Irina A., Junior Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8057-3305.

Serebrov Vladimir Yu., DM, Professor, Head of the Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnosis Department, SSMU; Professor, Biotechnology and Organic Chemistry Department, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9899-9734.

Baikov Alexandr N., DM, Professor, Head of the Central Research Laboratory, Professor, Normal Physiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Bokan Nikolay A., DM, Professor, Academician of the RAS, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Professor, Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Deputy Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; Professor, Department of Ecology and Basic Safety, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

(✉) Mednova Irina A., e-mail: irinka145@yandex.ru.

Received 31.05.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 31.05.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Роль и оценка психоэмоционального состояния у пациентов с нарушениями ритма сердца

Незнанов Н.Г.^{1,3}, Лебедева У.В.¹, Петрова В.Б.², Рида О.¹, Пальчикова Е.И.³, Юсифзаде А.Э.К.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. И.П. Павлова

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М. Бехтерева

Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение вопроса влияния и оценки психоэмоционального состояния у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы. Поиск литературы производился по базам данных PubMed, Web of Science, Scopus, а также в системе Google Scholar по ключевым словам «психоаритмология», «нервно-кардиальная ось», «психокардиология», «аритмогенез». Статьи должны были находиться в свободном доступе и представлять собой наиболее актуальную информацию по теме. Исследования отбирались по принципу наибольшей выборки и индекса цитирования.

Результаты. В обзоре исследований о корреляции психосоциальных факторов и конституциональных особенностей личности у пациентов с нарушениями ритма приведены имеющиеся данные о патогенезе развития кардиальной патологии, в том числе основных аритмологических нарушениях в условиях нервного возбуждения, вызванного негативными эмоциями и стрессом. Отражена важность мультидисциплинарного подхода к прогнозированию риска, описаны потенциальные модификаторы риска и подходы к лечению кардиальной патологии с учетом психоэмоционального состояния пациента.

Выводы. Снижение тяжести заболевания требует комплексного подхода, в частности психодиагностики, психокоррекции, психотерапии и психофармакотерапии. Дальнейшее развитие такого подхода к данной проблеме нарушений ритма требует создания новых программ ранней диагностики, профилактики и лечения кардиальной патологии.

Ключевые слова: психосоматические соотношения, эмоции, личность, психокардиология, психоаритмология, нервно-кардиальная ось, аритмогенез, факторы риска, стресс-индуцированная аритмия, психоэмоциональное состояние, ранняя диагностика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Незнанов Н.Г., Лебедева У.В., Петрова В.Б., Рида О., Пальчикова Е.И., Юсифзаде А.Э.К. Роль и оценка психоэмоционального состояния у пациентов с нарушениями ритма сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 209–221. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-209-221>.

УДК 612.821:616.1-082.5

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-209-221>

The role and assesment of mental and emotional state in patients with arrhythmias

Neznanov N.G.^{1,3}, Lebedeva U.V.¹, Rida O.¹, Petrova V.B.², Palchikova E.I.³, Yusifzade A.E.K.¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
6/8, Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
47, Piskarevskij Av., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

³ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
3, Bekhterev Str., St. Petersburg, 192019, Russian Federation

ABSTRACT

The aim is to study the influence and assessment of mental and emotional states in patients with arrhythmias.

Materials and methods. Literature search was performed using the following resources: PubMed, Web of Science, Scopus, as well as in the search system Google Scholar by the key words “psychoarrhythmology”, “neural-cardiac axis”, “psychocardiology”, “arrhythmogenesis”, and “stress-induced arrhythmia”. Articles should be freely available and should represent the most relevant information on the topic. Studies were selected by the largest sample and citation index.

Results. In this review of studies on the correlation of psychosocial factors and constitutional features of personality in patients with arrhythmias, the available data on the pathogenesis of cardiac pathology, including the main arrhythmological disorders in nervous excitation caused by negative emotions and stress are presented. The article also reflects the importance of a multidisciplinary approach to risk prediction, potential risk modifiers and approaches to the treatment of cardiac pathology, taking into account the psycho-emotional state of the patient.

Conclusion. Reducing the severity of the disease requires a comprehensive approach, in particular, psychodiagnostics, psychocorrection, psychotherapy and psychopharmacotherapy. Further development of this approach to this problem will lead to the creation of new programs for early diagnosis, prevention and treatment of cardiac pathology.

Key words: psychosomatic ratio, emotions, personality, arrhythmias, psychocardiology, psychoarrhythmology, neural-cardiac axis, arrhythmogenesis, risk factors, stress-induced arrhythmia, psycho-emotional state, early diagnosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Neznanov N.G., Lebedeva U.V., Rida O., Petrova V.B., Palchikova E.I., Yusifzade A.E.K. The role and assesment of mental and emotional state in patients with arrhythmias. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 209–221. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-209-221>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день вклад в развитие кардиальной патологии психологических и психических факторов, таких как стресс и негативные эмоции, недооценен. Тем не менее клиническая практика обуславливает сохраняющийся интерес врачей и ученых к данной проблеме. Понятие «стресс – провокации» кардиальной патологии

прочно обосновалось в кардиологической практике, кроме того, исследования последних 50 лет свидетельствуют о том, что психосоциальные и психоконституциональные факторы не только повышают риск возникновения кардиальной патологии, но и ухудшают ее прогноз [1–4].

По последним данным Федеральной службы государственной статистики России, болезни

системы кровообращения находятся на втором месте по причинам получения инвалидности и на первом – по причинам смертности. За последние годы отмечается рост числа пациентов с коронарной патологией среди лиц молодого возраста, что делает проблему диагностики, лечения и особенно профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) социально значимой [5]. Жизнєнеопасные нарушения ритма, в том числе внезапная сердечная смерть, остаются серьезной проблемой здравоохранения. Возникает все больше данных о том, что психологический дискомфорт играет критическую роль и как предиктор высокого риска кардиальных нарушений, и в качестве стимулирующего триггера [4, 6–8]. Преходящий, непредсказуемый характер эмоций и сердечных аритмий усложняет исследование их взаимосвязи, но развивающиеся технологии мониторинга и визуализации наряду с большими объемами эпидемиологических данных способствуют проведению более сложных исследований на эту тему [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы производился по базам данных PubMed, Web of Science, Scopus, а также в системе Google Scholar по ключевым словам «психоаритмология», «нервно-кардиальная ось», «психокардиология», «аритмогенез». Статьи должны были находиться в свободном доступе и представлять собой наиболее актуальную информацию по теме. Публикации отбирались по принципу наибольшей выборки и индекса цитирования.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТА

Психологическое состояние пациента – один из важных аспектов в течении и возникновении осложнений ССЗ. Оценка психологических симптомов повышает осведомленность о психическом здоровье пациентов, что может быть полезно для разработки программ лечения. Понимание причинно-следственных связей и представлений о заболевании связано не только с психологической адаптацией и психическим здоровьем пациента, но и влияет на комплаенс. Психический статус пациента напрямую определяет готовность больного продолжать начатое лечение, его настрой, оценку своих возможностей. На развитие и течение нарушений ритма влияют не только ситуативные эмоциональные реакции пациента, но и личностные черты, которые сопровождают его всю жизнь и проявляются задолго до возникновения

болезни. Знание о роли психоэмоционального состояния пациента в развитии нарушений ритма делает актуальным внедрение психологического обследования еще на этапе диспансеризации, помогает выбрать необходимый тип вмешательства и тем самым уменьшить риск развития аритмии, что может сократить дальнейшие возможные затраты средств здравоохранения на лечение. Внедрение психологического обследования в диагностику на госпитальном этапе позволит оказать комплексную помощь пациенту во время прохождения лечения и в дальнейшем сократить вероятность рецидивов.

Вопросы психодиагностики и психопрофилактики входят в ряд важнейших задач охраны психического здоровья человека. Стоит отметить важность оценки психического статуса не только у пациентов с нарушениями ритма сердца, но и у всех кардиологических больных. На настоящий момент существуют проблемы субъективизма, связанные со сложностью организации тщательного психоневрологического исследования крупных контингентов. Психологические опросники, как начальный этап психологического вмешательства, могут обеспечить возможность обследования крупных контингентов на предмет выявления группы риска, подлежащей в дальнейшем детальному исследованию специалистом.

М. Saeidi и соавт. был разработан инструмент для диагностики субъективно воспринимаемых факторов риска. Проведенные исследования с использованием опросника Open Single Item of Perceived Risk Factors (OSIPRF) с пятью категориями факторов риска показали, что выявленные убеждения пациентов в отношении факторов риска ССЗ подходят для скрининга психологических симптомов, особенно тревоги и депрессии. Так, например, пациенты, указавшие главными факторами риска своего заболевания физиологические (диабет, гиперлипидемия, ожирение) и (или) психологические (стресс, тревога, плаксивость, депрессия, гнев, ярость, жестокое обращение супруга) причины, достоверно испытывали более выраженную тревогу и депрессию [10].

Имеются результаты психометрического анализа краткого опросника тревоги о здоровье P. Salkovskis (SHAI) на русскоязычной выборке здоровых лиц (143 человека). Была выделена трехфакторная структура опросника, соответствующая когнитивно-бихевиоральной модели тревоги о здоровье: «Тревога о здоровье», «Страх негативных последствий заболевания», «Бдительность к телесным сенсациям». Для проверки конструктивной валидности опросник применялся

на пациентах, имеющих диагноз «ишемическая болезнь сердца» (50 человек), и больных, страдающих ипохондрическим расстройством [11, 12].

Роль психических реакций в виде враждебности, гнева и вспыльчивости в манифестации ишемических процессов в сердце требует все большего внимания с точки зрения ведения и терапии такого рода пациентов. Имеются исследования, на основе которых проводилась оценка психологического профиля разных групп людей, где учитывались данные структурированного интервью и результаты опросников. Так, в исследовании М. Burg сборник опросников для самостоятельного прохождения в домашних условиях включал в себя несколько стандартизированных шкал враждебности, гневливости и тревожности. Враждебность определялась по шкале Кука – Медли, содержащей 50 пунктов, ответы на которые основываются на признаках согласия – несогласия. В данном опроснике исследуются три фактора: цинизм, враждебный аффект и агрессивный ответ. Такие черты личности, как гневливость и тревожность, были оценены по шкалам Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Также учитывались шкалы коррекции, ипохондрии, депрессии и истерии, входящие в Minnesota Multiphasic Personality Inventory [13]. Агрессия, гнев и поведенческая реактивность значительно влияют на возникновение стресс-индуцированной бессимптомной желудочковой дисфункции [14–16].

Эпидемиологические исследования демонстрируют (<https://www.rosminzdrav.ru>), что процент внезапных смертей повышается в тех популяциях, где возникают сильные эмоции в связи с разрушительными бедствиями, такими как землетрясения или войны. Эмоциональный стресс может служить непосредственным триггером предсердной и желудочковой аритмий [17, 18]. Гнев, наравне с интенсивной физической нагрузкой, является причиной как несмертельных инфарктов, так и транзиторных ишемий [19]. Кроме того, гнев является триггером развития желудочковых тахикардий. Согласно эпидемиологическим данным, стресс, переживание сильных негативных эмоций повышают риск внезапной сердечной смерти и аритмий [20, 21]. Известно, что желудочковая тахикардия наиболее часто возникает по утрам, когда уровень катехоламинов наиболее высокий, а вагусная активность наиболее низкая [22]. Стресс и гнев вызывают желудочковые и предсердные нарушения ритма. Многие исследования на тему аритмий, индуцированных стрессом, демонстрируют то, что негативные эмоции могут

идентифицироваться как триггеры фибрилляции предсердий [23–25].

НЕРВНО-КАРДИАЛЬНАЯ ОСЬ И ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Существует комплексная функциональная взаимосвязь между сердцем и головным мозгом, особенно в регулировании отрицательных эмоций. Стресс, гнев и депрессия оказывают значительное влияние на кардиальный аритмогенез (рис. 1).

Стресс провоцирует активацию симпатической нервной системы. Симпатическая нервная стимуляция, действуя через β -адренергические рецепторы, влияет на ряд ионных каналов и переносчиков в кардиомиоците. Эти эффекты включают повышение тока кальция внутрь (I_{Ca}) и снижение тока калия наружу (I_K), тем самым приводя к удлинению и укорочению длительности потенциала действия (и рефрактерности) соответственно. Симпатическая стимуляция способствует формированию как ранней постдеполяризации, так и отсроченной постдеполяризации. Эти эффекты могут быть проаритмогенными в результате триггерной деятельности и (или) модуляции рефрактерности [23, 24].

Известно, что правое полушарие доминирует в основном при негативных эмоциях и симпатической активности, в то время как левое полушарие – в основном при положительных эмоциях и парасимпатической активности. R.D. Lane и J.R. Jennings [22] предложили гипотезу межполушарной асимметрии (brain-heart laterality hypothesis): угнетенная вагусная реакция являлась фактором риска развития желудочковых фибрилляций при усиленной симпатической активности.

Аритмии, спровоцированные гневом, могут стать летальными. Гнев изменяет электрофизиологические свойства миокарда посредством повышения симпатической активности и угнетения вагуса [23]. Безусловно, эмоции задействованы в контроле вегетативной нервной системы, они могут влиять на возникновение аритмий несколькими путями, включающими изменение симпатического/парасимпатического баланса, изменение пространственного распределения автономного влияния на сердце или через возникновение коронарной артериальной вазоконстрикции и ишемии [23]. Психический стресс может вызвать или усугубить ишемию в результате эпикардиальной и (или) микроваскулярной вазоконстрикции в сочетании с повышенной потребностью кислорода [25].

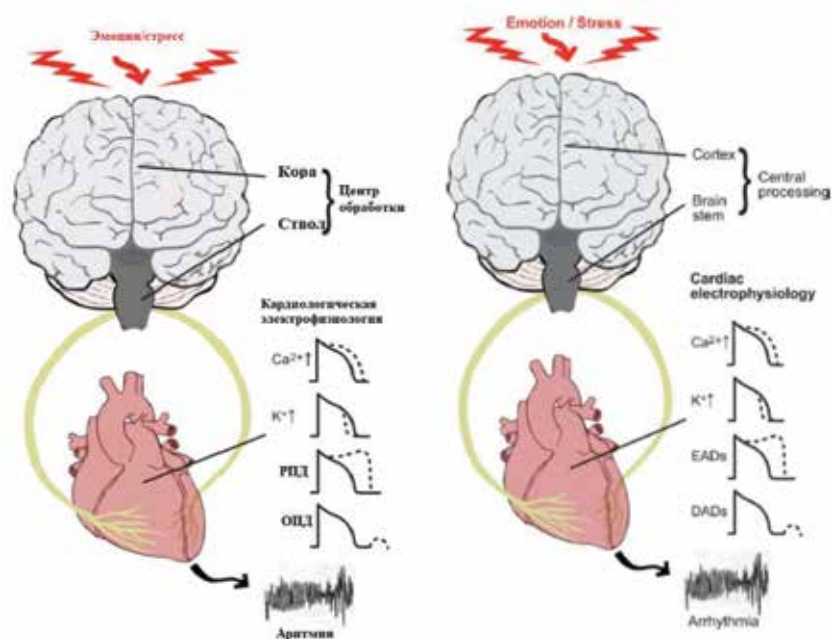


Рис. 1. Взаимное влияние сердечно-сосудистой и нервной систем на возникновение желудочковых аритмий. Ключевые компоненты: 1 – электрофизиологические изменения, происходящие в миокарде в результате автономной нервной стимуляции; 2 – роль симпатических и парасимпатических нервов, которые стремятся противостоять и сбалансировать друг друга; 3 – центральная нервная обработка импульса и афферентного сигнала от сердца и кровообращения. Симпатическая нервная стимуляция, действуя через β -адренергические рецепторы, влияет на ряд ионных каналов и переносчиков в кардиомиоците. Эти эффекты включают повышение тока кальция внутрь (ICa) и снижение тока калия наружу (IK) кардиомиоцита, тем самым приводя к удлинению и укорочению длительности потенциала действия и рефрактерности соответственно. Симпатическая стимуляция способствует формированию как ранней постдеполяризации (РПД), так и отсроченной постдеполяризации (ОПД). Эти эффекты могут быть проаритмогенными в результате триггерной деятельности и/или модуляции рефрактерности

Fig. 1. The brain and heart are interactive units and their role in the generation of ventricular arrhythmias. Key components are 1 – the electrophysiological changes occurring in the myocardium as a result of autonomic nerve stimulation; 2 – the modulatory role of the sympathetic and parasympathetic nerves which tend to oppose and balance each other 3 – central neural processing of emotional input and afferent input from the heart and circulation. Sympathetic nerve stimulation acting through β -adrenergic receptors influences a number of ion channels and transporters in cardiomyocytes. These effects include an increase in inward calcium current ICa and decrease in outward potassium current Ik, thereby tending to lengthen and shorten action potential duration (and refractoriness) respectively. Sympathetic stimulation contributes to the formation of both early after depolarizations (EAD) and delayed after depolarizations (DAD). These effects maybe proarrhythmic as a result of triggered activity and (or) modulation of refractoriness

Агрессивность, как устойчивая личностная характеристика и ее составляющие (враждебность, гнев, вина), сопровождаются висцеро-вегетативными расстройствами, приводящими к изменениям в сердечно-сосудистой системе. Так, подавляемая агрессия приводит к аффективному напряжению, активирующему вегетативную нервную систему и нейроэндокринную систему: повышается выброс адреналина в кровь, происходит сужение сосудов, увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление [22]. Наиболее значимый и дискриминирующий вклад в профилактику психосоматических кардионарушений вносят такие экзистен-

циальные и стресс-совладающие характеристики личности, как способность эффективно использовать жизненные ситуации для достижения собственных целей, бороться за достижение успеха и получать результат от своих действий, стремиться к максимальному вовлечению в интересующие виды деятельности во имя отрефлексированного, осознанного смысла в жизни [26].

Взаимосвязь между поведенческими факторами и аритмогенезом неоднократно отмечалась в исследованиях [18, 27–30]. По данным В. Lown и соавт. [28], есть три основных механизма, способствующие возникновению аритмий: 1) электрическая нестабильность миокарда,

наиболее часто вследствие ишемической болезни сердца; 2) ситуации острого стресса; 3) хроническое тяжелое психологическое состояние, в том числе депрессия и безысходность. В модельном исследовании на собаках [17] было выявлено, что в стрессовой среде порог восприимчивости к проаритмогенным импульсам ниже

более чем на 40%. Стрессовая среда в значительной мере снижает электрическую стабильность сердца. Кроме того, в исследовании было выявлено, что вызванная стрессом или гневом симпатическая активация индуцирует ишемию, что повышает частоту возникновения фибрилляции желудочков (рис. 2).

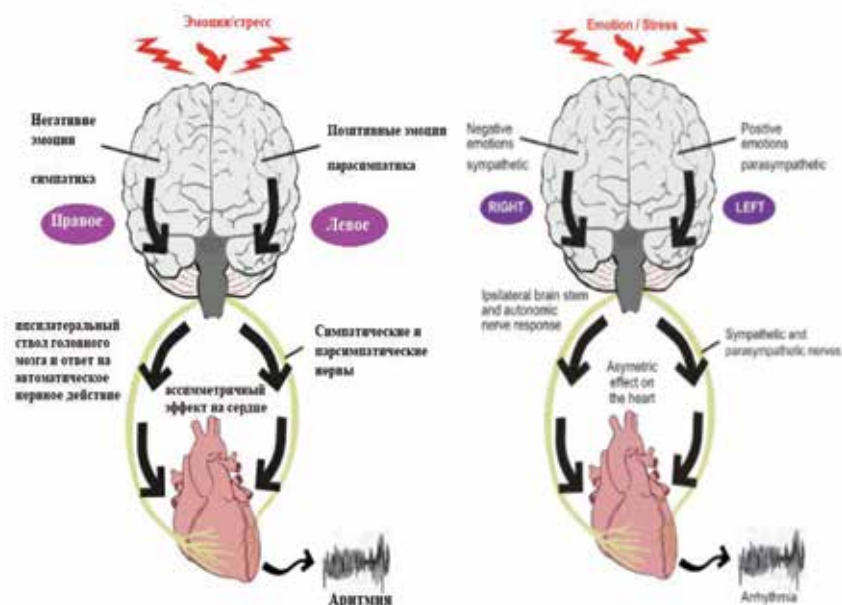


Рис. 2. Реципрокное действие симпатических и парасимпатических волокон нервов. Симпатическая активация угнетает парасимпатическую, индуцируя аритмогенез

Fig. 2. Reciprocal action of sympathetic and parasympathetic nerve fibers. Sympathetic activation inhibits parasympathetic activation, inducing arrhythmogenesis

I. Janszky и соавт. в своем лонгитюдном 37-летнем исследовании с выборкой 49 321 выявили, что депрессия и тревога в раннем возрасте (18–20 лет) коррелируют с повышенным артериальным давлением, привязанностью к алкоголю, гиподинамией и табакокурением. Таким образом, пациенты с депрессией и тревогой также подвержены дополнительным факторам сердечно-сосудистого риска из-за своего психоэмоционального состояния [31].

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца, которая возникает преимущественно в пожилом возрасте [32], у 30–44% протекает бессимптомно [33]. ФП ассоциирована с увеличением заболеваемости и смертности [37, 38] повышением риска инсульта и сердечной недостаточности [33]. Непредсказуемый характер этой аритмии с неожиданным началом или рецидивирующим течением существенно влияет на все сферы жизни пациента [33], в том числе на психическое здоровье [33, 36]. По дан-

ным длительного (более 6 лет) наблюдения пациентов с паническим расстройством, риск развития ФП предсердий у таких пациентов составлял 53%, что существенно чаще, чем у пациентов без панического расстройства [37]. Основной реакцией на диагноз «фибрилляция предсердий» является тревога, и у более чем 30% пациентов симптомы тревоги сохраняются спустя 12 мес от дебюта заболевания [38]. Тревога и депрессия, возникающие как до дебюта заболевания, так и как реакция на возникшее заболевание, повышают частоту эпизодов ФП [36], ассоциированных с тяжестью ФП [39], более высокими показателями смертности [40] и увеличением использования средств здравоохранения [39, 40]. Интересно, что, по данным немецких коллег, при персистирующей форме ФП на 89% чаще выявлялись более тяжелые депрессивные расстройства, чем при пароксизмальной форме [38]. В то же время, по данным большого проспективного исследования Women's Health Study (<http://whs.bwh.harvard>).

edu), появление фибрилляции предсердий у женщин не ассоциировалось с депрессией и тяжелым стрессом. Таким образом, причины возникновения тревоги и депрессии как реакции на диагноз «фибрилляция предсердий» требуют дальнейшего изучения. Выявлено, что пациенты с ФП, получающие точную и подробную информацию о заболевании, обычно сообщают о меньшем количестве симптомов, лучше контролируют заболевание и испытывают меньшее психоэмоциональное напряжение [41–43].

В исследовании E. D. Eaker и соавт. демонстрируется, что тревога может быть одним из предикторов заболеваемости ФП у мужчин и женщин за 10 лет до дебюта болезни [44]. Существует так называемая модель эмоционального запуска, согласно которой время измерения тревоги имеет важное значение [43]. Острая тревога ассоциирована с повышенной сосудистой реактивностью, увеличением частоты сердечных сокращений, снижением вариабельности сердечного ритма, барорефлекторной несостоятельностью и большей вариабельностью желудочковой реполяризации [44, 45]. Влияние симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой гиперактивности наряду с измененным симпато-вагальным балансом сердца могут увеличить риск развития ССЗ и снизить порог ишемии, аритмий и внезапной сердечной смерти. Доказано, что воспаление и окислительный стресс – ключевые игроки в развитии и стимуляции ФП [45–47]. Пациенты с тревогой демонстрируют повышенные уровни С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов и снижение уровня противовоспалительных молекул [45, 48]. Примечательно, что J. Rommel и соавт. сообщили о более высоких уровнях С-реактивного белка у пациентов с ФП, ассоциированной с тревогой, в отличие от пациентов с ФП, не испытывающих тревогу или испытывающих ее минимально [45].

В исследовании M. Saeidi и соавт. приведены данные о представлении пациентов о биологических, экологических, поведенческих и психологических факторах риска ССЗ. Мужчины отмечали поведенческие (51,1%) и психологические (33,7%) факторы риска в качестве основных причин своей болезни, женщины указывали в первую очередь на психологические (38,2%), а затем на поведенческие (26,6%) факторы риска. Пациенты обоих полов считали, что стресс является основным фактором риска их сердечного заболевания (мужчины – 21%, женщины – 22,3%). Лишь 16,5% испытуемых указывали в качестве причины питания, 11,2% – курение и 5,5% – гипертонию [49].

Учитывая тот факт, что испытуемые в данном исследовании были опрошены на заключительных этапах их лечения (в кардиологическом реабилитационном центре), отсутствие знаний о причинах и факторах риска их заболевания может поставить под сомнение весь процесс лечения и имеющиеся инструкции для кардиологических пациентов. Понимание состояния пациентов, которое влечет за собой распознавание признаков заболевания, поиск основных причин и изменение поведения оказывают существенное влияние на течение прогрессирования заболевания на всех стадиях заболевания.

Кроме того, алекситимия как психологическая характеристика значительно выражена и фиксируется отдельным фактором в структуре личности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дополнительными факторами становится игнорирование болезненных симптомов и негативной динамики соматического статуса. Необходимость разграничения эмоционального и физиологического состояния не реализуется в связи с преобладанием алекситимии. В результате отмечается невысокая эффективность общего терапевтического воздействия [32].

Отношение к заболеванию пациентов с нарушениями ритма сердца по результатам экспериментально-психологического исследования характеризуется относительным преобладанием адаптивных установок, что в значительной мере обусловлено превалированием проблемно-ориентированного стиля совладения со стрессом. Вместе с тем в структуре внутренней картины болезни значительное место занимают сенситивные и тревожно-ипохондрические тенденции, выраженность которых соотносится с тяжестью соматического состояния. В процессе комплексного лечения у пациентов с нарушениями ритма сердца отмечается позитивная динамика отношения к болезни, определяемая преимущественно снижением актуальности гипернозогностических тенденций [32, 50].

Согласно гипотезе о вкладе генетической составляющей, на наследственность приходится 30–40% отклонений [48, 51], способствующих риску возникновения расстройств настроения, тревоги и посттравматического стрессового расстройства. Жестокое обращение в детстве и другие ранние неблагоприятные жизненные события повышают риск последующего возникновения этих состояний. Детский опыт в сочетании с генетическими факторами вносит вклад в изменение биологически обоснованной системы, отвечающей за реакцию на стресс. Например, постоянное нахождение

пациентов в депрессии отражается повышением кортикотропин-рилизинг-гормона и активацией вазопрессинергических нейронов в паравентрикулярных ядрах по сравнению с контрольной группой [52]. Кроме того, известно, что женщины, перенесшие инфаркт миокарда, чаще, чем мужчины, переносят депрессию в раннем постинфарктном периоде [51]. Таким образом, генетические факторы влияют на нейробиологию поведенческого и эмоционального ответов, а также связаны с миокардиальным электрофизиологическим ответом на эмоциональный стресс [53, 54].

МУЛЬТИФАКТОРНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

При частом и длительном воздействии психических факторов функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе становятся органическими. Длительное воздействие психического фактора способствует формированию соматического расстройства [55]. Стресс может вызвать как желудочковые, так и предсердные аритмии, о чем свидетельствуют эпидемиологические, клинические и лабораторные исследования, посредством влияния на вегетативную активность. Хронический стресс также повышает уязвимость к аритмиям. Стресс не только увеличивает частоту аритмий, но и летальность при желудочковых аритмиях. Также хронический стресс патофизиологически может приводить к нарушениям обмена веществ (дисрегуляция глюкозы и липидов), метаболическому синдрому и сердечно-сосудистым заболеваниям [56, 57]. Затем психологические факторы, такие как восприимчивость к стрессу, стиль совладающего поведения, черты личности или уровень социальной поддержки, модулируют реакцию на стресс.

Таким образом, фокусирование на профилактике или лечении стресса, гнева и депрессии может иметь первостепенное значение у кардиологов в курации пациентов.

Большинство лечебных процедур, связанных с психическим расстройством и ССЗ, включали лечение депрессии лишь после инфаркта миокарда. Психопатологические осложнения при нарушениях сердечного ритма развиваются по общим закономерностям возникновения подобного рода расстройств в результате наличия хронического соматического заболевания. Нарушения сердечного ритма обуславливают развитие отклонений в психической деятельности человека посред-

ством двух механизмов: воздействуют как мощный психотравмирующий фактор и как фактор, нарушающий нормальную гемодинамику головного мозга (соматогенно) [58].

Психическая травма при сердечных аритмиях возникает вследствие гиперактуализации, чрезмерной эмоциональной реакции индивида на нарушения сердечного ритма, которые в значительной мере нарушают удовлетворение его биологических и (или) социальных потребностей [59]. Кроме того, возникшие в результате этого психогенные, психопатологические феномены посредством повышения активности симпатoadrenalовой системы оказывают выраженное влияние на тяжесть самой аритмии. Так, многолетние исследования показывают, что депрессивные и тревожные состояния, шизоидизация личности сильно коррелируют с частотой и тяжестью развития пароксизмов желудочковой тахикардии, значительно повышая риск наступления внезапной смерти. В связи с этим, по мнению некоторых авторов, мероприятия, направленные на уменьшение проявлений психопатологических феноменов, возникших вследствие сердечных аритмий, могут принести существенную пользу в комплексном лечении больных с нарушениями сердечного ритма [60–62].

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ, ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Одним из наиболее эффективных методов лечения фибрилляции предсердий является катетерная радиочастотная абляция устьев легочных вен. Интересно, что после такой малоинвазивной операции у пациентов снижается уровень тревожно-депрессивных расстройств [63]. В то же время наличие тревоги и депрессии у пациентов с ФП в послеоперационном периоде при радиочастотной абляции значимо увеличивает риск развития рецидивов пароксизмов у таких больных [64].

В настоящее время недостаточно физиологических показателей, которые могли бы помочь выявить пациентов с наибольшим риском развития аритмии, развивающейся вследствие психического расстройства [25]. Кроме того, неизвестно, что имеет большее влияние на течение кардиальной патологии: личностные характеристики или текущее эмоциональное состояние. Относительно простые клинические испытания, такие как 12-канальная электрокардиография или холтеровское мониторирование, в сочетании с комплексными

оценками воздействия эмоциональных стрессоров могли бы дать некоторое представление об этой взаимосвязи [55, 61].

Комплексное клиническое и экспериментально-психологическое обследование больных с жизнеопасными нарушениями ритма сердца показало, что в спектре коморбидной им психической патологии преобладают расстройства невротического регистра, в структуре которых центральное место занимают тревожно-фобические расстройства с пароксизмальным течением и выраженной вегетативной лабильностью [48].

С точки зрения психодиагностики, в практике врача-кардиолога, аритмолога до привлечения специалиста в области психического здоровья могут быть полезны следующие инструменты: опросник определения уровня невротизации и психопатизации, личностный опросник Мини-мульти (краткий опросник личностных характеристик), опросник Басса – Дарки, Кука – Медли (агрессия, враждебные реакции), а также проективные методики, например Hand-test, тест Розенцвейга (на фрустрационную толерантность). В качестве краткого скрининга с простой интерпретацией результатов подойдут опросники депрессии и тревоги: опросник гневливости Спилбергера, опросник тревоги Спилбергера – Ханина. Для диагностики тревоги о здоровье, воспринимаемых факторах риска подойдут вышеописанные опросники SHAI и OSIPRF соответственно.

Основными направлениями в лечении психоэмоционального состояния пациентов должны быть медикаментозная терапия и психотерапевтические вмешательства (психообразование, психокоррекция, когнитивно-поведенческая психотерапия). Учитывая высокую распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, препаратами выбора должны быть антидепрессанты и анксиолитики [52]. Однако при лечении трициклическими антидепрессантами необходимо помнить, что данные лекарственные средства в сочетании с антиаритмическими препаратами (амиадорон, сатолол) могут выражено увеличивать интервал QT, что в свою очередь повышает риск развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [65].

Психотерапия должна быть направлена на снижение психологического и физиологического ответа на стресс, управление гневом [24]. По данным вышеупомянутого проспективного исследования Women Health Study, позитивный взгляд на жизнь снижает риск развития ФП на 31%. Психологическая коррекция, когнитивно-пове-

денческая психотерапия для пациентов с нарушениями ритма могут способствовать снижению риска внезапных сердечных катастроф, индуцированных негативными эмоциями [38]. Выявлено, что занятия йогой уменьшают эпизоды фибрилляции предсердий, в том числе бессимптомной, положительно влияют на депрессию и тревогу. Кроме того, они улучшают составляющие понятия «качество жизни», такие как социальное функционирование и психическое здоровье. Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления существенно различаются до и после йоги [60]. В контексте кардиологической реабилитации было продемонстрировано, что улучшение дыхательной деятельности может привести к улучшению эмоционального состояния [56].

Психообразование пациентов играет немаловажную роль как в плане комплаентности, так и с точки зрения профилактики ССЗ и их осложнений. Контроль частоты приступов остается необходимым для улучшения качества жизни пациентов с предсердной и желудочковой тахикардией. Основываясь на обширных данных, наглядно демонстрирующих связи между отрицательными эмоциями и предсердной и желудочковой аритмией, а также предварительных данных о том, что дополнительные и традиционные методы управления стрессом могут быть полезны для снижения частоты аритмий, важно информировать пациентов об этих методах лечения [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На развитие и течение нарушений ритма влияют не только ситуативные эмоциональные реакции пациента, но и личностные черты, которые сопровождают его всю жизнь и проявляются задолго до возникновения болезни. В то же время приверженность к медикаментозной терапии и изменение образа жизни не являются единственными возможными модификаторами сердечного риска. Снижение тяжести заболевания требует комплексного подхода, в частности психодиагностики, психокоррекции, психотерапии и психофармакотерапии. Мультидисциплинарный подход в области поведенческой кардиологии открывает новые направления в изучении таких пациентов.

Понимание психоэмоционального состояния пациента в развитии нарушений ритма делает актуальным внедрение психологического обследования еще на этапе диспансеризации, помогает выбрать необходимый тип вмешательства и тем самым уменьшить риск развития аритмии, что может сократить дальнейшие возможные затраты

средств здравоохранения на лечение. В свою очередь, внедрение психологического обследования в диагностику на госпитальном этапе позволит оказать комплексную помощь пациенту во время прохождения лечения и в дальнейшем сократить вероятность рецидивов.

Дальнейшее развитие такого подхода к данной проблеме приведет к созданию новых программ ранней диагностики, профилактики и лечения кардиальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk – current opinion. *Swiss Medical Weekly*. 2012; 142 (1). DOI: 10.4414/smww.2012.13502.
2. Huffman J.C., Smith F.A., Blais M.A., Januzzi J.L., Frichione G.L. Anxiety, independent of depressive symptoms, is associated with in-hospital cardiac complications after acute myocardial infarction. *J. Psychosom. Res.* 2008; 65 (6): 557–563. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.08.001.
3. Stafford L., Berk M., Jackson H.J. Are illness perceptions about coronary artery disease predictive of depression and quality of life outcomes? *J. Psychosom. Res.* 2009; 66 (3): 211–220. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.09.005.
4. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012; 9 (6): 360–370. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.45.
5. Кравченко А.Я., Лабжания Н.Б., Богомолова А.Д. Исследование связи агрессивности и враждебности с инфарктом миокарда. *Молодой ученый*. 2014; 8 (67): 343–347. [Kravchenko A.Y., Labzhaniya N.B., Bogomolov, A.D. Study of the relationship of aggressiveness and hostility with myocardial infarction. *Young Scientist*. 2014; 8 (67): 343–347 (in Russ.).]
6. Harlan W.R. Physical and psychosocial stress and the cardiovascular system. *Circulation*. 1981; 63 (1): 266A–271A. PMID: 748406.
7. Roohafza H.R. Stress and heart. *ARYA Atheroscler.* 2012; 2 (2): 60–61.
8. Minc S., Sinclair G., Taft R. Some psychological actors in coronary heart disease. 1962; *Psychosomatic Medicine*. 1963; 25 (2): 133–139.
9. Peacock J., Whang W. Psychological distress and arrhythmia: risk prediction and potential modifiers. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Elsevier BV. 2013; 55 (6): 582–589. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.03.001.
10. Saeidi M., Komasi S. Open single item of perceived risk factors (OSIPRF) toward cardiovascular diseases is an appropriate instrument for evaluating psychological symptoms. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine*. 2016; 4 (4): 527–528. DOI: 10.22038/jctm.2016.7874.
11. Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Ермушева А.А. Адаптация русскоязычной версии методики Р. Salkovskis «Краткий опросник тревоги о здоровье» (SHORT HEALTH ANXIETY INVENTORY). *Теоретическая и экспериментальная психология*. 2014; 7 (1): 30–37. [Zhelonkina T.A., Enikolopov S.N., Ermusheva A.A. Adaptation of the Russian version of P. Salkovskis “SHORT HEALTH ANXIETY INVENTORY”. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2014; 7 (1): 30–37 (in Russ.).]
12. Salkovskis P.M., Warwick H.M. Meaning, misinterpretations, and medicine: a cognitive-behavioral approach to understanding health anxiety and hypochondriasis. Oxford: Oxford University Press, 2001; 202–222.
13. Burg M.M., Jain D., Soufer R., Kerns R.D., Zaret B.L. Role of behavioral and psychological factors in mental stress-induced silent left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22 (2): 440–448. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90048-6.
14. Лебедева У.В. Динамика психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с жизнеопасными нарушениями ритма сердца. СПб., 2006: 227. [Lebedeva U.V. Dynamics of psycho-emotional status and quality of life of patients with life-threatening heart rhythm disorders. St. Petersburg, 2006; 227 (in Russ.).]
15. McCraty R. Exploring the role of the heart in human performance. *Science of the Heart*. 2016; 2: 70. DOI: 10.13140/RG.2.1.3873.5128.
16. McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., Bradley R.T. The coherent heart: heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review*. 2009; 5 (2): 10–115.
17. Verrier R.L., Hagestad E.L., Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation*. 1987; 75 (1): 249–254. DOI: 10.1161/01.cir.75.1.249.
18. Peters R.W., McQuillan S., Resnick S.K., Gold M.R. Increased Monday incidence of life-threatening ventricular arrhythmias: experience with a third-generation implantable defibrillator. *Circulation*. 1996; 94: 1346–1349.
19. Lampert R., Joska T., Burg M.M., Batsford W.P., McPherson C.A., Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2002; 106 (14): 1800–1805. DOI: 10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1.
20. Bhattacharyya M.R., Steptoe A. Emotional triggers of acute coronary syndromes: strength of evidence, biological processes, and clinical implications. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2007; 49 (5): 353–365. DOI: 10.1016/j.pcad.2006.11.002.
21. Buckley U., Shivkumar K. Stress-induced cardiac arrhythmias: The heart-brain interaction. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016; 26 (1): 78–80. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.05.001.
22. Lane R.D., Jennings J.R. Hemispheric asymmetry, autonomic asymmetry, and the problem of sudden cardiac death. In: Davidson R.J., Hugdahl K. (ed.) *Brain asymmetry*. Cambridge: MIT Press, 1995: 271–304.
23. Lampert R. Anger and ventricular arrhythmias. *Current Opinion in Cardiology* 2010; 25 (1): 46–52. DOI: 10.1097/hco.0b013e32833358e8.

24. Lampert R. Behavioral influences on cardiac arrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016; 26 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.04.008.
25. Taggart P., Boyett M.R., Logantha S., Lambiase P.D. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart. *Frontiers in Physiology*. 2011; 2: 67. DOI: 10.3389/fphys.2011.00067.
26. Лебедева У.В. Психосоматические и соматопсихические соотношения при жизнеопасных нарушениях сердечного ритма. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2006; 1: 22–25. [Lebedeva U.V. Psychosomatic and somatopsychic relationships in life-threatening cardiac arrhythmias. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2006; 1: 22–25. (in Russ.)].
27. Lown B., Verrier R.L., Corbalan R. Psychologic stress and threshold for repetitive ventricular response. *Science*. 1973; 182: 834–836. DOI: 10.1126/science.182.4114.834.
28. Lown B., Verrier R.L., Rabinowitz S.H. Neural and psychological mechanisms and the problem of sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol*. 1977; 39 (6): 890–902. DOI: 10.1016/s0002-9149(77)80044-1/
29. Reich P., DeSilva R.A., Lown B., Murawski B.J. Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *JAMA*. 1981; 246: 233–235.
30. Brodsky M.A., Sato D.A., Iseri L.T., Wolff L.J., Allen B.J. Ventricular tachyarrhythmia associated with psychological stress: the role of the sympathetic nervous system. *JAMA*. 1987; 257 (15): 2064–2067.
31. Janszky I., Ahnve S., Lundberg I., Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56 (1): 31–37. DOI:10.1016/j.jacc.2010.03.033.
32. Брель Е.Ю., Бохан Н.А., Стоянова И.Я. Психологическая структура алекситимического пространства у пациентов с заболеваниями CCC. *Обзор в психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018; 2: 90–96. Brel E.Yu., Bokhan N.A., Stoyanova I.Ya. The psychological structure of alexithymic space in patients with cardiovascular diseases. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2018; 2: 90–96 (in Russ.)]. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-2-90-96.
33. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014; 6: 213–220. DOI: 10.2147/CLEP.S47385.
34. Thrall G., Lip G.Y., Carroll D., Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2007; 132 (4): 1259–1264. DOI: 10.1378/chest.07-0036.
35. Andrikopoulos G., Pastromas S., Mantas I. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2014; 55 (4): 281–287. DOI: 10.1155/2018/7408129.
36. Gehi A.K., Sears S., Goli N. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: implications for therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012; 23 (5): 473–478. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02264.x.
37. Cheng Y.F., Leu H.B., Su C.C. Association between panic disorder and risk of atrial fibrillation: A nationwide study. *Psychosom. Med*. 2013; 75 (1): 30–35. DOI: 10.1097/psy.0b013e318273393a.
38. Von Eisenhart Rothe A.F., Goatee A., Kirchhof P. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace*. 2014; 16 (6): 812–819. DOI: 10.1093/europace/eut361.
39. Lane D.A., Langman C.M., Lip G.Y., Nouwen A. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *J. of Psychosom. Research*. 2009; 66 (3): 203–210. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.10.007.
40. Thompson T.S., Barksdale D.J., Sears S.F., Mounsey J.P., Pursell I., Gehi A.K. The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014; 37 (4): 439–446. DOI: 10.1111/pace.12292.
41. Wyndham C.R.C. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Texas Heart Institute Journal*. 2000; 27 (3): 257–267. PMID: 11093410.
42. McCabe P.J. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2011; 4: 413–419. DOI: 10.2147/JMDH.S19315.
43. Prasun M.A. Providing best practice in the management of atrial fibrillation in the United States. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2012; 27 (5): 445–456. DOI: 10.1097/JCN.0b013e318241736f.
44. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom. Med*. 2005; 67 (5): 692–694. DOI: 10.1097/01.psy.0000174050.87193.96.
45. Rommel J., Simpson R., Mounsey J.P. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111 (2): 208–212. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.017.
46. Edmondson D., Newman J.D., Whang W., Davidson K.W. Emotional triggers in myocardial infarction: do they matter? *Eur. Heart J*. 2013; 34 (4): 300–306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs398.
47. Brouwers C., Kupper N., Pelle A.J. Depressive symptoms in outpatients with heart failure: importance of inflammatory biomarkers, disease severity and personality. *Psychol. Health*. 2014; 29 (5): 564–582. DOI: 10.1080/08870446.2013.869813.
48. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W., Saab P.G., Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac prac-

- tice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (5): 637–651. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.005.
49. Saeidi M., Komasi S., Soroush A., Zakiei A., Shakeri J. Gender differences in patients' beliefs about biological, environmental, behavioral, and psychological risk factors in a cardiac rehabilitation program. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine.* 2014; 2 (4): 215–220. DOI: 10.22038/jctm.2014.3490.
 50. Григорьев П.Е., Васильева И.В. Связь экзистенциальных характеристик и жизнестойкости с психосоматической кардиосимптоматикой у лиц молодого возраста. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 33–41. [Grigoriev P.E., Vasilieva I.V. The relationship of existential characteristics and resilience with psychosomatic cardio symptoms in young people. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (4): 33–41. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-33-41.
 51. Barth J., Volz A., Schmid J.P., Kohls S., von Känel R., Znoj H. Gender differences in cardiac rehabilitation outcomes: do women benefit equally in psychological health? *Journal of Women's Health.* 2009; 18 (12): 2033–2039. DOI: 10.1089/jwh.2008.1058.
 52. Dewland T.A., Vittinghoff E., Harris T.B. Inflammation as a Mediator of the association between race and atrial fibrillation: results from the Health ABC Study (Health, Aging, and Body Composition). *JACC Clin. Electrophysiol.* 2015; 1 (4): 248–255. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.014.
 53. Barefoot J.C., Dodge K.A., Peterson B.L., Dahlstrom W.G., Williams R.B. The Cook-Medley hostility scale: item content and ability to predict survival. *Psychosomatic Medicine.* 1989; 51 (1): 46–57. DOI: 10.1097/00006842-198901000-00005.
 54. Гарганеева Н.П. Психосоциальный стресс и метаболизм липидов: концепция факторов риска и новый подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ.* 2008; 16 (12): 1712–1719. [Garganeeva N.P. Psychosocial stress and lipid metabolism: the concept of risk factors and a new approach to the prevention of cardiovascular diseases. *RMJ.* 2008; 16 (12): 1712–1719 (in Russ.)].
 55. Komasi S., Soroush A., Nazeie N., Saeidi M., Zakiei A. Enneagram personality system as an effective model in prediction of risk of cardiovascular diseases: a Case-Control Study. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine.* 2016; 4 (3): 468–473. DOI: 10.22038/jctm.2016.7403.
 56. Marik P.E., Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 305. DOI: 10.1186/cc12514.
 57. Park S., McIntyre R.S., Kim B. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein levels in elderly patients with newly diagnosed depression. *Psychosomatics.* 2014; 55 (6): 640–649. DOI: 10.1016/j.psych.2013.12.010.
 58. Kelley R.C., Ferreira L.F. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail. Rev.* 2016; 22 (2): 191–207. DOI: 10.1007/s10741-016-9549-4.
 59. Bordoni B., Marelli F., Morabito B., Sacconi B. Depression, anxiety and chronic pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the influence of breath. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2017; 87 (1): 811. DOI: 10.4081/monaldi.2017.811.
 60. Louvaris Z., Vogiatzis I. Physiological basis of cardiopulmonary rehabilitation in patients with lung or heart disease. *Breathe (Sheff).* 2015; 11 (2): 120–127. DOI: 10.1183/20734735.021114.
 61. Reavell, J., Hopkinson M., Clarkesmith D., Lane D.A. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine.* 2018; 80 (8): 742–753. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000626.
 62. Lakkireddy D., Atkins D., Pillarisetti J. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 61 (11): 1177–1182. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.060.
 63. Sang C.H., Chen K., Pang X.F. Depression, anxiety, and quality of life after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2013; 36: 40–45. DOI: 10.1002/clc.22039.
 64. Efremidis M., Letsas K.P., Lioni L., Giannopoulos G. Association of quality of life, anxiety, and depression with left atrial ablation outcomes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2014; (37): 703–711. DOI: 10.1111/pace.12420.
 65. Fayssol A., Issi J., Guerbaa M., Raynaud J.C., Heroguele V. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2011; 60 (3): 165–168. DOI: 10.1016/j.ancard.2010.12.002.

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; директор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; гл. внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора; президент WADP; председатель правления Российского общества психиатров; директор регионального центра ВОЗ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Authors information

Neznanov Nicolay G., DM, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Addictions, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Director of NRMC PN V.M. Bekhterev; Chief Expert in Psychiatry of the Health Ministry; President of the WADP; the Chairman of the Board of the Russian Society of Psychiatrists; Director of the Regional Centre of the WHO. St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

Лебедева Ульяна Владимировна, д-р мед. наук, доцент, кафедра психиатрии и наркологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-9736-7890.

Петрова Виктория Борисовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности, врач-кардиолог, отделение кардиохирургии с хирургическим лечением сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции (рентгенохирургическими методами), СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-1672-4922.

Омар Рида, канд. мед. наук, доцент, кафедра психиатрии и наркологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-3462-5215.

Пальчикова Екатерина Игоревна, мл. науч. сотрудник, отделение гериатрической психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-9313-5435.

Юсифзаде Амина Эхтибар Кызы, клинический ординатор, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-2344-4408.

(✉) **Пальчикова Екатерина Игоревна**, e-mail: ofcoursekate@gmail.com.

Поступила в редакцию 28.12.2018
Подписана в печать 12.09.2019

Lebedeva Ulyana V., DM, Associate Professor, Department of Psychiatry and Addictions, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9736-7890.

Petrova Victoria B., PhD, Associate Professor, Department of Geriatrics, Propaedeutics and Management of Nursing Activities, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Cardiologist, Department of Cardiac Surgery Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrostimulation (Endovascular Techniques) North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1672-4922.

Rida Omar, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry and Addictions, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3462-5215.

Palchikova Ekaterina I., Junior Researcher, Geriatric Psychiatry Department, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9313-5435.

Yusifzade Amina E.K., Resident, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics named after G. Lang, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2344-4408.

(✉) **Palchikova Ekaterina I.**, e-mail: ofcoursekate@gmail.com

Received 28.12.2018
Accepted 12.09.2019

Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона

Никитина М.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Брагина Е.Ю.², Алифирова В.М.¹, Жукова И.А.¹, Гомбоева Д.Е.², Колупаева Е.С.¹, Жалсанова И.Ж.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Немоторные симптомы являются неотъемлемым проявлением клинической картины болезни Паркинсона (БП). Обзор литературы посвящен изучению последних достижений в области клинических и патофизиологических аспектов немоторных проявлений болезни Паркинсона.

Цель – изучить и обобщить сведения о широком спектре двигательных проявлений БП, их особенностях при данной патологии, раскрыть патофизиологическую связь между моторными и немоторными проявлениями БП, роль нейродегенеративного процесса в клинической картине БП.

Материалы и методы. Поиск по ключевым словам (болезнь Паркинсона, немоторные проявления, апатия, тревога, депрессия, сонливость, боль) в базах данных Web of Science, Core Collection, Scopus, Pubmed по зарубежным журналам.

Результаты. Знания о наличии двигательных проявлениях БП, особенностях их клинических проявлений улучшают диагностику данного нейродегенеративного заболевания уже на этапе обращения пациента за первой врачебной помощью и помогают выбрать оптимальную тактику лечения. Данный литературный обзор охватывает такие немоторные проявления БП, как расстройства настроения (апатия, тревога, депрессия), расстройства импульсивного контроля (дофаминовый дисрегуляторный синдром), расстройства сна (бессонница, чрезмерная дневная сонливость, приступы сонливости, расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз), вегетативные нарушения (констипация, недержание мочи, терморегуляторная дисфункция, кардиоваскулярные нарушения, ортостатическая гипотензия) и нарушения когнитивной сферы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные проявления, апатия, тревога, депрессия, сонливость, боль.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Обзор подготовлен в рамках выполнения гранта Совета по грантам президента Российской Федерации (грант № МК-813.2019.7, «Клинико-эпидемиологические особенности нейродегенеративных заболеваний Томской области»).

Для цитирования: Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю., Алифирова В.М., Жукова И.А., Гомбоева Д.Е., Колупаева Е.С., Жалсанова И.Ж. Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 222–232. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>.

УДК 616.858-021.3-07-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>

Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease

Nikitina M.A.¹, Zhukova N.G.¹, Bragina E.Yu.², Alifirova V.M.¹, Zhukova I.A.¹,
Gomboeva D.E.², Kolupaeva E.S.¹, Zhalsanova I.Zh.²

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences

10, Naberezhnaya Ushayki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Non-motor symptoms are an essential manifestation of the clinical picture of Parkinson's disease (PD). This literature review is devoted to the study of recent advances in the field of clinical and pathophysiological aspects of the non-motor manifestations of Parkinson's disease.

Aim. The aim was to study and generalize the wide range of non-motor manifestations of PD and their features in this pathology, and to reveal the pathophysiological link between motor and non-motor manifestations of the disease and the role of the neurodegenerative process in the clinical picture of PD.

Materials and methods. Keywords (Parkinson's disease, non-motor symptoms, apathy, anxiety, depression, sleep disorder, pain) search in the Web of Science, Core Collection, Scopus, Pubmed databases.

Results. Knowledge about the presence of PD non-motor symptoms, characteristics of their manifestations improve their diagnosis and help to choose the correct treatment strategy. This survey comprises non-motor manifestations of PD, such as: mood disorders (apathy, anxiety, depression), impulse control disorders (dopamine dysregulation syndrome), sleep disorders (insomnia, excessive daytime sleepiness, bouts of sleepiness, conduct disorder in REM phase of sleep), autonomic disorders (constipation, enuresis, thermoregulatory dysfunction, cardiovascular disorders, orthostatic hypotension), and cognitive impairment.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, apathy, anxiety, depression, sleep disorder, pain.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Source of financing. The study was performed with the support of Council on grants of the President of the Russian Federation (Grant № МК-813.2019.7, "Clinical and epidemiological features of neurodegenerative diseases of the Tomsk region").

For citation: Nikitina M.A., Zhukova N.G., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Gomboeva D.E., Kolupaeva E.S., Zhalsanova I.Zh. Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 222–232. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – это второе по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание человека, достигающее 1% среди лиц 60 лет и старше [1]. В России распространенность БП соответствует общемировому уровню, и, по данным эпидемиологических ис-

следований, проведенных в отдельных субъектах страны, находится в пределах от 40 до 140 случаев на 100 тыс. населения [2]. Согласно прогнозам, в ряде стран численность лиц с БП к 2030 г. увеличится в 1,5–2 раза [3].

На сегодняшний день установлено, что в основе БП лежит нейродегенеративный процесс, однако вопрос о месте его возникновения

и длительности течения до проявления классическими моторными симптомами остается предметом многочисленных дискуссий. Между тем, учитывая выраженную гетерогенность заболевания, по всей вероятности, имеется несколько вариантов течения патологического процесса [4].

Так, благодаря достижениям молекулярной биологии, значительному прогрессу в области нейрофизиологии и нейровизуализации, неуклонному расширению экспериментальной базы по изучению БП, фундаментальные представления об этой патологии за последнее десятилетие были пересмотрены. В настоящее время распространена концепция об имеющейся длительной латентной стадии при различных нейродегенеративных заболеваниях, включая БП. Основными предпосылками, позволяющими ее обосновать, являются активно предпринимающиеся попытки идентификации сложного патобиохимического каскада патогенеза БП наряду с параллельно развивающейся концепцией немоторных проявлений этого заболевания [4, 5].

Традиционно БП относят к заболеваниям, преимущественно затрагивающим двигательную сферу. Ведущие признаки болезни, такие как гипокинезия, ригидность, тремор и постуральная неустойчивость, ограничивающие активность пациентов, связывают с недостаточностью дофамина в подкорковых ядрах головного мозга [6, 7]. Однако на сегодняшний день представления о БП как о заболевании, нарушающем регуляцию движения, в основе которого лежит изолированное поражение дофаминергической системы, подвергнуты переосмыслению. Мультисистемность патологического процесса при БП связана не только с дисфункцией дофаминергической, но и других медиаторных систем, таких как норадренергическая, серотонинергическая и ГАМК-ергическая, что обуславливает широкий спектр проявлений заболевания [8–11]. Сегодня уже недостаточно оценивать выраженность проявлений брадикинезии, тремора и ригидности для формирования представления о процессе в целом или стадии его развития.

Появление широкого спектра препаратов для терапии БП, весьма специфически влияющих на химические процессы мозга и имеющих различные топографические точки приложения своего действия, предъявляет определенные требования к клиническому прогнозу эффективности как по отношению к целевым симптомам, так и в отношении процесса в целом, его динамики и перспектив [12, 13].

КЛАССИФИКАЦИИ НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В настоящее время особое внимание уделяется немоторным симптомам БП [14, 15]. Впервые широкий спектр немоторных проявлений БП, включающий в себя вегетативные, нервно-психические, сенсорные расстройства, усталость, нарушения сна и бодрствования, был систематизирован в 2006 г. K. Ray Chaudhuri и соавт. [16]. Немоторные симптомы отмечаются у всех пациентов с БП, являясь отягощающим фактором в общем бремени болезни, но становятся более выраженными по мере прогрессирования заболевания [17]. Некоторые из них, например усталость, тревога и вегетативные нарушения, имеются уже на начальных стадиях болезни, до начала приема противопаркинсонических препаратов [9, 18]; другие, согласно собственным клиническим наблюдениям и литературным данным, могут даже за несколько лет предшествовать дебюту двигательного дефицита при БП: боль, депрессия, гастроинтестинальные нарушения (констипация), обонятельная дисфункция и нарушения движения глаз в фазу сна с быстрым движением глаз – REM-фаза сна [19–21]. На развернутых стадиях БП практически у всех пациентов с моторными флуктуациями присутствуют немоторные симптомы. В результате многочисленных исследований установлено, что на момент верификации диагноза БП показатель их распространенности составляет 21%, однако уже через 7 лет после манифестации заболевания достигает 88% [9, 22].

Некоторые исследователи утверждают, что выраженность немоторных симптомов варьирует в зависимости от уровня дофаминергической стимуляции [23]. Однако другие ученые утверждают, что большинство немоторных симптомов резистентны к терапии леводопой и являются следствием нарушения недофаминергической системы, что следует из гипотезы о вовлеченности серотонинергических, холинергических и норадренергических нейротрансмиттеров в патогенез БП. Так, в развитии депрессии при БП играет роль не только норадренергическая, но и дофаминергическая передачи в лимбической системе [24]. Из этого можно сделать вывод, что в лечении подавляющего большинства немоторных проявлений наряду с дофаминергической терапией, недофаминергическая играет важную роль. Однако сама же дофаминергическая терапия может способствовать развитию лекарственных-индуцированных галлюцинаций и психоза, гипомании, а также импульсивно-компульсивных

поведенческих расстройств, таких как дофаминовый дисрегуляторный синдром [25–27]. Таким образом, многие из не двигательных проявлений БП развиваются позже в течение болезни и в значительной степени усложняют подбор препаратов, способствуют прогрессированию инвалидизации.

Поскольку часть немоторных симптомов возникает в самом начале болезни, предшествуя двигательным нарушениям, они являются «премоторными». В литературе широко обсуждаются признаки, возникающие до развития полной классической картины БП [8, 28]. Теоретически, они могут представлять собой как факторы риска, предрасполагая к развитию заболевания, так и быть наиболее ранними проявлениями уже начавшегося нейродегенеративного процесса. Симптомы, возникающие при этом, обозначаются как «субклинические симптомы», «продромальные симптомы» или «премоторные симптомы». Термин «премоторные симптомы» наилучшим образом отражает последовательную взаимосвязь происходящих процессов, констатируя начало заболевания и предполагая дальнейшее появление наиболее типичных двигательных синдромов. Концепция о наличии премоторных симптомов и возможности диагностики заболевания на стадии их проявления была предложена Heiko Braak и соавт. [29]. Они доказали, что патологический процесс образования α -синуклеина начинается в передних обонятельных ядрах и нижней части ствола мозга и распространяется вверх от продолговатого мозга, вовлекая в процесс компактную часть черной субстанции только на 3-й стадии [4, 30].

Премоторные симптомы обусловлены первоначальным вовлечением в патологический процесс периферической вегетативной нервной системы. И хотя в литературе достаточно устойчивым считается определение БП как нейродегенеративного заболевания центральной нервной системы, достаточно интересно рассмотреть возможность того, что процесс на самом деле начинается в периферической нервной системе. Так, тельца и нейриты Леви найдены в звездчатых ганглиях и сердечном симпатическом сплетении, пучке Ауэрбаха и мозговом веществе надпочечников в отсутствии патологии центральной нервной системы [31, 32]. Недавно агрегаты α -синуклеина были обнаружены также в вегетативных сплетениях брюшной полости и пузырьках простаты при проведении хирургических операций у здоровых лиц без неврологической патологии (у одного из которых были выявлены расстройства поведения в REM-фазе сна) [4, 33].

С.Н. Adler и соавт. (2012) исследовали большую группу пожилых людей, которые согласились на проведение последующего посмертного исследования [34]. Результатом исследования стало сообщение о проспективной оценке 70 человек, у 15 из которых были обнаружены единичные тельца Леви. Тщательное нейропсихологическое тестирование не выявило различий между двумя группами. Единственное существенное различие было в исполнении теста следования по маршруту Б. Несмотря на ожидаемое сокращение в полосатом теле тирозингидроксилазы, не было обнаружено никаких аномалий движения, которые могли бы отличить лиц с тельцами Леви и без них [4, 34].

Несмотря на то, что немоторным симптомам у пациентов с БП в последнее время уделяется большое внимание в связи с признанным вкладом в общее бремя заболевания, единой их классификации не существует. Так, в литературе наиболее часто встречается несколько вариантов классификации немоторных симптомов:

I. В зависимости от причинного фактора [4]:

1) связанные с заболеванием (вызванные основными симптомами БП либо экстраинтразигральными дегенеративными изменениями);

2) вызванные сопутствующей патологией (например, цереброваскулярной); 3 – связанные с лекарственной терапией (с колебаниями эффекта леводопы либо вызванные побочными действиями лекарственных средств).

II. В зависимости от времени проявления с более точным разграничением по сфере проявления нарушений [35]:

1) ранние: психические (тревога, депрессия, нарушение сна в REM-фазе сна (нарушение поведения во сне с быстрым движением глаз), не-курение?); вегетативные (констипация); сенсорные (гипо- или аносмия, скелетно-мышечная боль, наиболее часто встречающаяся в виде плече-лопаточного синдрома);

2) поздние: психические (деменция, апатия, астения, панические атаки, психоз, дневная сонливость); вегетативные (ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, нарушение терморегуляции, сексуальная дисфункция, сиалорея); сенсорные (центральная боль, скелетно-мышечная боль, обусловленная камптокормией).

III. В соответствии со стадийностью патологического процесса по Heiko Braak (2003), большинство немоторных симптомов появляются и нарастают по мере прогрессирования болезни [30, 36]:

1) продромальный период болезни может длиться более 20 лет до момента проявления

двигательных нарушений и характеризуется такими симптомами, как гипосмия, констипация, нарушения мочеиспускания и эрекции, что связано с поражением кишечного сплетения, обонятельных луковиц, двигательного ядра X нерва;

2) примерно за 10 лет до двигательного дебюта отмечаются такие симптомы, как расстройство сна, депрессия и боль, что обусловлено вовлечением в патологический процесс голубого пятна, ядер шва и гигантоклеточного ядра, ретикулярной формации;

3) третья и четвертая стадии по Н. Braak соответствует вовлечению в патологический процесс черной субстанции, миндаины (amygdala), педункуло-понтинного ядра, ядра Мейнерта – это дебют специфических двигательных проявлений БП (гемистадия, I стадия по Хен и Яру);

4) дальнейшее вовлечение височной доли, гиппокампа, ядра таламуса – это стадия прогрессирования двигательных нарушений (двусторонние симптомы, II стадия по Хен и Яру);

5) в среднем после 10 лет с момента дебюта двигательной симптоматики у пациента с БП имеют место такие немоторные симптомы, как когнитивные нарушения, нарушения сна, никтурия. В этот период со стороны двигательной сферы появляется нарушение поддержания баланса, что можно объяснить вовлечением в патологический процесс префронтальной коры и третичных сенсорных ассоциативных областей (постуральная неустойчивость, III стадия по Хен и Яру);

6) при поражении вторичных, а затем первичных моторных и сенсорных областей коры прогрессирует когнитивное снижение, усиливается постуральная неустойчивость и возрастает частота падений (больной нуждается в посторонней помощи, IV стадия по Хен и Яру);

7) через 20 лет от начала двигательных проявлений большинство пациентов прикованы к креслу и имеют грубые когнитивные нарушения, деменцию. На этом этапе, как правило, присутствует весь спектр немоторных нарушений, таких как апатия, астения, психотические и поведенческие нарушения, дневная сонливость, ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, нарушение терморегуляции, сексуальная дисфункция, сиалорея, центральная скелетно-мышечная боль.

IV. Синдромальный подход рассмотрения немоторных симптомов у пациентов с БП встречается у ряда авторов с некоторыми вариациями [8, 9, 15, 36]. Этот подход наиболее удобен в клинической практике, так как представляет основной интерес врача-невролога с точки зре-

ния видения и ведения пациента, формулировки диагноза, назначения терапии и прослеживания динамики заболевания. Так как на сегодняшний день этиотропного лечения не найдено, лекарственные средства назначаются, основываясь на имеющихся у пациента синдромах, стремясь к их наиболее полной коррекции. С нашей точки зрения, рассмотрение немоторных проявлений БП, связанных единым патогенезом, наиболее целесообразной представляется классификация, предложенная в 2009 г. E.C. Wolters и соавт. [37]:

1) нейropsychиатрические расстройства: апатия, тревога и панические атаки, депрессия, расстройство импульсного контроля (дофаминовый дизрегуляторный синдром, характеризующийся как компульсивный, навязчивый прием дофаминергических препаратов), включающий в себя пандинг (одержимость, интенсивное увлечение совершением комплекса стереотипных, бесцельно повторяющихся действий: перебирание, сортировка или перекалывание), гемблинг (игромания), компульсивный шопинг, компульсивное переедание, гиперсексуальность, когнитивные нарушения и психоз;

2) расстройства сна: фрагментация, бессонница, чрезмерная дневная сонливость или ее приступы, расстройства поведения в REM-фазу сна;

3) вегетативные нарушения, обусловленные парасимпатической холинергической дисфункцией (сухость во рту, констипация, недержание мочи, эректильная дисфункция, нарушения пиломоторной реакции), симпатической холинергической дисфункцией (нарушения терморегуляторного характера, гипо- и гипергидроз) и норадренергической недостаточностью (причина кардиоваскулярных нарушений, ортостатической гипотензии);

4) другие: усталость, боль.

ТРЕВОГА

Согласно литературным данным и нашим собственным наблюдениям, тревога распространена в два раза чаще среди пациентов с БП по сравнению с популяцией в целом [38]. При БП симптомы тревоги наблюдаются в среднем в 40% случаев [39]. В течение всего заболевания тревогу испытывают 30–50% больных [9, 25], что частично может быть объяснено влиянием этой болезни на все сферы жизни. Так, с одной стороны, сам факт установленного диагноза БП, как и любого другого хронического неизлечимого заболевания, может быть значительным психоэмоциональным стрессом для пациента и его семьи [9, 25], с другой стороны, сама болезнь предрасполагает к разви-

тию симптомов тревоги и депрессии в результате наличия нейромедиаторного дисбаланса [7, 9, 24]. Одним из самых известных является положение, что недостаток выработки дофамина способствует нарушению эмоциональной регуляции. Однако согласно последним данным, в развитии эмоционально-аффективных нарушений при БП играет роль дегенерация не только дофаминергических, но и серотонинергических, холинергических и норадренергических нейронов, вследствие чего нарушается выработка норадреналина и серотонина [24, 40]. Кроме того, морфологически установлено, что потеря нейронов в голубом пятне (*locus coeruleus*) иногда более значительна, чем в черной субстанции. Дисфункция таких структур как миндалевидное ядро, медио-дорзальный таламус и вентральный стриатум, относящихся к лимбической системе, также способствует возникновению аффективных расстройств при БП [39, 41]. Тревога непременно приводит к ухудшению качества жизни пациентов вследствие развития социальной изоляции, агрессии, ухудшения моторных проявлений БП и отрицательного влияния на когнитивные функции [42].

У пациентов с БП тревога может предшествовать первым двигательным проявлениям БП и описывается в литературе как черта, характерная для так называемой паркинсонической личности. На развернутых стадиях заболевания у пациентов с БП, имеющих моторные флуктуации, уровень тревоги нередко колеблется в зависимости от фазы действия препаратов леводопы [12]. Также установлено, что симптомы тревоги усиливаются при относительной передозировке дофаминергических препаратов [1, 12, 25].

Тревожные расстройства могут проявляться как общей тревожностью, так и паническими атаками, социофобией и обсессивно-компульсивными расстройствами [8]. Хотя импульсивно-компульсивные расстройства отличаются от обсессивно-компульсивных, есть феноменологическое дублирование, указывающее на общность определенных нейробиологических механизмов. При обоих упомянутых выше нарушениях диагностическим критерием является «чрезмерное поведение», приводящее к «значительному ухудшению» в основных сферах жизни [43].

ИМПУЛЬСИВНЫЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

На фоне длительной дофаминергической терапии примерно у 10% пациентов с БП развиваются сложные нарушения поведения, которые обозначаются как импульсивно-компульсивные

нарушения. Они представлены тремя синдромами: нарушение импульсного контроля, дофаминовая дизрегуляция, сложное стереотипное поведение [44].

В 1994 г. J.H. Friedman впервые выявил связь развития пандинга с лекарственными средствами у больных с БП [44]. В 2000 г. были описаны случаи дофаминового дизрегуляторного синдрома и игромании у больных БП, принимавших агонисты дофаминовых рецепторов [45]. Самое большое и наиболее подробное исследование частоты и корреляции импульсивно-компульсивных нарушений при БП было проведено в Канаде и США на базе 46 центров, специализирующихся на двигательных расстройствах – исследование DOMINION [46]. Несмотря на то, что первоначальные случаи импульсивно-компульсивных нарушений при БП зафиксированы и описаны в виде гемблинга (патологических азартных игр), в данном исследовании рассмотрены четыре импульсивно-компульсивных нарушения, наиболее характерных для пациентов с БП (гемблинг, шопингомания, гиперсексуальность, компульсивное переедание). Показатель распространенности каждого из них варьировал от 3,5% (компульсивное сексуальное поведение) до 5,7% (компульсивный шопинг). В целом результаты показали, что импульсивно-компульсивные нарушения характерны для БП. Изучение исследуемой популяции ($N = 3\,090$) выявило демографические и клинические переменные, связанные с импульсивно-компульсивными нарушениями в ходе многофакторного анализа: молодой возраст (до 65 лет), холостяцкий образ жизни, проживание в США, курение и отягощенный семейный анамнез по азартным играм. Получены важные новые результаты, показывающие следующее:

1) помимо игромании встречаются с высокой частотой и другие импульсивно-компульсивные нарушения;

2) имеется тесная связь между приемом агонистов дофамина и импульсивно-компульсивными нарушениями;

3) имеется связь между приемом леводопы и импульсивно-компульсивными нарушениями;

4) существует прямая зависимость между приемом высоких доз леводопы и развитием импульсивно-компульсивных нарушений, при этом отсутствует корреляция между дозой агонистов дофамина и развитием импульсивно-компульсивных нарушений;

5) отсутствует связь между клиническими и демографическими характеристиками и импуль-

сивно-компульсивными расстройствами [46].

ДЕПРЕССИЯ

Согласно проведенным исследованиям, распространенность депрессии в общей популяции составляет 3–10% [38]. На ранних стадиях БП депрессия имеется у 27,6% пациентов [25], на поздних – у 40–50% больных [47]. Последняя характерна для всех стадий течения БП. Вместе с тем установлено, что в 30% случаев диагноз «депрессия» предшествует первым двигательным симптомам БП. Эмоционально-аффективные нарушения могут проявляться в ряде случаев за 20 лет до манифестации двигательных, но в среднем этот период составляет 3–6 лет [39, 41]. Согласно результатам исследования, проведенного в клинике Майо, у лиц с депрессивными расстройствами риск развития БП выше в 1,9 раза, с тревожными – в 2,2, а с наличием обеих – в 2,4 раза [4, 9].

Депрессия может проявляться дистимией (частота которой составляет около 13% среди лиц с БП), большим (17%) и малым (22%) депрессивными расстройствами. Около 35% больных БП имеют клинически выраженные депрессивные симптомы [47], однако доля пациентов с тяжелой депрессией составляет, по различным литературным данным, 3–8%, достигая психотического уровня, при этом и она не заканчивается суицидальными попытками [43]. У больных с моторными флуктуациями встречается преходящая депрессия «периода выключения» (депрессия «off-периода»). Также описаны смены депрессии и маниакального состояния, отмечаемые на фоне моторных флуктуаций [12, 17].

Одной из главных проблем, затрудняющих диагностику депрессии при БП, является схожесть, общие черты, присущие депрессивному синдрому и БП: гипомимия, гипофония, уменьшение психомоторной активности, нарушение внимания, повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение либидо и расстройство сна [9, 41].

Есть точка зрения, что депрессия у пациентов с БП не зависит от возраста, длительности и степени тяжести заболевания [8, 27, 36]. Однако некоторые исследователи утверждают, что наибольшая распространенность этого эмоционально-аффективного нарушения встречается у больных с начальной стадией БП (I стадия по Хен и Яру). Такую зависимость можно объяснить значимостью психологических факторов в развитии депрессивных расстройств на ранних этапах БП, связанных с началом заболевания и установлением диагноза. Затем она несколько снижается

на II стадии (в связи с внутренней адаптацией пациента к хроническому заболеванию и началом приема противопаркинсонической дофаминергической терапии, обладающей антидепрессивным эффектом [12, 16]). Для III и IV стадий БП характерна вновь высокая распространенность депрессии вследствие непрерывно прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Среди пациентов с V стадией БП доля лиц с выраженной депрессией снижается [43]. Другие исследователи утверждают, что частота депрессии выше при дебюте БП с акинетико-ригидной формой, в более молодом возрасте, у лиц женского пола, а также при более быстром темпе прогрессирования заболевания [36] и отягощенном семейном анамнезе по нейродегенеративной патологии [48].

АПАТИЯ

Апатия – одно из самых частых аффективных расстройств при БП, характеризующееся утратой интереса к окружающему, снижением мотивации, инициативы и эмоциональной тупостью [9]. Согласно одним исследователям, частота апатии при БП варьирует от 7 до 70%, согласно другим, разброс гораздо меньше – от 30 до 40% [15, 47]. Она может возникать как в структуре депрессии, так и независимо от нее (примерно у 14% больных) [8, 36].

В последние годы принят новый подход к определению апатии как к «утрате инициативности», т.е. отсутствию стремления к какой-либо деятельности, безучастности, безразличному отношению к происходящему вокруг. Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике депрессии и апатии при БП, так как они имеют такие общие симптомы, как гипомимия, усталость, социальная изоляция, уменьшение удовольствия от ранее любимых занятий и снижение интереса к ним. Зачастую эти два эмоционально-аффективных состояния сочетаются при БП. Однако для апатии как самостоятельного синдрома не характерны тревожный и тоскливый аффекты [2, 6, 27, 49].

РАССТРОЙСТВА СНА

Существенное влияние на качество жизни оказывают нарушения сна, отмечаемые у 60–98% пациентов с БП [50, 51]. В исследовании, проведенном в Гонолулу (The Honolulu-Asia Aging Study, HAAS), риск развития БП у людей, имеющих избыточную дневную сонливость, был значительно выше, по сравнению с лицами, не страдающими ей (в 3,3 раза). Напротив, присутствие других, связанных со сном нарушений: бессонницы, приступов дневной дремоты, утренней шаткости (опьянения), частых ночных пробуж-

дений, не являются значимыми при учете риска развития БП [21, 51]. Необходимо отметить, что нарушения сна в REM-фазу задолго предшествуют появлению других симптомов болезни [4].

Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и зависит от стадии заболевания по шкале Хен и Яра [52]. В основе вторичной инсомнии может лежать ночная скованность, дискинезия, тремор и синдром беспокойных ног. В 15–50% случаев БП наблюдается гиперсомния в дневное время [1]. У части больных развиваются приступы внезапных засыпаний, подобных нарколепсии. Общепризнана связь дневной сонливости с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций при БП [53].

КОНСТИПАЦИЯ

Констипация (запоры) является, пожалуй, самым распространенным симптомом при БП вследствие образования α -синуклеина в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва (*nucleus dorsalis nervi vagi*), предпозвоночных ганглиях и кишечных подслизистых сплетениях [4, 16]. Недавно установлено, что патология α -синуклеина может быть обнаружена при биопсии подслизистой толстой кишки пациентов с БП. Исследования показали, что запоры обычно предшествуют развитию БП более чем за 10–18 лет [34, 52]. Так, в исследовании НААС с последующим длительным наблюдением в течение 24-летнего периода продемонстрирована прямая зависимость между длительностью БП и уменьшением числа перистальтических движений кишечника в течение дня. В этом же исследовании было установлено, что заболеваемость БП особенно высока у лиц, имеющих резистентность к лечению констипации [16, 54].

Вовлечение сердечных симпатических норадренергических нейронов в настоящее время признается в качестве одного из проявлений БП. Согласно результатам ряда исследований [4, 34], проведение сцинтиграфии сердца с помощью введения меченного радиоактивного йода, радиофармпрепарата MIBG (мета-йод-бензил-гуанидин), является эффективным для дифференциальной диагностики больных с наличием патологических телец Леви (БП и деменции с тельцами Леви) от группы контроля и пациентов с другими заболеваниями, проявляющихся паркинсонизмом (таких как мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич) или деменцией (например, болезнь Альцгеймера).

НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ

Обонятельная дисфункция является характер-

ным ранним признаком БП, которая наиболее очевидна уже при наличии у пациентов двигательных симптомов. Согласно ряду многоцентровых исследований, у 96,7% пациентов с БП имеется значительное снижение обоняния (гипосмия и аносмия), при стандартизации по возрасту этот показатель составил 7,5% [19, 55]. Передние обонятельные ядра и тракт поражаются агрегатами α -синуклеина на ранней стадии БП в соответствии с классификацией по Н. Braak (2003). Согласно результатам проведенных исследований, обонятельная дисфункция возникает за короткое время до начала моторных проявлений [9, 24, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы феноменологической самостоятельности немоторных нарушений у пациентов с БП, их патофизиологической общности с двигательными проявлениями заболевания вследствие многофакторности БП и недостаточной разработанности подходов к терапии, являются на сегодняшний день актуальными. Своевременное и адекватное выявление факторов риска прогрессирования немоторных проявлений БП позволит проводить корректную терапию пациентам с высоким риском их развития. Так, в течение последних лет существенно изменилось понимание сути БП как патоморфологического, патофизиологического и развивающегося клинического процесса, охватывающего не только двигательную сферу, но и вызывающего нарушения вегетативной регуляции, очевидные изменения в психоэмоциональном состоянии больных, их поведении [13, 27, 47].

Таким образом, знания о патогенезе БП и ее ранних клинических проявлениях – это динамично развивающееся направление современной неврологии, что, в свою очередь, предъявляет новые, более высокие требования к клинической оценке пациентов. Наиболее актуальным на сегодняшний день является понимание влияния немоторных нарушений на качество жизни больных с БП и их окружение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fenelon G., Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 289 (1–2): 12–17. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.014.
2. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2017; 124 (8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.
3. Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Алтухов И.А., Кострюкова Е.С., Титова М.А., Миронова Ю.С.,

- Ижболдина О.П., Никитина М.А., Перевозчикова Т.В., Файт Е.А., Сазонов А.Э. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 113–125. [Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Altukhov I.A., Kostryukova E.S., Titova M.A., Mironova Y.S., Izboldina O.P., Nikitina M.A., Perevozchikova T.V., Fait E.A., Sazonov A.E. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 113–125. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125.
4. Lang A. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov. Disord.* 2011; 26 (5): 775–783. DOI: 10.1002/mds.23609.
 5. Rana A.Q., Ahmed U.S., Chaudry Z.M., Vasan S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15 (5): 549–562. DOI: 10.1586/14737175.2015.1038244.
 6. Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 22 (Suppl. 1): 119–122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
 7. Macleod A.D., Counsell C.E. Predictors of functional dependency in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31 (10): 1482–1488. DOI: 10.1002/mds.26751.
 8. Weintraub D., Burn D.J. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov. Disord.* 2011; 26 (6): 1022–1031. DOI: 10.1002/mds.23664.
 9. Bonnet A., Jutras M., Czernecki V., Corvol J., Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012. Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. 2012; 2012: 198316. DOI: 10.1155/2012/198316.
 10. Bugalho P., Lampreia T., Miguel R., Mendonça M.D., Caetano A., Barbosa R. Non-motor symptoms in Portuguese Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32267. DOI: 10.1038/srep32267.
 11. Li H., Zhang M., Chen L., Zhang J., Pei Z., Hu A. et al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25 (16): 2740–2746. DOI: 10.1002/mds.23368.
 12. Merello M., Gerschovich E., Ballesteros D., Cerquetti D. Correlation between the movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) during l-dopa acute challenge. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011; 17 (9): 705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002.
 13. Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500. DOI: 10.1002/mds.23394.
 14. Liu W.M., Lin R.J., Yu R.L., Tai C.H., Lin C.H., Wu R.M. The impact of nonmotor symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease in Taiwan. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 2865–2873. DOI: 10.2147/NDT.S88968.
 15. Prakash K.M., Nadkarni N.V., Lye W.K., Yong M.H., Tan E.K. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23 (5): 854–860. DOI: 10.1111/ene.12950.
 16. Chaudhuri K., Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009; 8 (5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
 17. Schapira A. The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (1): 2–3. DOI: 10.1111/ene.12523.
 18. Liepelt-Scarfone I., Pilotto A., Muller K., Bormann C., Gauss K., Wurster I. et al. Autonomic dysfunction in subjects at high risk for Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2015; 262 (12): 2643–2652. DOI: 10.1007/s00415-015-7888-z.
 19. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Алифирова В.М. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. Вып. 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. 2015; 115 (6): 47–52. [Zhukova I.A., Zhukova N.G., Izboldina O.P., Nikitin M.A., Alifirova V.M. Methods for assessing the olfactory function in patients with Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Vol. 2: Neurology and psychiatry of advanced age. 2015; 115 (2): 47–52 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151156244-49.
 20. Cersosimo M.G., Raina G.B., Pecci C., Pellene A., Calandra C.R., Gutiérrez C., Micheli F.E., Benarroch E.E. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J. Neurol.* 2013; 260 (5): 1332–1338. DOI: 10.1007/s00415-012-6801-2.
 21. Peeraully T., Yong M.H., Chokroverty S., Tan E.K. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov. Disord.* 2012; 27 (14): 1729–1737. DOI: 10.1002/mds.25197.
 22. Myller B., Assmus J., Herlofson K., Larsen J.P., Tysnes O.B. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (11): 1027–1032. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.010.
 23. Hauser R., Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (5): 813–818. DOI: 10.1002/mds.23638.
 24. Qamhawi Z., Towey D., Shah B., Pagano G., Seibyl J., Marek K., Borghammer P., Brooks D.J., Pavese N. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain*. 2015; 138 (Pt. 10): 2964–2973. DOI: 10.1093/brain/awv215.
 25. Martínez-Martín P., Damián J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6 (5): 243–245. DOI: 10.1038/nrneuro.2010.49.

26. Goldstein D.S. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (2): 805–826. DOI: 10.1002/cphy.c130026.
27. Balestrino R., Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2017; 373: 173–178. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.060.
28. Iranzo A., Serradell M., Vilaseca I., Valldeoriola F., Salamero M., Molina C., Santamaria J., Tolosa E. Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (6): 600–604. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.009.
29. Visanji N.P., Brooks P.L., Hazrati L.N., Lang A.E. The prion hypothesis in Parkinson's disease: braak to the future. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013; 1: 2. DOI: 0.1186/2051-5960-1-2.
30. Braak H., Rub U., Jansen Steur E.N., Del Tredici K., de Vos R.A. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64 (8): 1404–1410. DOI: 10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82.
31. Tomic S., Rajkovaca I., Pekic V., Salha T., Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol. Belg.* 2017; 117 (1): 207–211. DOI: 10.1007/s13760-016-0739-6.
32. De Luka S.R., Svetel M., Pekmezović T., Milovanović B., Kostić V.S. When do the symptoms of autonomic nervous system malfunction appear in patients with Parkinson's disease? *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71 (4): 346–351. DOI: 10.2298/VSP1404346D.
33. Badri A.V., Purohit R.S., Skenazy J., Weiss J.P., Blaiwas J.G. A review of lower urinary tract symptoms in patients with Parkinson's disease. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15 (9): 435. DOI: 10.1007/s11934-014-0435-0.
34. Walker D.G., Lue L.F., Adler C.H., Shill H.A., Caviness J.N., Sabbagh M.N., Akiyama H., Serrano G.E., Sue L.I., Beach T.G. Arizona Parkinson disease consortium. Changes in properties of serine 129 phosphorylated α -synuclein with progression of Lewy-type histopathology in human brains. *Exp. Neurol.* 2013; 240: 190–204. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.11.020.
35. Heller J., Dogan I., Schulz J.B., Reetz K. Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in Parkinson's disease? *Aging Dis.* 2013; 5 (1): 63–75. DOI: 10.14366/AD.2014.050063.
36. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Tredici K.D., Wszolek Z.K., Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (12): 1150–1157. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70238-8.
37. Wolters E. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15 (Suppl. 3): 6–12. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
38. Кострюкова Е.С., Алифинова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Ижболдина О.П., Петров В.А., Миронова Ю.С., Латыпова А.В., Никитина М.А., Титова М.А., Тяхт А.В., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Сазонов А.Э. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 66–74. [Kostryukova E.S., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Izhboldina O.P., Petrov V.A., Mironova Y.S., Latypova A.V., Nikitina M.A., Titova M.A., Tyakht A.V., Dorofeeva Y.B., Saltykova I.V., Sazonov A.E. Olfactory dysfunction and modification in microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 66–74 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74.
39. Postuma R., Aarsland D., Barone P. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 617–626. DOI: 10.1002/mds.24996.
40. Cavaco S., Gonçalves A., Mendes A., Vila-Chã N., Moreira I., Fernandes J., Damásio J., Teixeira-Pinto A., Bastos Lima A. Abnormal olfaction in Parkinson disease is related to faster disease progression. *Behav. Neurol.* 2015; 2015: 976589. DOI: 10.1155/2015/976589.
41. Valkovic P., Minar M., Singliarova H., Harsany J., Hanakova M., Martinkova J., Benetin J. Pain in Parkinson's disease: a cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0136541. DOI: 10.1371/journal.pone.0136541.
42. Goldman J.G., Stebbins G.T., Leung V., Tilley B.C., Goetz C.G. Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20 (11): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.001.
43. Huber S.J., Paulson G.W., Shuttleworth E.C. Relationship of motor symptoms, Intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J. Neurosurg. Psychiat.* 1988; 51 (6): 855–858. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.855.
44. Voon V., Fernagut P., Wickens J., Baunez C., Rodriguez M., Pavon N., Juncos J., Obeso J., Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *The Lancet Neurology.* 2009; 8 (12): 1140–1149. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70287-X.
45. Evans A.H., Katzenschlager R., Paviour D., O'Sullivan J.D., Appel S., Lawrence A.D., Lees A.J. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19 (4): 397–405. DOI: 10.1002/mds.20045.
46. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V., Whetteckey J., Wunderlich G.R., Lang A.E. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010; May; 67 (5): 589–595. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65.
47. Tan L.C.S. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 1: S74–76. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70024-4.

48. Moore O., Kreitler S., Ehrenfeld M., Giladi N. Quality of life and gender identity in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2005; 112 (11): 1511–1522. DOI: 10.1007/s00702-005-0285-5.
49. Dogan V.B., Koksali A., Dirican A., Baybas S., Dirican A., Dogan G.B. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2015; 36 (12): 2221–2226. DOI: 10.1007/s10072-015-2340-9.
50. Schrempf W., Brandt M.D., Storch A., Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014; 4 (2): 211–221. DOI: 10.3233/JPD-130301.
51. Ratti P.L., Negre-Pages L., Perez-Lloret S., Manni R., Damier P., Tison F. Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21 (11): 1323–1329. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.025.
52. Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl. 2): S656–664. DOI: 10.1002/mds.22672.
53. Schulte E.C., Winkelman J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011; 258 (Suppl. 2): S328–335. DOI: 10.1007/s00415-011-5933-0.
54. Тяхт А.В., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Латыпова А.В., Миронова Ю.С., Петров В.А., Ижболдина О.П., Титова М.А., Никитина М.А., Кострюкова Е.С., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Сазонов А.Э. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 134–146. [Tyakht A.V., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Latypova A.V., Izhboldina O.P., Petrov V.A., Mironova Y.S., Titova M.A., Nikitina M.A., Kostryukova E.S., Dorofeeva Y.B., Saltykova I.V., Sazonov A.E. Is gut microbiota associated with Parkinson's disease? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 134–146 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-134-146.
55. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H., Mackay-Sim A., Fleischmann J. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2009; 15 (7): 490–494. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.

Сведения об авторах

Никитина Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2614-207X.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6547-6622.

Брагина Елена Юрьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1103-3073.

Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5679-1698.

Гомбоева Дэнсэма Евгеньевна, аспирант, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7882-2093.

Колупаева Елена Сергеевна, ординатор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3873-6326.

Жалсанова Ирина Жаргаловна, аспирант, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6848-7749.

(✉) **Никитина Мария Анатольевна**, e-mail: nikitina_ma@mail.ru.

Authors information

Nikitina Maria A., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2614-207X.

Zhukova Natalya G., DM, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6547-6622

Bragina Elena Yu., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1103-3073.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Zhukova Irina A., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5679-1698.

Gomboeva Densema E., Post-Graduate Student, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7882-2093.

Kolupaeva Elena S., Resident, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3873-6326.

Zhalsanova Irina Zh., Post-Graduate Student, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6848-7749.

(✉) **Nikitina Maria A.**, e-mail: nikitina_ma@mail.ru.

Поступила в редакцию 26.04.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Received 26.04.2019
Accepted 12.09.2019

УДК 616.831-009.2

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-233–238](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-233-238)

Опсоклонус-миоклонус синдром (энцефалопатия Кинсбурна)

Алифирова В.М.¹, Валикова Т.А.¹, Пугаченко Н.В.¹, Кубарь Н.В.², Ажермачева М.Н.¹,
Вершинина Н.Б.², Казаков С.Д.¹, Королева Е.С.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томская областная клиническая больница
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

РЕЗЮМЕ

Энцефалопатия Кинсбурна, или опсоклонус-миоклонус синдром, – это аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением мозжечка и его связей, которое характеризуется достаточно быстрым прогрессирующим течением и встречается редко. Точных данных о распространенности в России опсоклонус-миоклонус синдрома нет. Этиология и патогенез заболевания изучаются. Данный синдром может развиваться на фоне злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний и вакцинаций. В статье представлен клинический случай этой редкой нозологической единицы.

Ключевые слова: энцефалопатия Кинсбурна, опсоклонус-миоклонус синдром.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Алифирова В.М., Валикова Т.А., Пугаченко Н.В., Кубарь Н.В., Ажермачева М.Н., Вершинина Н.Б., Казаков С.Д., Королева Е.С. Опсоклонус-миоклонус синдром (энцефалопатия Кинсбурна). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 233–238. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-233–238](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-233-238).

УДК 616.831-009.2

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-233–238](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-233-238)

Opsoclonus-myoclonus syndrome (Kinsbourne's syndrome)

Alifirova V.M.¹, Valikova T.A.¹, Pugachenko N.V.¹, Kubar N.V.², Azhermacheva M.N.¹,
Vershina N.B.², Kazakov S.D.¹, Koroleva E.S.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Clinical Hospital
96, Ivana Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

✉ Валикова Татьяна Андреевна, t.valikova@mail.ru.

ABSTRACT

Kinsbourne's syndrome or opsoklonus-myoclonus syndrome is an autoimmune disease of the central nervous system mainly affecting the cerebellum and its connections. The disease is characterized by progressive course and is rarely observed. There is no accurate data on the prevalence of opsoklonus-myoclonus syndrome in Russia. The etiology and pathogenesis of the disease are being studied. This disease can develop against the background of cancer, infectious diseases and vaccinations. The article presents a clinical case of this rare pathology.

Key words: Kinsbourne's syndrome, opsoklonus-myoclonus syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Alifirova V.M., Valikova T.A., Pugachenko N.V., Kubar N.V., Azhermacheva M.N., Vershinina N.B., Kazakov S.D., Koroleva. E.S. Opsoklonus-myoclonus syndrome (Kinsbourne's syndrome). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 233–238. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-233-238>.

ВВЕДЕНИЕ

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС), или энцефалопатия Кинсбурна, – это аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением мозжечка и его связей, которое характеризуется волнообразным течением и развивается чаще в раннем детском возрасте. Заболевание встречается редко, точных данных о распространенности его в России нет. Опубликованы единичные работы, посвященные особенностям клинического течения, вопросам этиологии и патогенеза данного заболевания [1–9]. Распространенность ОМС в США составляет 1 случай на 10 млн человек в год [1, 4]. Согласно литературным данным, синонимами этой болезни являются миоклоническая энцефалопатия, «танцующие глаза», инфантильная полимиоклония, опсоклонус-миоклонус-атаксия синдром [2].

Название «опсоклонус-миоклонус синдром» предложили Р. Talon и С. Stoll в 1985 г. Впервые ОМС был описан Полем Сандифером в 1964 г., в том же году Марсель Кинсбурн описал в своем отчете случай наблюдения за шестью детьми в возрасте 9–20 мес с нарушением координации, миоклониями и хаотичными движениями глаз, при этом у четырех пациентов наблюдалось улучшение на фоне адренокортикотропной гормональной терапии (АКГК). Термин «опсоклонус» (греч. ops – глаз, klonos – беспорядочные движения) был предложен в 1913 г. польским неврологом К. Ozechowski. Для обозначения опсоклонуса используются и другие термины: «глазные миоклонии», «флаттер», «танец глазных яблок», «парные атактические движения глаз», «молние-

носные движения глаз», «желеподобное дрожание», «саккадомания», «беспорядочное возбуждение глаз» [1, 2, 4].

На сегодняшний день выделяют три основные причины развития энцефалопатии Кинсбурна. Опсоклонус-миоклонус синдром может развиваться на фоне злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний и вакцинаций.

Учитывая редкость данной патологии, представляется интересным привести клинический случай пациентки, которую мы наблюдали.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная П., 29 лет, находилась в неврологической клинике СибГМУ с 28.02.2016 по 25.03.2016 г. с диагнозом «энцефалопатия Кинсбурна (опсоклонус-миоклонус синдром)». При поступлении пациент предъявлял жалобы на постоянное головокружение системного характера, усиливающееся во время изменения положения тела. Одновременно больную беспокоили приступы спонтанной рвоты, не связанные с приемом пищи, от 1 до 4–6 раз в сутки, общая слабость (похудела на 10 кг), неуверенность при ходьбе (ходит с поддержкой), подергивания глазных яблок в покое и при движении во все стороны, дрожание подбородка, головы, рук.

Анамнез заболевания. В конце декабря 2016 г. у пациентки появилась общая слабость, кашель, повысилась температура тела до 38 °С. Утром 03.01.2016 г. появилось системное головокружение, а на следующий день возникла рвота. Через два дня состояние ухудшилось: головокружение стало постоянным, участились приступы рвоты,

она не могла ходить без поддержки. Больная была госпитализирована в неврологическое отделение Томской областной клинической больницы. 18.01.2016 г. появились насильственные движения глазных яблок (быстрые подергивания в горизонтальной, вертикальной плоскости), дрожание век, подбородка, головы. Эти движения усиливались при взгляде на предметы, осмотре врача. Появилось резкое восприятие запахов, звука. Отмечались внезапные вздрагивания всем телом на внешние раздражители (кто-то вошел в кабинет или палату, позвал пациентку). Проводили лечение препаратами бетастигмина, транквилизаторами, противорвотными препаратами. Состояние оставалось без изменения. Больную выписали домой и 28.02.2016 г. она была вновь госпитализирована в неврологическую клинику СибГМУ.

Анамнез жизни. Родилась в Томской области. Развивалась в соответствии с возрастными нормами. Получила высшее образование. Работает бухгалтером. Имеет одного ребенка. Наследственность не отягощена.

Неврологический статус. Зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме. Миоклонические подергивания глазных яблок, подбородка, головы. Миоклонии возникают спонтанно при взгляде вперед, вверх, в стороны. При закрытых глазах отмечаются быстрые подергивания (вращения) глазных яблок, дрожание век. Лицо симметрично, язык по средней линии, глотание свободное. Парезов в конечностях нет, тонус сохранен, рефлексы живые равные. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Походка атактическая, ходит только с поддержкой. В позе Ромберга больная покачивается. При выполнении координаторных проб отмечается легкий интенционный тремор. Менингеальных знаков нет.

Данные дополнительных обследований. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи без патологии. Электрокардиограмма без выраженных изменений. Глазное дно без патологии. Ликвор без изменений (прозрачный, реакция Панди – отрицательная, белок – 0,13 г/л, цитоз – три клетки). На электроэнцефалограмме эпилептической активности не выявлено. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отмечаются признаки спаечного процесса оболочек.

Ведущими клиническими синдромами у пациентки были: опсоклонус глазных яблок, миоклонии и дрожание век, подбородка, системное головокружение, рвота, мозжечковые нарушения. Дополнительные методы обследования спинно-мозговой жидкости, общепатологические методы,

МРТ головного мозга не выявили отклонений от нормальных показателей. Первоначальным диагнозом был стволчатый энцефалит с поражением глазодвигательных ядер, мозжечка и его связей, а также вестибулярный нейронит. Но наблюдение за больной, появление специфических подергиваний глазных яблок, век позволили нам предположить опсоклонус-миоклонус синдром.

Дифференциальный диагноз проводился с мозжечковыми атаксиями, вестибулярным нейронитом, эпилепсией, стволчатым энцефалитом, рассеянным склерозом. Основываясь на наличии специфических миоклонических подергиваний глазных яблок (синдром «порхающих глаз»), подбородка, головы, легких мозжечковых нарушений, головокружения, развития патологического процесса после инфекционного заболевания, отсутствии изменений в ликворе и на МРТ головного мозга, электроэнцефалограмме, был выставлен диагноз: «энцефалопатия Кинсбурна (опсоклонус-миоклонус синдром)».

Пациентке была назначена терапия кортикостероидами: преднизолон из расчета 1 мг/кг массы тела (60 мг), пять сеансов плазмафереза с обменом плазмы крови 1 л. На фоне лечения прекратилась рвота, уменьшилось головокружение, опсоклонус глазных яблок, дрожание подбородка. Больная была выписана из стационара с рекомендацией динамического наблюдения. Осмотр осуществлялся регулярно через 1, 2 мес. Доза преднизолона оставалась прежней в течение 3 мес. Патологический процесс стабилизировался. Миоклония глазных яблок, тремор подбородка, рук, покачивание при ходьбе уменьшились, больная смогла ходить без поддержки. Исходя из состояния пациентки, стабилизации процесса, было принято решение оставить поддерживающую дозу преднизолона. Через 8 мес больная пришла самостоятельно на прием, признаков миоклоний, атаксии не выявлено. Преднизолон был постепенно отменен.

Таким образом, данный клинический случай свидетельствует о том, что энцефалопатия Кинсбурна может развиваться не только у детей, но и у взрослых. Наше наблюдение отвечает всем клиническим симптомам этого заболевания, которые мы нашли в литературе. Болезнь возникла после респираторной инфекции: вначале отмечались вегетативные нарушения (тошнота, рвота), затем присоединились миоклонические подергивания мышц лица, конечностей, опсоклонус глазных яблок, а также мозжечковые нарушения: интенционный тремор при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе

Ромберга, шаткая походка. Изменений в ликворе, на МРТ головного мозга выявлено не было. Был отмечен положительный ответ на терапию кортикостероидами: исчезли тошнота и рвота, значительно уменьшился опсуклонус глазных яблок и миоклонические гиперкинезы мышц лица и тремор конечностей, больная стала ходить без посторонней помощи.

По данным литературы, энцефалопатия Кинсбурна (ОМС) развивается на фоне опухолевых процессов или возникает после инфекций [4].

ОМС у детей примерно в половине случаев является паранеопластическим синдромом и, как правило, связан с опухолью симпатической нервной системы, часто с нейробластомой (88%), реже с ганглионейробластомой (12%). Опухоль может располагаться в забрюшинном пространстве (48%), медиастинально (30%), другая локализация наблюдается в 22% случаев [2, 9]. У взрослых паранеопластический ОМС развивается при раке молочной железы, яичников, матки, мелкоклеточной карциноме легких [2, 4].

Энцефалопатия (ОМС) может развиваться после инфекционных процессов. Были сообщения о выявлении нейротропных вирусов при ОМС, таких как вирус Коксаки, Эпштейна – Барр, парвовируса B19, энтеровируса 71 [1–4, 9], но прямая их связь с развитием заболевания не доказана. В литературе имеются единичные сообщения о развитии ОМС после вакцинации [1, 2].

Е. Tate и соавт. [9] показали, что 85% детей с ОМС были вакцинированы (до развития заболевания) от кори, паротита, краснухи, гемофильной палочки типа В, полиомиелита, гепатита В, дифтерии, коклюша, столбняка. Описаны также случаи развития ОМС при болезни Лебера, геморрагическом инсульте, энцефалите, лимфоцитарном хориоменингите, риккетсиозах, сальмонеллезе, отравлении таллием, передозировке амитриптилина, препаратов лития, галоперидола [1]. Патогенез ОМС в настоящее время до конца не ясен, но признается, что важную роль в его развитии играет аутоиммунный процесс [1–4]. Вероятно, развитию этого процесса могут способствовать врожденные или приобретенные нарушения регуляторных механизмов в иммунной системе. В основе патогенеза паранеопластического ОМС может быть способность некоторых опухолей вне нервной системы синтезировать нейрональные белки (паранеопластические антигены). Это вызывает развитие иммунной реакции против паранеопластических антигенов и против структур нервной системы, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные

паранеопластическим антигенам, поскольку центральная нервная система обладает естественной иммунной толерантностью [2, 4]. Определенную роль в развитии паранеопластического и параинфекционного ОМС, по всей вероятности, играют вирусы [1, 2, 4], инициирующие аутоиммунный процесс. Они могут вызывать модификацию аутоантигенов и перекрестное реагирование вследствие антигенной мимикрии, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [2, 4]. В сыворотке пациентов с ОМС были обнаружены IgG- и IgM-аутоантитела: анти-Уо антитела к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинье, анти-Ri и анти-Нш-паранеопластические антитела к ядрам нейронов, антитела к нейрофиламентам высокой молекулярной массы [2, 4].

В литературе имеется сообщение о нескольких морфологических исследованиях при паранеопластическом ОМС [1, 2]. Отмечают умеренную диффузную демиелинизацию белого вещества полушарий головного мозга, уменьшение числа клеток Пуркинье и демиелинизацию преимущественно путей зубчатого ядра мозжечка. В некоторых случаях видимые патоморфологические изменения в головном мозге могут отсутствовать. Кинсбурн отмечал преимущественную демиелинизацию проводящих волокон от зубчатого ядра мозжечка, умеренную диффузную демиелинизацию белого вещества полушарий большого мозга, уменьшение числа клеток Пуркинье, что соответствует клиническим данным. Таким образом, роль мозжечка и его связей с другими отделами нервной системы в формировании клинической картины ОМС несомненна. В возникновении миоклоний при ОМС принимают непосредственное участие зубчатое ядро мозжечка, ствол головного мозга. Дисфункцией корково-мозжечковых связей можно объяснить нарушение поведения и настроения при ОМС, нарушение других мозжечковых связей может приводить к двигательным нарушениям [2, 3].

Клинические проявления заболевания, по данным литературы, начинаются в продромальный период у детей и характеризуются повышенной возбудимостью и реже – сонливостью. Неврологические симптомы обычно появляются на 1–2-й нед продромального периода. Клиническая картина формируется в течение нескольких дней [1–4]. Появляется шаткость походки, отмечаются случаи частого падения, что может приводить к ошибочному диагнозу острого церебеллита [1, 2, 4]. Затем быстро присоединяется тремор головы, туловища и конечностей (генерализованный тремор), который усиливается при движении, пе-

реходе из горизонтального положения в вертикальное, после сна и при беспокойстве. Одновременно или несколькими днями позже появляется опсоклонус – миоклонии глазных мышц в виде произвольных неритмичных (беспорядочных), но сопряженных, быстрых, иногда сгруппированных в серии движений глазных яблок, которые идут с неправильным интервалом («порхание глаз», «танцующие глаза»). Опсоклонус наблюдается обычно в горизонтальном направлении, реже в вертикальной и диагональной плоскостях. Он может усиливаться или появляться при утомлении, беспокойстве, фиксации взгляда и сохраняется во время сна. Опсоклонус часто сочетается с миоклониями век. Для ОМС характерны также полиморфные миоклонии: короткие, быстрые, имеющие небольшую амплитуду, поэтому на фоне выраженного тремора они часто остаются незамеченными. Миоклонии вовлекают преимущественно мышцы век, губ, туловища и проксимальных отделов конечностей. Движения век быстрые, напоминающие порхание крыльев насекомого. Миоклонии чаще наблюдаются и усиливаются при движении, но могут отмечаться и в покое. Течение заболевания может быть ремиттирующим и хроническим [1, 2, 4]. Вирусные инфекции могут приводить к обострению заболевания [2]. Другой причиной обострений может быть преждевременная отмена терапии. Интервалы между рецидивами могут составлять несколько лет. Кроме того, могут встречаться и нерецидивирующие формы ОМС [2].

На МРТ головного мозга изменений часто не находят [2, 4]. Спинномозговая жидкость обычно в пределах нормы, но иногда выявляется лимфоцитарный плеоцитоз [1, 2, 4, 5]. Кроме того, в ликворе могут быть обнаружены повышенные уровни IgG, олигоклональные полосы, но эти изменения неспецифичны [2, 4]. Для исключения эпилептического генеза миоклоний проводят электроэнцефалографию, и, как правило, эпилептической активности не отмечается [2].

Дифференцировать энцефалопатию Кинсбурна необходимо со следующими заболеваниями: наследственными спиноцеребеллярными дегенерациями, воспалительными и демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы (острым рассеянным энцефаломиелитом, церебеллитом, рассеянным склерозом), токсической или метаболической энцефалопатией, постаноксическим миоклонусом (синдром Ланса – Адамса), эпилептическими миоклониями, а также со спинальными сегментарными миоклониями [1, 2, 4].

По данным литературы, для лечения ОМС применяют следующие средства: АКТГ, синактен-депо (синтетический аналог АКТГ); кортикостероидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, дексаметазон); иммуносупрессоры (азатиоприн, циклофосфамид и др.); иммуноглобулин G (для внутривенного введения); плазмаферез. Кортикостероиды уменьшают воспалительный процесс, отек, стабилизируют гематоэнцефалический барьер, что способствует уменьшению дальнейшего притока активных иммунных клеток и гуморальных факторов, способствующих демиелинизации. В литературе обсуждаются преимущества высоких и низких доз, а также короткого и длительного курсов кортикостероидной терапии [4, 8].

Прогноз заболевания, по данным литературы, зависит от тяжести заболевания при дебюте, количества рецидивов и длительности периода от начала заболевания (от появления первых признаков?) до назначения правильного лечения. Неэффективность терапии связана с отсроченным или неадекватным лечением. В США длительность периода от начала заболевания до диагностики ОМС составляет в среднем 11 нед (максимально 26 мес), а до начала лечения – 17 нед [1, 2, 4, 8]. Следует обратить внимание на то, что при всех методах терапии необходима ранняя диагностика заболевания. Поздняя диагностика ОМС затрудняет подбор лечения, обуславливает необходимость в длительной гормональной терапии и ухудшает прогноз [1–4]. В различных сообщениях также подчеркивается, что прогрессирование с возрастом двигательных и психоречевых нарушений не зависит от характера проводимой терапии [2, 3, 4]. Например, в исследовании M.R. Pranzetelli и соавт. [6–8] не выявлено значительной разницы между группами детей с паранеопластическим ОМС, получавшими кортикостероиды или АКТГ, иммуноглобулин и химиотерапию. Эти авторы также подчеркивают, что прогноз не меняется при внутривенном и пероральном введении АКТГ, а также не зависит от общего числа курсов иммуноглобулина. В ряде исследований не выявлено корреляции между прогнозом ОМС и временем начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса, представляет собой достаточно редкий и уникальный клинический синдром. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения этиологии и патогенеза этого заболевания, поиск новых специфических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Ежикова В.А. Синдром опсoклонуса-миoклонуса. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 3: 22–26. [Shnyder N.A., Kantimirova E.A., Ezhikova V.A. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neuromuscular Diseases*. 2013; 3: 22–26 (in Russ.)].
2. Бембеева Р.Ц., Петрухин А.С., Бологое А.А., Байдун Л.В., Ильина Е.С., Самойлова М.В., Колпакчи Л.М., Семькина Л.И., Федонюк И.Д. Опсoклонус-миoклонус синдром у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 2: 4–11. [Bembееva R.Ts., Petrukhin A.S., Bologoye A.A., Baydun L.V., Ilyina E.S., Samoylova M.V., Kolpakchi L.M., Semykina L.I., Fedonyuk I.D. Opsoclonus-myoclonus syndrome in children. *S.S. Korsakov Journal Neurology and Psychiatry*. 2007; 2: 4–11 (in Russ.)].
3. Ильина Е.С., Бобылова М.Ю. Энцефалопатия Кинсбурна, или Синдром опсoклонуса-миoклонуса, в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2006; 5: 36–38. [Ilyina E.S., Bobylova M.Yu. Kinsbourne's syndrome or opsoclonus-myoclonus syndrome in childhood. *Lechashchij Vrach*. 2006; 5: 36–38 (in Russ.)].
4. Петрухин А.С., Бембеева Р.Ц., Самойлова М.В. Диагностика паранеопластического опсoклонус-миoклонус синдрома у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 2: 63–66. [Petrukhin A.S., Bembееva R.Ts., Samoylova M.V. Diagnosis of paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome in children. *S.S. Korsakov Journal Neurology and Psychiatry*. 2006; 2: 63–66 (in Russ.)].
5. Glatz K., Meinck H.M., Wildemann B. Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: high dose intravenous immunoglobulins are effective. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2003; 74 (2): 279–280. DOI: 10.1136/jnnp.74.2.279.
6. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D. et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neurology*. 2004; 62 (9): 1526–1532. DOI: 10.1212/wnl.62.9.1526.
7. Pranzatelli M.R. Opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnostic and therapeutic considerations. *Neuropediatrics*. 2004; 35: 146–148.
8. Pranzatelli M.R., Tate E.D., Travelstead A.L., Longee D. Immunologic and clinical responses to rituximab in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatrics*. 2005; 115 (1): 1: e115–119. DOI: 10.1542/peds.2004-0845.
9. Tate E.D., Allison T.J., Pranzatelli M.R., Verhulst S.J. euroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J. Pediatr. Oncol. Nursing*. 2005; 22 (1): 8–19. DOI: 10.1177/1043454204272560.

Сведения об авторах

Алифорова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Валикова Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8620-5872.

Пугаченко Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3878-1725

Кубарь Наталья Валерьевна, врач-невролог, неврологическое отделение, Томская областная клиническая больница, г. Томск.

Вершинина Наталья Борисовна, зав. отделением неврологии, Томская областная клиническая больница, г. Томск.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Ажержмачева Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1104-416X.

Казаков Станислав Дмитриевич, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9818-5549.

(✉) Валикова Татьяна Андреевна, e-mail: t.valikova@mail.ru.

Authors information

Aliforova Valentina M., DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Valikova Tatyana A., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8620-5872.

Pugachenko Natalia V., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3878-1725.

Kubar Natalia V., Neurologist, Department of Neurology, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

Vershinina Natalia B., Neurologist, Chief of the Department of Neurology, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Azhermacheva Mariya N., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1104-416X.

Kazakov Stanislav D., Post-Graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9818-5549.

(✉) Valikova Tatyana A., e-mail: t.valikova@mail.ru.

Received 11.10.2018

Accepted 05.09.2019

Поступила в редакцию 11.10.2018

Подписана в печать 05.09.2019

Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай

Краева Л.С.¹, Вторушин С.В.^{1,2}, Кузьмина А.В.¹, Козырицкая Д.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

РЕЗЮМЕ

Болезнь Лафора – наследственное заболевание из группы прогрессирующих миоклонических эпилепсий с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в генах *ЕРМ2А* (лафорин) и *ЕРМ2В* (малин) без фенотипической разницы между ними. Клинические проявления заболевания обусловлены накоплением специфических цитоплазматических «амилоидных включений», состоящих из полиглюкозанов (аномально разветвленная молекула гликогена). Полиглюкозаны, или тельца Лафора, обнаруживают в головном мозге, гепатоцитах печени, скелетных и сердечной мышцах, в протоках потовых желез, коже. Диагноз устанавливается на основании наличия сенсорных зрительных, генерализованных тонико-клонических и миоклонических эпилептических приступов, прогрессирующей деменции и атаксии, обнаружения специфических телец Лафора при биопсии потовых желез, данных генетического тестирования.

В статье описан клинический случай болезни Лафора, вызванный мутацией в гене *ЕРМ2А* (лафорин) с дебютом в возрасте 11 лет с фокальных сенсорных зрительных приступов с дальнейшим присоединением генерализованных тонико-клонических и миоклонических приступов, прогрессированием двигательных нарушений в виде атаксии и нарушения походки, поведенческих и когнитивных нарушений. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость проведения дополнительных исследований, таких как биопсия, генетическое тестирование для диагностики заболеваний, протекающих с резистентными эпилептическими приступами, прогрессирующими двигательными и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, мутация в генах *ЕРМ2А* и *ЕРМ2В*, тельца Лафора.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Краева Л.С., Вторушин С.В., Кузьмина А.В., Козырицкая Д.В. Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 239–243. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>.

УДК 616.853.3:616.851.2]-056.7-07:616.5-076
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>

The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease

Kraeva L.S.¹, Vtorushin S.V.^{1,2}, Kuzmina A.V.¹, Kozyritskaya D.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

ABSTRACT

Lafora disease is a hereditary, autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy caused by mutations in the *EPM2A* (laforin) and *EPM2B* (malin) genes, with no substantial genotype-phenotype differences between the two. Clinical manifestations of the disease are determined by the accumulation of specific cytoplasmic “amyloid inclusions” consisting of polyglycosans (an abnormally branched glycogen molecule). Polyglycosans, or Lafora bodies, are typically found in the brain, hepatocytes of the liver, skeletal and cardiac muscles, in the ducts of sweat glands, and in the skin. The diagnosis is made following visual, generalized tonic-clonic and myoclonic seizures, progressing dementia, cerebellar ataxia, detection of specific Lafora bodies during sweat gland biopsy and data of genetic testing.

The article describes a clinical case of Lafora disease in a patient with disease onset at 11 years old caused by the mutation in the *EPM2A* (laforin) gene with focal sensory visual seizures with subsequent generalized tonic-clonic seizures, progressive motor impairments in the form of ataxia and gait abnormality as well as behavioral and cognitive disorders. The presented clinical case demonstrates the need for additional research, such as biopsy and genetic testing, for diagnosing diseases proceeding with resistant epileptic seizures and progressive motor and cognitive impairments.

Key words: progressive myoclonus epilepsy, *EPM2A* and *EPM2B* genes mutations, Lafora bodies.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kraeva L.S., Vtorushin S.V., Kuzmina A.V., Kozyritskaya D.V. The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 239–243. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Лафора (БЛ) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией генов *EPM2A* или *EPM2B* (*NHLRC1*), кодирующих лафорин-специфическую фосфатазу и малин убиквитин Е3-лигазу, соответственно, оба участвуют в сложном пути, регулирующем метаболизм гликогена [1–3].

Клинические симптомы заболевания вызваны накоплением специфических цитоплазматических «амилоидных включений» [4], состоящих из неправильно сформированных и нерастворимых молекул гликогена, известных как полигликозаны [5, 6]. Эти скопления полигликозана назы-

ваются тельцами Лафора и обнаруживаются во всех областях мозга (мозжечок, подкорковые ядра, кора больших полушарий, особенно в их клеточных телах и дендритах), гепатоцитах печени, скелетных и сердечной мышцах, протоках потовых желез, коже [5, 6]. Они представляют собой базофильные PAS-позитивные включения в клеточной цитоплазме диаметром 3–30 нм [7].

Первые симптомы заболевания появляются в возрасте 8–19 лет (пиком 14–16 лет). Ранним проявлением являются фокальные сенсорные зрительные приступы или простые, или сложные зрительные галлюцинации, которые отмечаются примерно у половины больных уже в дебюте заболевания [8], а также генерализованные тони-

ко-клонические приступы, затем присоединяются абсансы, дроп-атаки, миоклонус. Миоклонус усиливается при эмоциях, действиях или фотостимуляции. По мере прогрессирования заболевания миоклонус становится почти постоянным, лишает больного возможности самостоятельно передвигаться и часто затрудняет выявление атаксии и координаторных нарушений [5, 6, 9, 10]. Уже в начальной стадии заболевания заметны когнитивные расстройства: нарушение памяти, затруднения при ответах на вопросы, значительные трудности в учебе, возможны депрессивные реакции [11, 12]. По мере прогрессирования процесса, интеллектуально-мнестические нарушения нарастают с исходом в тяжелую органическую деменцию. Наблюдаются выраженные нарушения праксиса, гнозиса, корковой слепоты и глухоты [1, 2, 7, 12]. Нарастает инвалидизация. Болезнь Лафора является быстро прогрессирующим заболеванием и приводит к летальному исходу через 5–10 лет после клинического начала.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно неинформативна в начале заболевания, в ряде случаев можно выявить легкую мозжечковую или кортикальную атрофию. Кроме того, магнитно-резонансная спектроскопия мозга показывает метаболические изменения мозжечка, базальных ганглиев и лобной коры головного мозга [13, 14]. Изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) часто соответствуют клиническим событиям и отражают фокальную или генерализованную эпилептическую активность без ухудшения во сне [8]. Биопсия кожи показывает наличие характерных периодических PAS-позитивных гликогенотипных внутриклеточных включений в миоэпителиальных клетках апокринных потовых желез, а также в клетках потовых протоков [15, 16]. Электронная микроскопия подтверждает наличие фибриллярных скоплений, типичных для полиглюкозанов. Данный диагностический подход предлагает ограниченную инвазивность и высокую чувствительность. Генетическое тестирование имеет решающее значение для подтверждения диагноза, поскольку оно выявляет мутации в гене *EPH2A* или *EPH2B* более чем у 95% пациентов [5, 6, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная К., 14 лет, поступила в детскую клинику СибГМУ 07.05.2018 г. с жалобами на генерализованные тонико-клонические приступы с потерей сознания длительностью 2–5 мин, распространенные мышечные подергивания (миоклонии), мелькание цветных шариков перед глазами, снижение памяти, трудности в учебе, нарушение

походки и координации. Считает себя больной с 2016 г., когда впервые случился приступ судорог с потерей сознания на прогулке, также отмечались зрительные приступы в виде цветных кругов перед глазами. В экстренном порядке госпитализирована. При проведении ЭЭГ была выявлена региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях. На МРТ головного мозга патологии не выявлено. Был выставлен диагноз: «фотосенситивная затылочная эпилепсия», назначена противосудорожная терапия вальпроатами в дозе 500 мг/сут, сохранялись зрительные приступы, с весны 2017 г. возобновились генерализованные тонико-клонические приступы с частотой 1–2 в месяц, была увеличена доза вальпроатов до 1 250 мг/сут, добавлен левитирацетам в дозе 1 000 мг/сут. Приступы сохранялись.

Анамнез жизни. Пациентка родилась в срок с массой тела 3 500 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов, от второй беременности, протекавшей без осложнений. Раннее психомоторное и речевое развитие соответственно возрасту. Наследственность по неврологической патологии не отягощена. Брат, 25 лет, здоров.

При исследовании соматического статуса патологии не обнаружено.

Неврологический статус. Походка атактическая. В позе Ромберга неустойчивость. Миоклонус в руках, туловище, негативный миоклонус в ногах (приседания). Пальценосовую пробу выполняет, но сохраняются миоклонии в руках. Миоклонии мешают приему пищи. Глазные щели, D = S. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Носогубные складки симметричны. Речь заторможена, дизартрия. На вопросы отвечает. Отмечается инфантильное поведение. Тонус в конечностях снижен. Рефлексы с рук живые, D = S, с ног – живые, D = S. Патологических знаков нет.

Данные лабораторных исследований. В общем, биохимическом анализе крови, при исследовании крови на инфекции, анализах мочи патологии не выявлено.

На ЭЭГ от 08.05.2018 г. выявлена эпилептиформная «пик-, полипик-волна» диффузно. Отмечается фотосенситивность.

Учитывая прогрессирование заболевания (появление распространенных миоклоний, сохранение генерализованных и сенсорных зрительных приступов, прогрессирование когнитивных нарушений и экстрапирамидных расстройств), был предположен диагноз болезни Лафора.

Пациентке была выполнена биопсия кожного лоскута 06.06.2018 г. Биоптат был направлен на

патогистологическое исследование. Патоморфологическое исследование проводилось по стандартной методике, для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей гематоксилина и эозина, приготовленные по общепринятым прописям, а также готовый набор красителей для проведения ШИК-реакции (производитель «ЭргоПродакшн», Россия). Морфологическое исследование проводилось с помощью светового микроскопа Axioscope A1 (Carl Zeiss, Германия). Фотографирование гистологических и гистохимически окра-

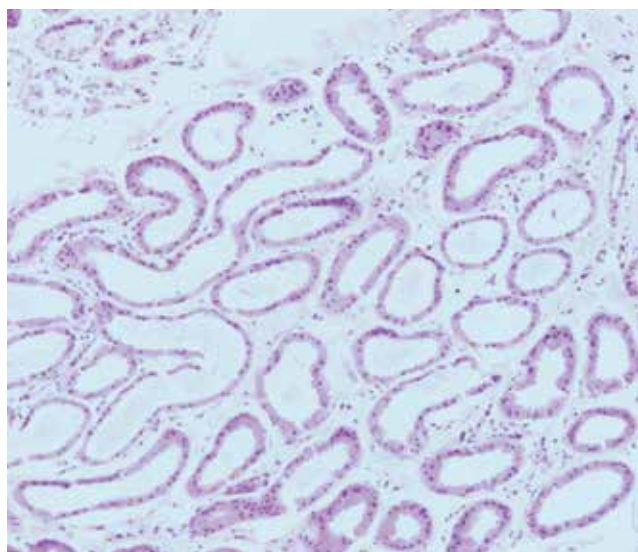


Рис. 1. Потовые железы в биоптате кожного лоскута. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Sweat glands in the biopsy sample of a skin flap. Staining with hematoxylin and eosin $\times 100$

Был выставлен диагноз «болезнь Лафора», который подтвержден проведением секвенирования ДНК по панели наследственных эпилепсий в лаборатории молекулярной патологии «Геномед». Была выявлена ранее описанная гомозиготная мутация во 2-м экзоне гена *EPH2A* – лафорин (chr6:146007412G>A, rs137852915), приводящая к замене аминокислоты в 108-й позиции белка (p.Arg108Cys, NM_005670.3). Мутация описана в гомозиготной форме у пациентов с прогрессирующей миоклонической эпилепсией, тип 2А (OMIM: 607566#0003).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай прогрессирующей миоклонической формы эпилепсии с дебютом в подростковом возрасте (13 лет), прогрессирующими двигательными, интеллектуально-мнестическими, речевыми нарушениями демонстрирует трудность дифференциальной диагностики

шенных микропрепаратов осуществляли с использованием цифровой камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) с программой компьютерной обработки изображений AxioVision 4.6.3. При обзорной окраске биоптата гематоксилином и эозином изменений в потовых железах не обнаружено (рис. 1). Однако дополнительное гистохимическое окрашивание (PAS-реакция) позволило выявить наличие множество розовых телец Лафора в виде округлых ШИК-позитивных внутрицитоплазматических включений (рис. 2).

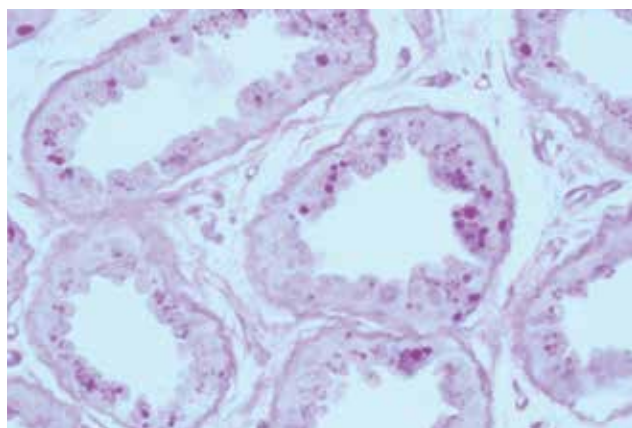


Рис. 2. Потовые железы в биоптате кожного лоскута. Окраска реактивом Шиффа (PAS-реакция). В цитоплазме эпителиальных клеток потовых желез определяются множественные тельца Лафора. $\times 400$

Fig. 2. Sweat glands in the biopsy sample of a skin flap. Staining with Schiff's reagent (PAS reaction). In the cytoplasm of the sweat gland epithelial cells, multiple Lafora bodies are detected. $\times 400$

на начальном этапе в связи с наличием полиморфных приступов, отсутствием специфических изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга. При проведении морфологического исследования биоптата кожного лоскута с использованием дополнительного гистохимического окрашивания (PAS-реакция) были выявлены ШИК-позитивные внутрицитоплазматические включения, что позволило поставить диагноз болезни Лафора, который был в дальнейшем подтвержден проведением генетического исследования – секвенирования ДНК. Была выявлена мутация в гене *EPH2A* – лафорин. Таким образом, при подозрении на болезнь Лафора возможна постановка диагноза при проведении кожной биопсии с дополнительным гистохимическим окрашиванием для выявления телец Лафора в протоках потовых желез до проведения генетического исследования, учитывая, что данный метод является малоинвазивным и высокочувствительным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Minassian B.A., Lee J.R., Herbrick J.A. et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat. Genet.* 1998; 20 (2): 171–174. DOI: 10.1038/2470.
2. Chan E.M., Bulman D.E., Paterson A.D. et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (*EPM2B*) on 6p22. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (9): 671–675. DOI: 10.1136/jmg.40.9.671.
3. Chan E.M., Young E.J., Ianzano L. et al. Mutations in *NHLRC1* cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat. Genet.* 2003; 35 (2): 125–127. DOI: 10.1038/ng1238.
4. Van Heycop Ten Ham M.W., De Jager H. Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia.* 1963; 4: 95–119. PMID: 14092647.
5. Minassian B.A. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr. Neurol.* 2001; 25 (1): 21–29. DOI: 10.1016/s0887-8994(00)00276-9.
6. Striano P., Zara F., Turnbull J. et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type, a case report. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (2): 106–111. DOI: 10.1038/ncpneuro0706.
7. Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. Neurology of hereditary metabolic disease of children. 3th ed. N.Y.: McGraw-Hill Publ., 2006: 281–284.
8. Tinuper P., Aguglia U., Pellissier J.F., Gastaut H. Visual ictal phenomena in a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia.* 1983; 24: 214–248.
9. Franceschetti S., Gambardella A., Canafoglia L. et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia.* 2006; 47 (3): 640–643. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00479.x.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Бином, 2019: 30–322. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Binom Publ., 2019: 30–322 (in Russ.)].
11. Genton P. Progressive myoclonus epilepsies: diagnosis and treatment options. In: Brain and retinal degenerative diseases of childhood. B. Schmitt, A. Kohlschütter, B.A. Neubauer, B. Plecko-Starting (ed.). 2007: 88–102.
12. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011: 679. [Mukhin K.Ju., Petrukhin A.S., Holin A.A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children. M.: ArtServis Ltd. Publ., 2011: 679 (in Russ.)].
13. Villanueva V., Alvarez-Linera J., Gómez-Garre P., Gutiérrez J., Serratosa J.M. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia.* 2006; 47 (4): 788–792. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00526.x.
14. Pichiecchio A., Veggiotti P., Cardinali S., Longaretti F., Poloni G.U., Uggetti C. Lafora disease: spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12 (4): 342–347. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.09.008.
15. Andrade D.M., Ackerley C.A., Minett T.S. et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology.* 2003; 61 (11): 611–614. DOI: 10.1212/01.wnl.0000096017.19978.cb.
16. Lohi H., Turnbull J., Zhao X.C. et al. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology.* 2007; 68 (13): 996–1001. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258561.02248.2f.
17. Ganesh S., Puri R., Singh S., Mittal S., Dubey D. Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J. Hum. Genet.* 2006; 51 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s10038-005-0321-1.

Сведения об авторах

Краева Людмила Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Вторушин Сергей Владимирович, д-р мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ; вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1195-4008.

Кузьмина Анастасия Викторовна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

Козырицкая Дарья Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1370-0148.

(✉) Краева Людмила Сергеевна, e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Поступила в редакцию 14.01.2019

Подписана в печать 05.09.2019

Authors information

Kraeva Liudmila S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Vtorushin Sergey V., DM, Associate Professor, Pathological Anatomy Department, SSMU; Leading Researcher, General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1195-4008.

Kuzmina Anastasia V., Post-Graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

Kozyritskaya Daria V., PhD, Assistant, Department of Intermediate-Level Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1370-0148.

(✉) Kraeva Liudmila S., e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Received 14.01.2019

Accepted 05.09.2019

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай

Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), или болезнь Баттена, — группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся возраст-зависимым дебютом, прогрессирующей миоклонической эпилепсией, зрительными нарушениями, прогрессирующими интеллектуальными и двигательными расстройствами. При всех формах НЦЛ в головном мозге и других тканях имеет место накопление патологического аутофлуоресцентного липопигмента. Диагноз устанавливают на основании определения активности специфических ферментов в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов, данных электронной микроскопии биоптатов, результатов молекулярно-генетического исследования. В статье описан клинический случай НЦЛ с дебютом в возрасте 3 лет в виде эпилептических тонико-клонических приступов и дальнейшим прогрессированием с присоединением миоклонических приступов, двигательных пирамидных и мозжечковых нарушений, интеллектуально-мнестических и речевых расстройств. Представленный клинический случай демонстрирует трудности в диагностике нейродегенеративных заболеваний в дебюте, обусловленные отсутствием патогномоничных признаков болезни при нейрофизиологическом и нейровизуализационном обследовании, актуализирует необходимость проведения дополнительного молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: нейрональный цероидный липофусциноз, резистентная эпилепсия, мутация в гене трипептидил пептидазы (*TPP1*).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 244–248. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-244–248](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248).

A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2.

Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V.

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL, Batten disease) are a group of inherited neurodegenerative diseases characterized by age-related onset, progressive myoclonus epilepsy, visual impairment and progressive

intellectual and motor disorders. In all forms of NCL, the pathological autofluorescent lipopigment accumulates in the brain and other tissues. The diagnosis is made following determination of the activity of specific enzymes in blood leukocytes or cell culture of skin fibroblasts and investigation of biopsy specimens with electron microscopy as well as molecular genetic research. The article presents a patient with the onset of the disease at the age of 3 with epileptic tonic-clonic seizures, with further progression of the disease in the form of myoclonic seizures, motor pyramidal and cerebellar disorders, as well as intellectual, mnestic and speech disturbances. The presented clinical case demonstrates difficulties in the diagnosis of neurodegenerative diseases at onset, as well as the absence of pathognomonic signs of the disease during neurophysiological and neuroimaging examinations, which makes it necessary to conduct additional molecular and genetic research.

Key words: neuronal ceroid lipofuscinoses, progressive myoclonus epilepsy, mutations in the tripeptidyl peptidase (*TPP1*) gene.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 244–248. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ) является одной из наиболее часто наследуемых детских нейродегенеративных патологий. Суммарная частота встречаемости всех форм заболевания в мире составляет 1 : 25000 [1–4]. В зависимости от клинической картины и возраста дебюта симптомов выделяют врожденную (CNCL), инфантильную (INCL), позднюю инфантильную (LINCL), ювенильную (JNCL), взрослую (ANCL) формы НЦЛ и северную эпилепсию (NE PEMR). На сегодняшний день описано 14 генетических форм НЦЛ [5–7], сообщается о более чем 360 этиологических мутациях НЦЛ [8].

LINCL (2-, 5-, 6-, 7-й типы) – генетически гетерогенная группа, характеризующаяся сходным возрастом дебюта. В зависимости от клинической картины болезни и молекулярно-генетического дефекта выделяют классический LINCL (2-й тип cLINCL), финский LINCL (5-й тип fLINCL), цыганский/индийский или ранний ювенильный LINCL (6-й тип vLINCL), турецкий вариант (7-й тип tLINCL) [9].

Классический cLINCL, или болезнь Янского – Бильшовского, является аутосомно-рецессивным прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено снижением активности лизосомальной трипептидилпептидазы, кодируемой геном *CLN2* (*TPP1*). Эта форма НЦЛ широко распространена в мире. Дебют заболевания регистрируется чаще в возрасте 2–4 лет в виде генерализованных тонико-клонических приступов, задержки речевого развития, атаксии. По мере прогрессирования

болезни присоединяются другие типы приступов (миоклонические, атипичные абсансы, фокальные), развиваются двигательные, мозжечковые и когнитивные расстройства, возникает постепенное снижение зрения, приводящее к полной слепоте в возрасте 4–6 лет. Течение заболевания быстро прогрессирующее с летальным исходом в течение нескольких лет [4, 7, 10–14]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов обнаруживают диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию вещества головного мозга и мозжечка, а также повышение интенсивности МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности МР-сигнала в области базальных ганглиев и таламуса [11]. На электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируют уменьшение амплитуды основного коркового ритма, отсутствие сформированных сонных веретен во время сна, ослабление электрофизиологической реакции на пробы с открыванием-закрыванием глаз с последующей депрессией альфа-ритма по сравнению с фоновой корковой активностью [4, 12]. Варианты поздней инфантильной формы НЦЛ имеют сходную клиническую картину, но обусловлены разными молекулярно-генетическими дефектами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 05.06.2014 года рождения (3 года), поступила в Детскую клинику СибГМУ 01.11.2017 г. с жалобами на судорожные миоклонические приступы в конечностях с частотой 2–3

раза в сутки, негативный миоклонус в ногах с падениями, неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания. Впервые тонико-клонический приступ с потерей сознания произошел у больной во время игры на детской площадке в апреле 2017 г. и был расценен как последствие удара головы, полученного за неделю до приступа. Девочка была госпитализирована в стационар с диагнозом «сотрясение головного мозга, эпилептический синдром». Через 2 нед тонико-клонический приступ повторился. При проведении ЭЭГ 25.05.2017 г. была выявлена эпилептическая активность в виде острой-медленной волны слева в затылочно-задневисочной области в фоне, единичных комплексов по типу «пик-волна» и «полипик-волна» справа по всем отведениям с тенденцией к билатеральной синхронизации после фотостимуляции и единичных острых волн по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства диффузно после фотостимуляции. После консультации эпилептолога пациентка получала лечение противосудорожными препаратами вальпроевой кислоты (депакин хроносфера). При достижении дозы препарата 30 мг/кг в сутки у ребенка возникла аллергическая реакция в виде выраженного отека слизистой оболочки носа с отсутствием носового дыхания и отек евстахиевой трубы. Препарат был заменен на конвулекс, при приеме которого также развилась аллергическая реакция в виде удушья. Дальнейшая смена лекарственного средства на топамакс привела к увеличению частоты приступов. С июня 2017 г. пациентка принимает леветирацетам (кепра) с положительным эффектом. На фоне проводимой терапии зарегистрирована кратковременная ремиссия (2 мес). Тонико-клонические приступы возобновились с прежней частотой после перенесенного острого респираторного заболевания в сентябре 2017 г.

Анамнез жизни. Пациентка родилась в срок с массой тела 3 700 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов, от первой беременности, протекавшей без осложнений. Раннее психомоторное развитие до дебюта приступов соответственно возрасту. Задержка речевого развития.

Соматический статус – патологии не обнаружено.

Неврологический статус. Походка атактическая. При ходьбе ребенка всегда придерживает мать, так как девочка спотыкается, может упасть. Лицо в покое симметрично, глазные щели D = S. Зрачки округлой формы, D = S. За молотком следит, объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Носогубные складки симметричны.

Тонус в конечностях снижен. Сухожильные рефлексы верхних конечностей живые, равные. Коленные и ахилловы рефлексы живые, равные с двух сторон. Патологические кистевые и стопные знаки не обнаружены. Речь не развита, говорит отдельные простые слова. При осмотре неоднократно отмечались приступы в виде миоклоний конечностей и миатонические приступы в виде единичных падений. Ребенок в шлеме, травм нет.

Данные лабораторных исследований. В общем и биохимическом анализах крови, при исследовании крови на инфекции, анализах мочи патологии не выявлено.

На ЭЭГ от 02.11.2017 доминирует высокоамплитудная медленно-волновая фоновая активность. Регистрируются генерализованные эпилептиформные паттерны в виде диффузных острых волн, комплексов «пик-полипик-волна».

МРТ головного мозга от 09.11.2017: МР-признаки расширения конвекситальных наружных ликворных пространств, ликворных пространств базальных отделов и внутренних ликворных пространств заместительного характера (рис.).

Дифференциальный диагноз проводился между эпилепсией с миоклоническо-астатическими приступами (синдром Дузе) и прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями, обусловленными нейродегенеративными заболеваниями – ганглиозидозом, митохондриальной патологией.

Лечение пациентки заключалось в постоянном приеме противосудорожных препаратов: леветирацетам (кепра) в дозе 70 мг/кг в сутки, ламотриджин (ламиктал) 50 мг/сут. Рекомендовано проведение генетического обследования на панель эпилепсии.

При осмотре 03.10.2018 в динамике через год больной III. отмечается прогрессивное ухудшение состояния. Пациентка утратила навыки самостоятельной ходьбы, речи. Самостоятельное питание невозможно. Обращенную речь не понимает. Стоит только при поддержке, варусная установка стоп. Просьбы не выполняет, продуктивному контакту недоступна. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Глазные щели D = S. Зрачки округлой формы, D = S. Движения глазных яблок в полном объеме. Следит за молотком непродолжительно. Нистагма нет. Реакция зрачков на свет сохранена. Носогубные складки симметричны. Оживлен глоточный рефлекс. Гиперсаливация. Глотание не затруднено. Мышечный тонус верхних конечностей грубо не изменен. Объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, равны. Патологических рефлексов не обнаружено.



Рисунок. МРТ головного мозга больной Ш.: *a* – сагиттальный срез, *b* – аксиальный срез
Figure. Brain MRI of the patient Sh.: *a* – sagittal section, *b* – axial section

В нижних конечностях повышен тонус икроножных мышц по пластическому типу. Рефлексы коленные и ахилловы высокие, равны. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Отмечаются постоянные миоклонии в конечностях и туловище, падений нет, других приступов на фоне проводимой терапии не зарегистрировано.

В лаборатории молекулярной патологии «Геномед» был выполнен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсий, эпилептических энцефалопатий. Выявлена ранее описанная гомозиготная мутация в экзоне гена *TPP1* (chr11:6638271G>A,rs119455955), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 208-м кодоне (p.Arg208Ter, NM_000391.3). Мутация описана в компаунд-гетерозиготной группе пациентов с НЦЛ тип 2 (OMIM:607998#003). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0173%. Мутацию следует расценивать как патогенную.

На основании молекулярно-генетических маркеров и патогномичной клинической картины, коррелирующей с данными нейрофизиологического обследования, пациентке был выставлен диагноз: нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа, болезнь Янского – Бильшовского. Эпилепсия генетическая с миоклоническими приступами без утраты сознания. Атактический синдром, нижняя спастическая диплегия, когнитивные и речевые нарушения прогрессирующие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий случай резистентного течения эпилепсии с дебютом в возрасте 3 лет, прогрессирующими двигательными, интеллектуально-мнестическими, речевыми нарушениями был

верифицирован на основании проведенного молекулярно-генетического исследования и выявленной гомозиготной мутации в экзоне гена *TPP1*. Наличие в дебюте тонико-клонических приступов с утратой сознания и ремиссией на фоне терапии, неспецифических изменений на МРТ головного мозга в виде кортикальной и субкортикальной атрофии и изменений на ЭЭГ в виде диффузной эпиактивности с акцентом в затылочно-задневисочной области после фотостимуляции не позволяет диагностировать наличие генетической прогрессирующей формы эпилепсии на начальном этапе заболевания. Только дальнейшее прогрессирование с присоединением миоклонических приступов, двигательных пирамидных и мозжечковых нарушений, интеллектуально-мнестических и речевых расстройств позволило предположить наличие прогрессирующей эпилепсии на фоне нейродегенеративного заболевания и провести молекулярно-генетическое обследование для подтверждения генетической природы заболевания. Таким образом, необходимо шире использовать молекулярно-генетическое обследование на панели эпилепсии при раннем начале приступов у детей и отсутствием структурных изменений на МРТ, позволяющих объяснить природу эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. М.: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005: 364. [Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases: Handbook for doctors. Moscow: ROO Center for social adaptation and rehabilitation of children "Fokhat" Publ., 2005: 364 (in Russ.).]

2. Михайлова С.В. Нейрональные цероидные липофусцинозы. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей; под ред. К.Ю. Мухина. М.: АртСервис Лтд., 2011: 608. [Mikhaylova S.V. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children; edited by K.Yu. Mukhina. Moscow: ArtServis Ltd. Publ., 2011: 608 (in Russ.)].
3. Backman M.I., Santavuori P.R., Aberg L.E., Aronen E.T. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2005; 49 (1): 25–32. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00659.x.
4. Beltrón L., Valenzuela G.R., Loos M., Vargas R., Lizama R., Spinsanti P., Caraballo R. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers. *Epilepsy Res.* 2018; 144: 49–52. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.005.
5. Mole S.E., Cotman S.L. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (batten disease). *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852: 2237–2241. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.05.011.
6. Mole S.E., Michaux G., Codlin S., Wheeler R.B., Sharp J.D., Cutler D.F. CLN6, which is associated with a lysosomal storage disease, is an endoplasmic reticulum protein. *Exp. Cell Res.* 2004; 298 (2): 399–406. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.04.042.
7. Nickel M., Simonati A., Jacoby D., Lezius S., Kilian D., van de Graaf B., Pagovich O.E., Kosofsky B., Yohay K., Downs M., Slasor P., Ajayi T., Crystal R.G., Kohlschütter A., Sondhi D., Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child. Adolesc. Health.* 2018; 2 (8): 582–590. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.
8. Richards C.S., Bale S., Bellissimo D.B., Das S., Grody W.W., Hegde M.R. et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet. Med.* 2008; 10 (4): 294–300. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae.
9. Siintola E., Partanen S., Stromme P., Haapanen A., Hälari M. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain.* 2006; 129 (6): 1438–1445. DOI: 10.1093/brain/awl107.
10. Steinfeld R. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 112: 347–354. DOI: 10.1002/ajmg.10660.
11. Vanhanen S.I., Raininko R., Autti T., Santavuori P. MRI evaluation of the brain in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. Part 2: MRI findings in 21 patients. *J. Child. Neurol.* 1995; 10 (6): 444–450. DOI: 10.1177/088307389501000604.
12. Vanhanen S.I., Sainio K., Lappi M., Santavuori P. EEG and evoked potentials in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *J. Child. Neurol.* 1997; 39 (7): 456–463. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07465.x.
13. Wheeler R.B., Sharp J.D., Schultz R.A., Joslin J.M., Williams R.E., Mole S.E. The gene mutated in variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6) and in ncl mutant mice encodes a novel predicted transmembrane protein. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70 (2): 537–542. DOI: 10.1086/338708.
14. Worgall S. et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 2007; 69 (6): 521–535. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267885.47092.40.

Сведения об авторах

Краева Людмила Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Алифиров Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Кузьмина Анастасия Викторовна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

(✉) Краева Людмила Сергеевна, e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Authors information

Kraeva Liudmila S., PhD, Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Kuzmina Anastasia V., Post-Graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

(✉) Kraeva Liudmila S., e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Поступила в редакцию 14.01.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Received 14.01.2019

Accepted 12.09.2019

Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай)

Кузнецова П.И., Танащян М.М., Корнилова А.А.

Научный центр неврологии (НЦН)
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание случая энцефалопатии смешанного (токсического и сосудистого) генеза на фоне Rh-негативного миелопролиферативного заболевания – истинной полицитемии. Описаны симптомы и нейровизуализационная картина энцефалопатии, развившейся на фоне постановки мезентерико-кавального анастомоза после перенесенного тромбоза воротной вены печени. Обсуждаются вопросы этиологии и патогенеза «печеночных» энцефалопатий, принципы терапии, а также особенности клинической картины поражения нервной системы при этом состоянии. Приводятся данные о роли марганца в развитии токсической энцефалопатии, накоплении в базальных ганглиях головного мозга парамагнитного вещества и развитии экстрапирамидной симптоматики. Описаны патогенез токсического повреждения нейронов, повышения их чувствительности к гипоксии и связь с риском нарушения мозгового кровообращения и развития хронической ишемии мозга, вносящей свой вклад в снижение когнитивных функций.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, миелопролиферативные заболевания, гематология, тромбоз, истинная полицитемия, парамагнитное вещество, марганец.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Кузнецова П.И., Танащян М.М., Корнилова А.А. Токсическая энцефалопатия при истинной полицитемии (клинический случай). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 249–255. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255>.

Toxic encephalopathy in a clinical case of polycythemia vera

Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Kornilova A.A.

Research Center of Neurology
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russian Federation

ABSTRACT

The article deals with a clinical case description of a female patient with toxic encephalopathy against the background of Ph-negative myeloproliferative diseases. The article discusses symptoms and neuroimaging

of hepatic encephalopathy developed as a result of a shunt placed after portal vein thrombosis. The issues of etiology and pathogenesis of hepatic encephalopathy, principles of therapy, as well as the unique clinical picture of nervous system damage in this condition are also discussed. Data on the role of manganese in development of toxic encephalopathy, accumulation of paramagnetic substance in the basal ganglia of the brain and development of extrapyramidal symptoms are presented. The pathogenesis of toxic damage to neurons, increase in their sensitivity to hypoxia, and the relationship with the risk of cerebrovascular disorders and development of chronic cerebral ischemia, contributing to reduction of cognitive functions, are described.

Key words: hepatic encephalopathy, myeloproliferative diseases, hematology, thrombosis, polycythemia vera, paramagnetic substance, manganese.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Kornilova A.A. Toxic encephalopathy in a clinical case of polycythemia vera. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 249–255. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-249-255>.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (ИП) – клональное заболевание, характеризующееся пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариотического ростков миелопоэза и проявляющееся панцитозом в периферической крови (тромбоцитозом, лейкоцитозом, эритроцитозом с повышением уровня гемоглобина). В 98% случаев пациенты с истинной полицитемией являются носителями мутации V617F в гене JAK2. Помимо неспецифических симптомов, связанных с опухолевой интоксикацией (головная боль, головокружение, астения), важными проявлениями полицитемии являются тромбогеморрагические осложнения (риск тромботических осложнений различной локализации достигает 40% случаев) [1–3]. Одним из таких осложнений может быть тромбоз воротной вены печени с развитием варикозно расширенных вен пищевода. Часто для снижения степени риска кровотечения из этих вен накладывается шунтирующий анастомоз между сосудах, отдающими кровь в систему нижней полый и воротной вен с целью снижения давления и риска кровотечения. Однако в результате шунтирования часть крови, собираемой от кишечника (через мезентериальные сосуды), не попадает в систему воротной вены и не проходит очистку от продуктов распада и жизнедеятельности микробиома кишечника. Именно эти продукты, в частности аммиак, играют важную роль в патогенезе токсической энцефалопатии на фоне развивающейся печеночной недостаточности [4]. Печеночная энцефалопатия, известная также как энцефалопатия в результате печеночной недостаточности и (или) шунтирования порто-кавальной

системы, может манифестировать широким спектром неврологических симптомов – от субклинических до комы. В лабораторных данных, помимо характерного для поражения гепатоцитов подъема уровня печеночных ферментов, в крови также может быть повышение уровня аммиака. В норме в крови он обнаруживается в небольших концентрациях (11,0–32,0 мкмоль/л), а при повышении в 2–3 раза развиваются симптомы отравления [5]. Аммиак входит в число основных токсинов, играющих ключевую роль в поражении головного мозга, однако его рост в крови не всегда достоверно коррелирует со степенью энцефалопатии [6, 7].

Лечение токсической энцефалопатии должно носить комплексный характер: к терапии первой линии относят использование осмотического слабительного лекарственного средства – лактулозы, дисахарида, состоящего из остатков молекулы галактозы и фруктозы [8]. Кокрейновский обзор 2016 г. включает 29 рандомизированных клинических испытаний, сравнивающих использование лактулозы и плацебо. По результатам исследований, в группе пациентов, принимавших дисахариды, была значительно ниже смертность, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [9]. Вторым компонентом комплексной терапии печеночной энцефалопатии является применение антибиотика широкого спектра действия. Широкий антибактериальный спектр препарата способствует подавлению патогенной флоры кишечника и снижает образование бактериями аммиака и других токсичных соединений, которые при печеночной недостаточности попадают в системный кровоток, обуславливая токсиче-

ское воздействие на головной мозг и организм в целом. Третьим необходимым компонентом терапии печеночной энцефалопатии является тщательный подбор сбалансированной диеты. Так, снижение уровня белковой пищи не показало своей эффективности, напротив, добавление в рацион аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин) стимулирует синтез белка в печени и улучшает нутритивный статус пациентов. Также пациенты с печеночной энцефалопатией обнаруживают стойкие изменения в кишечной микрофлоре, что обуславливает эффективность применения различных пробиотиков, снижающих токсичное воздействие печеночной недостаточности.

В данной работе представлено описание клинического случая пациентки с тромбозом портальной вены на фоне основного заболевания – ИП, наложением мезентерико-кавального анастомоза и развитием на этом фоне печеночной энцефалопатии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Э., 55 лет, находилась на обследовании и лечении в 1-м неврологическом отделении Научного центра неврологии с жалобами на «трудности при совершении тонких движений», головные боли без четкой локализации, ощущение тумана в голове, шаткость при ходьбе, плохой сон, общую тревожность, тремор рук. Из анамнеза известно, что длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами подъема артериального давления до 160/90 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. В январе 2006 г. с переломом обеих костей правой голени была госпитализирована в ГКБ № 20 г. Москвы, где отмечался эпизод рвоты кофейной гущей, мелены, при дообследовании были обнаружены варикозно расширенные вены пищевода, установлен зонд Блекмора (для остановки кровотечения). При ультразвуковом исследовании брюшной полости были выявлены спленомегалия и тромбоз воротной вены. Выполнена установка мезентерико-кавального шунта «бок в бок». В лабораторных показателях были выявлены эритроцитоз ($5,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($670 \times 10^9/л$), повышение уровня гемоглобина до 180 г/л. Учитывая данные изменения, пациентка была направлена на трепанобиопсию костного мозга, по результатам которой был поставлен диагноз «миелопролиферативное заболевание». С 2006 г. наблюдается у гематолога с диагнозом «истинная полицитемия», противоопухолевые препараты не принимает.

В 2018 г., находясь дома, внезапно почувство-

вала слабость в правых конечностях, возникла потеря речи. За медицинской помощью не обращалась. Неврологический дефицит частично регрессировал в течение нескольких дней, оставалась неловкость при выполнении тонких движений. После данного эпизода стали беспокоить ежедневно головные боли без четкой локализации, самостоятельно принимает нестероидные противовоспалительные средства (кратковременный положительный эффект).

Объективно: состояние удовлетворительное. Больная гиперстенического телосложения, повышенного питания (индекс массы тела 32). Кожные покровы физиологической окраски, сухие. Отеки нижних конечностей. Варикозное расширение вен нижних конечностей. На передней поверхности брюшной стенки послеоперационный рубец. Температура тела 36,5 °С. В легких дыхание везикулярное, выслушивается над всей поверхностью грудной клетки, хрипов нет, частота дыхания – 18 в минуту. Одышки нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 уд./мин, артериальное давление – 130/70 мм рт. ст. Живот не вздут, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание самостоятельное.

Неврологический статус. Уровень сознания – ясное (шкала комы Глазго 15 баллов). Контактна, ориентирована правильно в пространстве и времени. Критика к своему состоянию снижена. Инструкции выполняет, на вопросы отвечает. Менингеальных знаков нет. Зрачки OD = OS, узкие, фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены, движения глазных яблок не ограничены. Диплопии нет. Нистагма нет. Дискомфорт при взгляде вправо. Лицо слегка асимметрично справа: легкая сглаженность правой носогубной складки. Язык по средней линии. Речь в норме. Дисфагии нет. Четких парезов нет. Негативный миоклонус кисти справа (астериксис). Сухожильные рефлексы D > S, снижены с ног. Патологические стопные знаки не выявляются. Правосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы с легкой дисметрией с двух сторон. В позе Ромберга выраженное пошатывание. Функции тазовых органов не нарушены. Когнитивные функции по шкале MoCA – 17 баллов.

Данные лабораторных исследований. В общем анализе крови обращают на себя внимание повышение уровня эритроцитов до $5,6 \times 10^{12}/л$ (4,0–5,0) – здесь и далее в скобках указана норма, гемоглобина до 167 г/л (120–140), показатели лейкоцитарной формулы и тромбоцитов в пределах референсных значений.

По данным биохимического анализа крови отмечается повышение печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза – 68 Ед/л (до 35), аспартатаминотрансфераза 85 Ед/л (до 35). Содержание калия – 3,8 ммоль/л, натрия – 42 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,21 ммоль/л, трийодтиронина общего – 17,8 пмоль/л (10,3–24,7), тиреотропного гормона – 1,73 мМЕ/л (0,31–4,2), меди – 15,7 мкмоль/л (11–22,0), марганца – 1,2 мкг/л (0,1–0,8), церулоплазмينا – 26,1 мг/дл (20–60). В коагулограмме без отклонений от нормальных значений (фибриноген – 2,507 г/л, протромбиновое время – 15,3 с, международное нормализованное отношение – 1,319; активированное частичное тромбопластиновое время А – 34,3 с, тромбиновое время – 11 с). Агрегация тромбоцитов: под влиянием адреналина 39% (37–43%), под влиянием аденозиндифосфата 47% (40–46%).

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: начальные проявления атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа в устье правой подключичной артерии. Гемодинамически незначимая деформация хода левой позвоночной артерии в сегменте V1.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: исследование выполнено в режимах T1, T2, T2d-f и диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях с толщиной срезов 5 мм.

По сравнению с исследованиями от 2016, 2017 гг., в проекции подкорковых образований в режиме T1 симметрично определяются диффузные зоны измененного МР-сигнала – слабо гиперинтенсивного без признаков объемного воздействия, вероятнее всего, метаболического генеза (отложение марганца (парамагнитного вещества)).

Кроме того, отмечается слабо диффузное повышение интенсивности сигнала в режимах T2 и T2 flair белого вещества обоих полушарий большого мозга.

В правых отделах таламуса определяется небольшой участок повышенного МР-сигнала в режиме T2, гетерогенного в T2d-f, пониженного в T1 (кистозно-глиозная трансформация). В семиовальных центрах и базальных отделах подкорковых структур определяются периваскулярные пространства. Интраселлярное пространство не изменено. Структура гипофиза однородна, контуры его четкие ровные, размеры в пределах нормы: высота – 0,5 см, ширина – 1,4 см, длина – 0,9 см, воронка гипофиза расположена по средней линии. Желудочки мозга обычной формы и размеров. Остальные отделы ликворосодержащего

пространства в пределах возрастной нормы. Краниовертебральный переход без патологии.

Заключение: данные соответствуют симметричным изменениям в обоих полушариях большого мозга, учитывая их характер и повышение сигнала от подкорковых структур в режиме T1, данные изменения следует трактовать как проявления печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия). Постинфарктные изменения правого полушария большого мозга (рис. 1, 2).

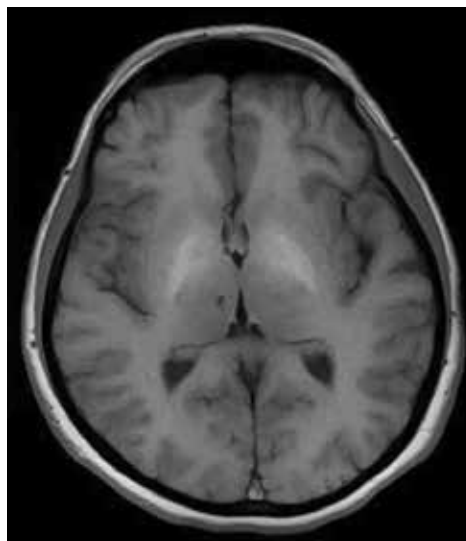


Рис. 1. МРТ головного мозга. Накопление парамагнитного вещества в области базальных ганглиев (предположительно марганца)

Fig 1. Brain MR-image. Accumulation of the paramagnetic contrast agent in the basal ganglia (supposedly, of manganese)

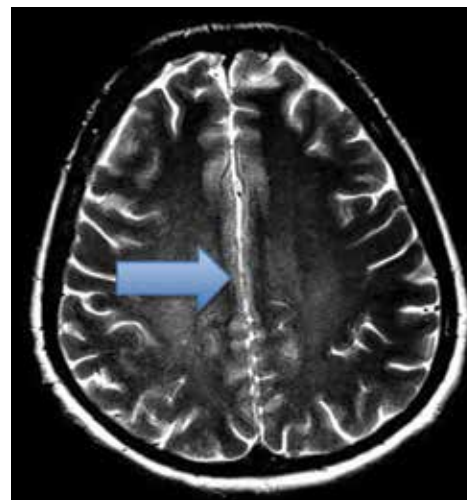


Рис. 2. МРТ головного мозга. Диффузное накопление парамагнитного вещества в обоих полушариях большого мозга (предположительно марганца)

Fig. 2. Brain MR-image. Diffuse accumulation of the paramagnetic contrast agent in both hemispheres of the cerebrum (supposedly, of manganese)

Электроэнцефалограмма, вызванные потенциалы: легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Изменение когнитивных вызванных потенциалов Р-300: снижение объема оперативной памяти.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений – 65 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Консультация нейроофтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки. Признаков внутричерепной гипертензии нет.

Консультация терапевта: миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия. Внечеченочная портальная гипертензия. Наложение печеночного анастомоза от 2006 г. Последствия нарушения мозгового кровообращения от 2016 г.

Учитывая длительность течения и анамнез заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, был поставлен диагноз: «энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая)».

Сопутствующие заболевания: последствия нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в правом полушарии большого мозга от 2016 г. Миелопролиферативное заболевание: истинная полицитемия. Внечеченочная портальная гипертензия. Наложение печеночного анастомоза от 2006 г.

За время госпитализации проводилась нейрометаболическая, антиоксидантная, седативная, гепатопротекторная, детоксикационная терапия. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с улучшением состояния на фоне проведенного лечения в виде стабилизации артериального давления, уменьшения выраженности отеков на ногах, улучшения общего состояния, регресса цефалгического синдрома, уменьшением вестибулярной симптоматики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема коморбидности на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем в клинической практике. Пусковым механизмом, запустившим серию состояний и приведшим к развитию энцефалопатии, явилось основное заболевание: истинная полицитемия. Одним из ключевых клинических проявлений полицитемии являются различные тромботические осложнения. В нашем случае пациентка не была с начала заболевания привержена к проведению специфической антитромботической терапии, что в клинике проявилось тромбозом воротной вены.

Известно, что к причинам тромбозов воротной вены печени относят приобретенные тромбофилические состояния: антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, гипергомоцистеинемия; наследственные тромбофилические состояния: мутация в гене V фактора, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит протеина C, S, дефицит плазминогена, антитромбина; прием оральных контрацептивов; различные воспалительные заболевания брюшной полости: панкреатит, омфалит (у детей), холецистит, аппендицит, колит и т.д. [10]. По литературным данным, тромбоз воротной вены в 30% случаев приводит к кровотечению из варикозно расширенных вен пищевода и является главной причиной развития портальной гипертензии [11–13].

Учитывая риск кровотечения, пациентке была выполнена операция наложения анастомоза между системами полых и воротной вен (наложение мезентерико-кавального анастомоза). В дальнейшем постепенное накопление уровня аммиака и других метаболитических продуктов в системном кровотоке привело к нарушению гематоэнцефалического барьера и отложению в базальных ганглиях (согласно МРТ-исследованию) металла, вероятнее всего марганца. Известно, что наложение порто-кавального анастомоза может приводить к развитию печеночной энцефалопатии (по разным данным до 20%) за счет повышения концентрации марганца в плазме крови в результате печеночной недостаточности [14, 15]. Проникновение марганца через гематоэнцефалический барьер ингибирует метаболическую активность астроцитов и способствует дисфункции митохондрий, снижая окислительное фосфорилирование, а также стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, усиливая воспалительный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, увеличение содержания марганца в головном мозге оказывает нейротоксическое, провоспалительное действие, вызывая селективную потерю нейронов в структурах базальных ганглиев и реактивный глиоз [16–18]. Морфологическая заинтересованность бледного шара, черной субстанции и, в меньшей степени, полосатого тела ведет к развитию экстрапиримидной симптоматики. Одним из патогномичных симптомов является печеночный тремор, или астериксис (англ. asterixis – «порхающее» дрожание), негативный миоклонус – быстрые, неритмичные, повторяющиеся произвольные

движения кисти [19, 20]. Пациент не может удерживать кисть в дорсофлексорном положении: через несколько секунд кисти совершают несколько быстрых, произвольных сгибательно-разгибательных движений в запястье – «хлопающий тремор». Астериксис проявляется не только при печеночной энцефалопатии, но и при уремии, гипомagneмнии, хронической легочной недостаточности с гиперкапнией, гипокалиемии, отравлении барбитуратами и других состояниях, сопровождающихся дисметаболическими расстройствами. Немаловажным свидетельством печеночной энцефалопатии являются когнитивные расстройства разной степени выраженности, которые могут существенно снизить социальную адаптацию пациентов, что обуславливает актуальность тщательного анализа состояния пациента и подбора профилактической и патогенетической терапии.

Междисциплинарный подход жизненно важен для улучшения прогноза пациентов с подобными коморбидными состояниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., Finazzi G., Vannucchi A.M., Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Reviews*. 2016; 30 (6): 453–459. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.001.
2. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В., Шабалина А.А., Суборцева И.Н., Меликян А.А. Миело-пролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8 (2): 41–45. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Myeloproliferative disorders and ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noj Nevrologii*. 2014; 8 (2): 41–45 (in Russ.)].
3. Меликян А.А., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2016 г.) *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 1(S1): 25–60. [Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. et al. Clinical recommendations on diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, agnogenic myeloid metaplasia)(edition of 2016). *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2017; 62 1(S1): 25–60 (in Russ.)].
4. Shawcross D.L., Dunk A.A., Jalan R., Kircheis G., de Knegt R.J. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 28 (2): 146–152. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000529.
5. Gundling F., Zelihic E., Seidl H. et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann. Hepatol.* 2013; 12 (1): 108–114.
6. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 2003; 114 (3): 188–193. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8.
7. Kramer L., Tribl B., Gendo A. et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2000; 31 (1): 30–34. DOI: 10.1002/hep.510310107.
8. Sharma P., Sharma B.C. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Saudi J. Gastroenterol.* 2012; 18 (3): 168–172. DOI: 10.4103/1319-3767.96448.
9. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4: Cd003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub4.
10. Primignani M., Mannucci M. The role of thrombophilia in splanchnic vein thrombosis. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (3): 293–301. DOI: 10.1055/s-0028-1085097.
11. Garcia-Pagán J.C., Hernández-Guerra M., Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (3): 282–292. DOI: 10.1055/s-0028-1085096.
12. Hoekstra J., Janssen H.L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth. J. Med.* 2009; 67 (2): 46–53.
13. Poddar U., Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. *Trop. Gastroenterol.* 2011; 32 (2): 94–102.
14. Фандеев Е.Е., Любимый Е.Д., Гонсалвес Г.Д., Сысоева Е.П., Киценко Е.А. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20 (1): 45–58. [Fandeev E.E., Lyubiviy E.D., Gonsalves G.D., ysoeva E.P., Kitsenko E.A. Extrahepatic portal hypertension and portal vein thrombosis (literature review). *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii*. 2015; 20 (1): 45–58. (in Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015145-58.
15. Srivastava A., Yadav S.K., Lal R., Yachha S.K., Thomas M.A., Saraswat V.A., Gupta R.K. Effect of surgical portosystemic shunt on prevalence of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: assessment by magnetic resonance imaging and psychometry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (6): 766–772. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ecaf62.
16. Butterworth R.F., Spahr L., Fontaine S. et al. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 1995; 10(4): 259–267.
17. Hazell A.S. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem. Int.* 2002; 41: 271–277. DOI: 10.1016/s0197-0186(02)00013-x.
18. Sarkar S., Malovic E., Harischandra D.S., Ngwa H.A.,

Ghosh A., Hogan C., Kanthasamy A. Manganese exposure induces neuroinflammation by impairing mitochondrial dynamics in astrocytes. *NeuroToxicology*. 2018; 64: 204–218. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.05.009.

19. Young R.R., Shahani B.T. Asterixis: one type of negative myoclonus. *Adv. Neurol.* 1986; 43: 137–156.
20. Agarwal R., Baid R. Asterixis. *J. Postgrad. Med.* 2016; 62: 115–117.

Сведения об авторах

Кузнецова Полина Игоревна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4626-6520.

Танашян Маринэ Мовсесовна, д-р мед. наук, профессор, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5883-8119.

Корнилова Анастасия Александровна, аспирант, 1-е неврологическое отделение, НЦН, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-7688-3669.

(✉) Кузнецова Полина Игоревна, e-mail: angioneurology0@gmail.com.

Поступила в редакцию 07.05.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Kuznetsova Polina I., PhD, Researcher, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4626-6520.

Tanashyan Marine M., DM, Professor, Head of the 1st Neurological Department, Deputy Director for Scientific Work, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5883-8119.

Kornilova Anastasia A., Post-Graduate Student, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7688-3669.

(✉) Kuznetsova Polina I., e-mail: angioneurology0@gmail.com.

Received 07.05.2019

Accepted 12.09.2019

CLIPPERS. Обзор литературы и собственные наблюдения

Прахова Л.Н.¹, Парфенова А.С.¹, Савинцева Ж.И.¹, Ильвес А.Г.¹, Бубнова Е.В.²,
Краснов В.С.², Тарасова А.М.², Тотолян Н.А.²

¹ Институт мозга человека (ИМЧ) им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (РАН)
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (ПСПбГМУ)
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

РЕЗЮМЕ

CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) – хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств, отвечающее на терапию глюкокортикостероидными препаратами, представляет собой редкое воспалительное заболевание центральной нервной системы, вовлекающее преимущественно мост головного мозга. Впервые заболевание было описано в 2010 г. S.J. Pittock и соавт. В настоящее время в литературе описано около 50 случаев. Заболевание до настоящего времени вызывает диагностические проблемы. В статье приведен краткий обзор литературы и собственные наблюдения трех клинических случаев. Показана необходимость дальнейших исследований для повышения точности и специфичности диагностических критериев, определения биомаркеров и разработки алгоритмов эффективной терапии.

Ключевые слова: CLIPPERS, MPT, глюкокортикостероиды.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Прахова Л.Н., Парфенова А.С., Савинцева Ж.И., Ильвес А.Г., Бубнова Е.В., Краснов В.С., Тарасова А.М., Тотолян Н.А. CLIPPERS. Обзор литературы и собственные наблюдения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 256–265. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-256-265>.

CLIPPERS. Three clinical cases and review

Prakhova L.N.¹, Parfyonova A.S.¹, Savintseva Zh.I.¹, Ilves A.G.¹, Bubnova E.V.²,
Krasnov V.S.², Tarasova A.M.², Totolyan N.A.²

¹ N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (RAS)
9, Akademika Pavlova Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
6/8, Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

ABSTRACT

CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) is a rare inflammatory disease of the central nervous system, during which the pons of the brain is damaged. This disease was described for the first time in 2010 by S.J. Pittock et.al. At present, there have been around 50 described cases of the disease. Up to the present moment, there are difficulties diagnosing this disease. In the article, a literature review and three clinical cases are presented. Furthermore, the necessity of further research is shown for improving the accuracy and specificity of the diagnostic criteria, as well as for defining biomarkers and developing algorithms of effective therapy.

Key words: CLIPPERS, MRI, glucocorticosteroids.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Prakhova L.N., Parfyonova A.S., Savintseva Zh.I., Ilves A.G., Bubnova E.V., Krasnov V.S., Tarasova A.M., Totolyan N.A. CLIPPERS. Three clinical cases and review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 256–265. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-256-265>.

ВВЕДЕНИЕ

CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids – хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств, отвечающее на терапию глюкокортикостероидными препаратами, представляет собой редкое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вовлекающее преимущественно мост головного мозга. Впервые заболевание было описано в 2010 г. S.J. Pittock и соавт. [1]. Всего в настоящее время, по данным А. Dudesek и соавт. [2], в литературе описано около 50 случаев. CLIPPERS манифестирует, как правило, подострым нарастанием очаговых стволовых симптомов, поражением черепных нервов и мозжечковыми нарушениями. Возраст начала заболевания варьирует от 13 до 86 лет, гендерные отличия не описаны. Течение заболевания ремиттирующе-рецидивирующее. После обострения может оставаться резидуальный неврологический дефицит [3]. Патогенез CLIPPERS до настоящего момента остается недостаточно изученным. Патоморфологически заболевание характеризуется преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией вокруг стенок мелких сосудов (артериол и венул) в белом и сером веществе головного мозга [1, 4]. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) изображения области периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации проявляются диффузными зонами повышенного на T2-ВИ и FLAIR-ИП МР-сигнала с нечеткими контурами. В патологический процесс вовлекаются структуры среднего мозга, при этом практически у всех пациентов страдает

варолиев мост и очень часто средние ножки и гемисферы мозжечка [1, 5–9]. Поражение ствола мозга считается обязательным при CLIPPERS, однако не всегда ограничивается им. Описаны сочетанные изменения подкорковых структур, мозолистого тела, белого вещества больших полушарий и даже спинного мозга [3]. Постконтрастные серии изображений являются наиболее важными, так как на них прослеживается специфическое для CLIPPERS усиление МР-сигнала в виде прерывистых «пунктирных» линий и точек, расположенных по ходу сосудов [1, 5]. При этом церебральная ангиография остается в пределах нормы [1, 4, 5, 10–12].

CLIPPERS был диагностирован нами у троих пациентов. Несмотря на наличие характерного паттерна на МРТ, всем пациентам первоначально по месту жительства было диагностировано демиелинизирующее заболевание ЦНС. Ниже приведены подробные описания данных клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Больной Р., 20 лет, был госпитализирован в ИМЧ РАН 11.04.2016 г. с жалобами на шаткость походки, нарушение речи по типу дизартрии.

Анамнез заболевания. Болен с 14 лет (с 2010 г.): на фоне стрессовой ситуации появилась головная боль, преимущественно в затылочной области ноющего характера (нестероидные противовоспалительные средства – без эффекта). На 3-й день на фоне головной боли присоединилось головокружение, двоение в глазах, шаткость походки. Был госпитализирован в стационар по месту жительства. Выполнена МРТ головного мозга (рис. 1).

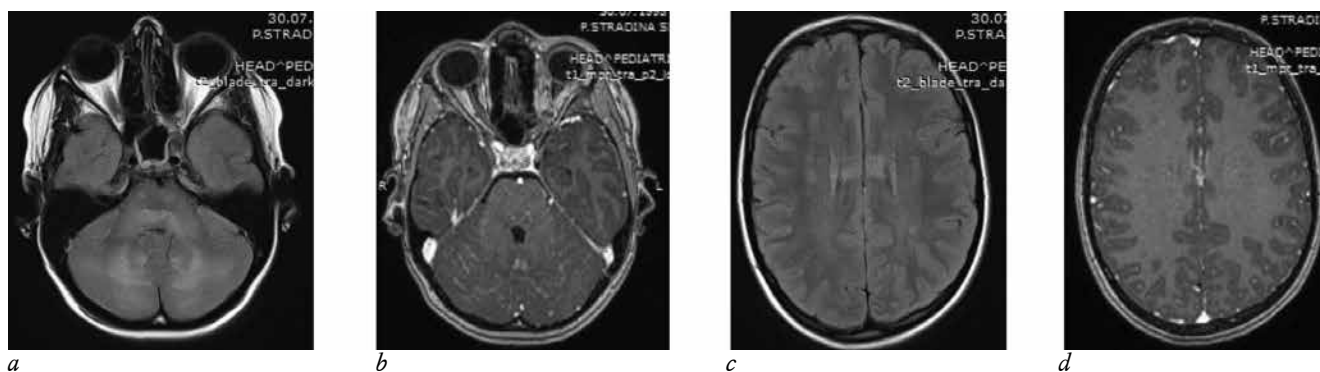


Рис. 1. На МРТ головного мозга в аксиальных плоскостях отмечается диффузное поражение варолиева моста, средних ножек мозжечка, а также белого и серого вещества его гемисфер (a). Поражение характеризуется интенсивным контрастным усилением в виде пунктирных линий и точек (b). В белом веществе лобных долей и в мозолистом теле выявлены немногочисленные очаги, без контрастного усиления (c, d)

Fig. 1. Axial MR-images of the brain show a diffuse lesion involving the pons, middle cerebellar peduncles and white and gray matter of cerebellar hemispheres (a). The lesion demonstrates intense spot-like and dotted line contrast enhancement (b). Few contrast-negative lesions can be seen in the white matter of the frontal lobes and in the corpus callosum (c, d)

Поставлен диагноз «острый рассеянный энцефаломиелит». Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном (МП), на фоне которой симптоматика регрессировала.

Через 1 нед после лечения возобновилось головокружение, двоение в глазах, шаткость походки, отмечено два эпизода преходящей слабости в правых конечностях продолжительностью 5 мин с самостоятельным полным регрессом. Проведена повторная пульс-терапия МП, однако симптоматика сохранялась. Диагноз прежний. В течение последующих лет два обострения в виде нарастания шаткости походки, в связи с которыми получал пульс-терапию МП, курс плазмафереза. Отмечен незначительный положительный эффект. В 2013 г. на основании контрольных данных МРТ диагностирован церебральный васкулит с поражением мелких артерий головного мозга, в связи с чем в 2014 г. был назначен преднизолон 15 мг/сут с постепенной отменой, метотрексат 10 мг 1 раз/нед постоянно. В марте 2015 г. развилось очередное обострение заболевания в виде нарастания шаткости при ходьбе, дизартрии. После пульс-терапии МП назначена терапия преднизолоном перорально 30 мг/сут с постепенной отменой, продолжена терапия метотрексатом 10 мг 1 раз/нед. Плановое лечение ритуксимабом (1 000 мг) проведено 02.09.2015 г. Однако 09.09.2015 г. пациент был госпитализирован в связи с головными болями, нарастанием шаткости походки. Проведена терапия МП 500 мг внутривенно капельно № 3, отмечена незначительная положительная динамика. Затем вновь назначен пероральный прием преднизолона 30 мг/сут с постепенной отменой.

После отмены преднизолона возобновилось прогрессирующее ухудшение. Назначены поочередно азатиоприн, циклофосфамид, которые были отменены в связи с плохой переносимостью. Заболевание неуклонно прогрессировало.

11.04.2016 г. госпитализирован для дообследования и лечения в ИМЧ РАН. Объективно: соматически без особенностей.

Неврологический статус. Горизонтальный нистагм при взгляде влево, вертикальный нистагм при взгляде вверх, сглажена левая носогубная складка, язык девирует влево, дизартрия, положительная проба Барре слева, сухожильные рефлексы оживлены D = S, ахилловы – клонус, симптом Россоломо – Вендеровича, Бабинского с двух сторон, координаторные пробы выполняет с атаксией с двух сторон, грубый дисдиадохокinez с двух сторон, в позе Ромберга пошатывается, походка спастико-атактическая.

Лабораторные исследования. Антинуклеарный фактор, антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA скрин), антитела к цитоплазме нейтрофилов IgA (АНЦА), антитела к клеткам сосудистого эндотелия (HUVES), оптикомиелит Девика – в пределах нормы. От проведения люмбальной пункции пациент отказался.

Контрольная МРТ головного мозга выявила отрицательную динамику изменений (рис. 2).

При анализе архива МР-изображений 2010–2016 гг. отмечалось постепенное прогрессирование поражения с появлением новых очагов и периодами радиологической ремиссии, которые по времени совпадали с курсами иммуносупрессивной терапии.

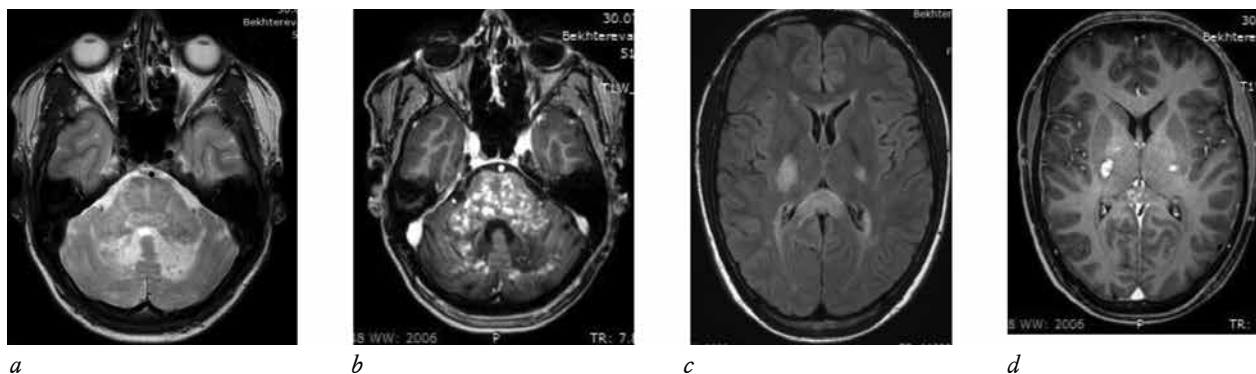


Рис. 2. На МРТ головного мозга в аксиальных плоскостях определяется практически тотальное поражение белого вещества моста и мозжечка с частичным вовлечением его коры (а). Постконтрастное усиление имеет негомогенный точечный и линейный паттерн (b, d). Аналогичные зоны меньших размеров выявлены в подкорковых структурах и валике мозолистого тела (b, c)

Fig. 2. Axial MR-images of the brain reveal almost total damage to the pons and cerebellar white matter, with partial involvement of the cerebellar cortex (a). Post-contrast enhancement has a heterogeneous spot-like and linear pattern (b, d). Similar smaller lesions were noted in the deep gray matter and in the splenium of the corpus callosum (b, c)

Пациенту постановлен диагноз CLIPPERS. В стационаре прошел курс дексаметазона внутримышечно, нейрометаболическую терапию, курс лечебной физкультуры. На фоне лечения улучшилась речь, уменьшилась шаткость походки.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями постоянного перорального приема преднизолона.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Больной В., 35 лет, был госпитализирован в ИМЧ РАН 19.12.2016 г. с жалобами на головокружение, ухудшение зрения, двоение в глазах,

усиливающееся при взгляде в стороны, больше влево, общую слабость, нечеткость речи.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с июня 2016 г.: после приема алкоголя появилось двоение в глазах, которое в течение 2 дней самостоятельно регрессировало. В начале октября 2016 г. возобновилось двоение в глазах, больше выраженное при взгляде вправо, присоединились головокружение, ухудшение зрения, шаткость походки, общая слабость. В начале ноября 2016 г. выполнена МРТ головного мозга, где было выявлено диффузное поражение белого вещества ствола мозга и мозжечка, а также суправентрикулярного отдела полушарий большого мозга (рис. 3).

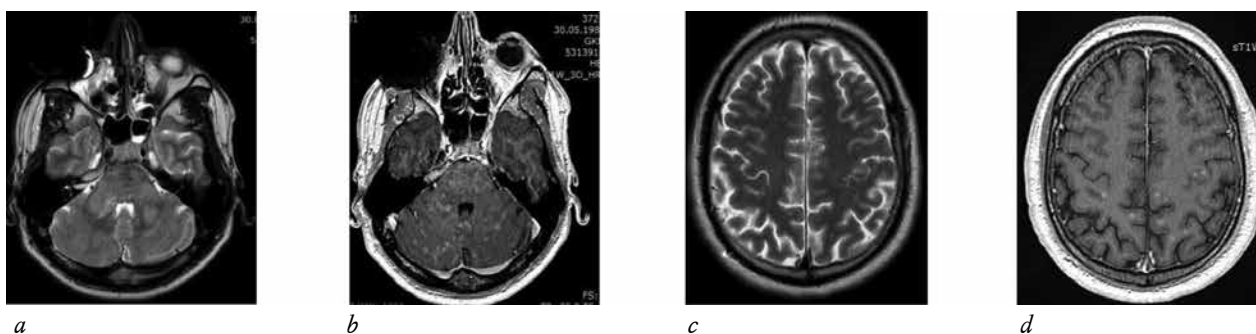


Рис. 3. На МРТ головного мозга в аксиальных плоскостях определяются диффузные сливные зоны повышенного МР-сигнала, охватывающие белое вещество варолиева моста, средних ножек и гемисфер мозжечка (а). В субкортикальном белом веществе конвексимальных отделов теменных долей отмечены множественные точечные участки повышенного МР-сигнала, без признаков объемного воздействия (с). На постконтрастных сериях изображений зоны патологических изменений демонстрируют усиление сигнала в виде множественных извитых линий и точек, расположенных вдоль сосудов (b). Супратенториальные изменения также точно контрастируются (d)

Fig. 3. Axial MR-images of the brain show diffuse hyperintense lesion involving the white matter of the pons and middle cerebellar peduncles and hemispheres (a). There are multiple subcortical lesions in the parietal lobes without associated mass effect (c). Post-gadolinium images demonstrate dot-like and curvilinear enhancement along the vessels in the midbrain and cerebellum (b). Spot-like enhancement of the supratentorial lesions is also noted (d)

07.11.2016 г. пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «дебют демиелинизирующего заболевания нервной системы». Анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, маркеры гепатитов, реакция Вассермана – отрицательны. Клинический анализ ликвора: цитоз 4,0; белок 0,099 г/л. Получал терапию МП № 5, нейрометаболические препараты. Отмечен частичный положительный эффект. На контрольной МРТ головного мозга отмечалась значимая положительная динамика с парциальной редукцией зон патологических изменений в стволе и полушариях головного мозга. 25.11.2016 г. консультирован в городском кабинете рассеянного склероза, где был поставлен диагноз «рассеянный склероз, ремиттирующее течение» согласно критерию Мак-Дональда. Назначена терапия ПИТРС.

В связи с сохраняющимися жалобами на головокружение, ухудшение зрения, двоение в глазах, усиливающееся при взгляде в стороны, больше влево, нечеткость речи, 19.12.2016 г. был госпитализирован в ИМЧ РАН для дообследования и лечения. Объективно: соматически без особенностей.

Неврологический статус. Слегка не доводит глазные яблоки в стороны, нистагма нет, легкая дизартрия, симптом Россолимо – Вендеровича с двух сторон, пальце-носовую пробу выполняет с легким интенционным тремором с двух сторон, ходьба по прямой линии с легкой атаксией.

Лабораторные исследования. Клинический анализ ликвора: цитоз 6/3, белок 0,40 г/л, глюкоза 3,5 ммоль/л. Исследование ликвора на нейроинфекции методом полимеразной цепной реакции: вирус Эпштейна – Барр, герпес 1- и 2-го типов, цитомегаловирус, боррелии – отрицательно. Герпес 6-го типа – положительно. Интратекальный синтез IgG в ликворе не определяется. Анализы крови на иммуноблот антиядерных антител, первичный антифосфолипидный синдром (АПФ), АНЦА, антитела к аквапорины 4, активность АПФ – в пределах нормы. Контрольная МРТ головного мозга (19.12.2016 г.): небольшие зоны изменений сохранялись лишь в варолиевом мосту и средних ножках мозжечка. На этом фоне внутривенное контрастирование позволило выявить единичные точечные очаги усиления МР-сигнала (рис. 4).

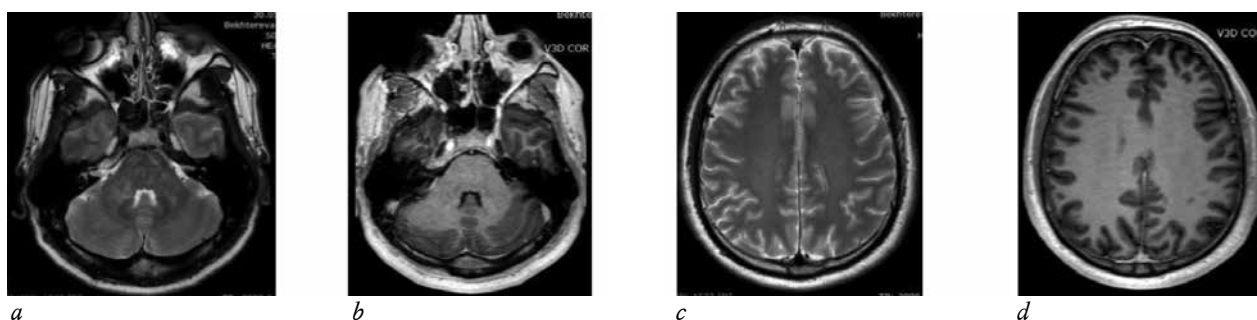


Рис. 4. На МРТ головного мозга в аксиальных плоскостях в варолиевом мосту и средних ножках мозжечка отмечаются небольшие зоны повышенного МР-сигнала с нечеткими контурами и единичными разрозненными точками постконтрастного усиления (а, б). Изменений супратенториальных структур не выявлено (с, д)

Fig. 4. Axial MR-images show small hyperintense foci in the brain stem and middle cerebellar peduncles with few nodules of contrast enhancement (a, b). Supratentorial structures are intact (c, d)

Больному поставлен диагноз CLIPPERS. Лечение: плазмаферез, преднизолон 20 мг/сут, нейрометаболическая терапия. На фоне проведенного лечения уменьшились головокружение, двоение при взгляде в стороны, атаксия. Рекомендован дальнейший прием преднизолона по 20 мг/сут, контроль МРТ головного мозга с контрастированием.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Пациентка М., 37 лет, обследована в клинике неврологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в мае 2015 г. и июне 2016 г.

Анамнез заболевания. В декабре 2011 г. в возрасте 30 лет заболела ветряной оспой в тяжелой форме. Заболевание осложнилось пневмонией,

после чего в январе 2012 г. впервые появились шаткость при ходьбе, а также непостоянное двоение в глазах. Была госпитализирована с подозрением на церебральный васкулит. На МРТ головного мозга отмечалось диффузное поражение ствола мозга, мозолистого тела и супратенториального белого вещества, что было трактовано как признаки демиелинизирующего процесса. По данным селективной цифровой церебральной ангиографии, признаков, характерных для васкулита, не обнаружено. В крови были выявлены высокие титры антител (IgG) к вирусу герпеса 1- и 2-го типов. Проведена пульс-терапия МП с быстрым регрессом очаговых неврологических симптомов. Сохранялась незначительная утомляемость. При

контрольной МРТ через 10 мес помимо очагов в головном мозге были также выявлены бляшки в шейном отделе спинного мозга, которые накапливали контрастное вещество. Таким образом, спустя 1 год и 2 мес после терапии глюкокортикостероидами (ГКС) выявлено возобновление активности процесса по данным МРТ. Постепенно нарастала физическая утомляемость, отмечены нарушения кратковременной памяти и концентрации внимания. В феврале 2014 г. возобновилась шаткость при ходьбе. В крови вновь выявлены высокие титры антител (IgG) к вирусу герпеса 1- и 2-го типов. Проводилась пульс-терапия ГКС, пероральная противовирусная терапия ацикловиром, затем валацикловиром в суточной дозе 1 000 мг в течение 10 дней. В феврале 2015 г. впервые появилась слабость в конечностях, что послужило поводом к повторной госпитализации по месту жительства. Общий анализ ликвора: цитоз $3 \times 10^6/\text{л}$ (мононуклеары), белок 0,174 г/л. В крови выявлены высокие титры антител (IgG) к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна – Барр при отсутствии соответствующих антител в ликворе. Проведены внутривенные инфузии МП № 3 по 1 000 мг и пероральная противовирусная терапия ацикловиром. Пациентка выписана с частичным регрессом неврологических симптомов. Однако 14.04.2015 г. вновь выявлены высокие титры антител (IgG) к вирусу герпеса 1-го типа, цитомегаловирусу, токсоплазме. С 29.04.2015 по 25.05.2015 г. проведена плановая госпитализация в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с целью уточнения диагноза. Анализ ликвора повторно: показатели общего анализа в пределах нормы: цитоз $0,67 \times 10^6/\text{л}$ (мононуклеары), белок 0,188 г/л. Инфекционистом состояние расценено как хроническая цитомегаловирусная инфекция в фазе обострения. Поставлен диагноз «изолированный цереброспинальный васкулит, ассоциированный с активной рецидивирующей цитомегаловирусной инфекцией». Выполнены внутривенные инфузии МП № 3 по 1 000 мг и рекомендована противовирусная терапия. Отчетливая положительная динамика непосредственно после трехдневной гормональной терапии: нет нистагма, регресс тетрапареза до легкой уступчивости мышц проксимальных отделов ног, регресс мозжечковой атаксии до минимальных координаторных расстройств в руках. После выписки пациентка принимала таблетки ацикловира в течение 1 мес, другой противорецидивной терапии не проводилось. За описанный период времени больная неоднократно выполняла МРТ головного и спинного мозга. При анализе МРТ-архива отмечалось ремиттирующее течение многоочагового пораже-

ния белого вещества с периодами обострений и затуханий, связанными с терапией ГКС.

Через год, в начале мая 2016 г., выросла слабость в конечностях, появились боли в межлопаточной области. Обезболивающая и нейрометаболическая терапия, проводимая по месту жительства, положительного эффекта не дала. Повторная госпитализация в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При поступлении жалобы на общую слабость и утомляемость, слабость в ногах и нарушение ходьбы из-за слабости и шаткости, эпизоды онемения левой кисти и пальцев правой кисти, дрожание левой руки, ноющие боли в межлопаточной области. В неврологическом статусе при поступлении: астено-депрессивный синдром, умеренный когнитивный дефицит (по шкале МоСА – 20 баллов), горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, больше вправо, вертикальный нистагм при взгляде вверх, псевдобульбарный синдром с умеренной дизартрией, центральный тетрапарез до 4 баллов, умеренный постуральный тремор кистей, снижение вибрационной чувствительности в ногах, умеренная двусторонняя смешанная атаксия, миофасциальный болевой синдром на уровне грудного отдела позвоночника.

Лабораторные исследования. Общий анализ ликвора: цитоз $1,67 \times 10^6/\text{л}$ (лимфоциты – 4, нейтрофилы – 1), белок 269 мг/л. Данные полимеразной цепной реакции в крови и ликворе к вирусам герпетической группы, боррелиям, токсоплазме – отрицательные. Комплексный тест диагностики рассеянного склероза в ликворе и крови патологии не выявил. Олигоклональный IgG в ликворе и крови отсутствует (I тип синтеза). Антинуклеарный фактор, АНЦА, HUVES, активность АПФ, ревматоидный фактор – в пределах нормы. Выявлено повышенное содержание общего IgE в крови: 226,0 кЕ/л (норма 20,0–100,0). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий гемодинамически значимых стенозов и извитостей не выявило.

Контрольная МРТ определила текущую активность процесса (рис. 5).

Обсуждалось выполнение биопсии мозга, однако было принято решение о том, что риски этого инвазивного вмешательства с учетом особенностей очаговых изменений на МРТ превышают возможную пользу.

Проведена пульс-терапия МП № 3 по 1 000 мг ежедневно, после чего начат курс преднизолона внутрь (из расчета 1 мг/кг). На фоне проводимой терапии существенно регрессировали координаторные нарушения, стали менее выраженными нистагм и псевдобульбарный синдром.

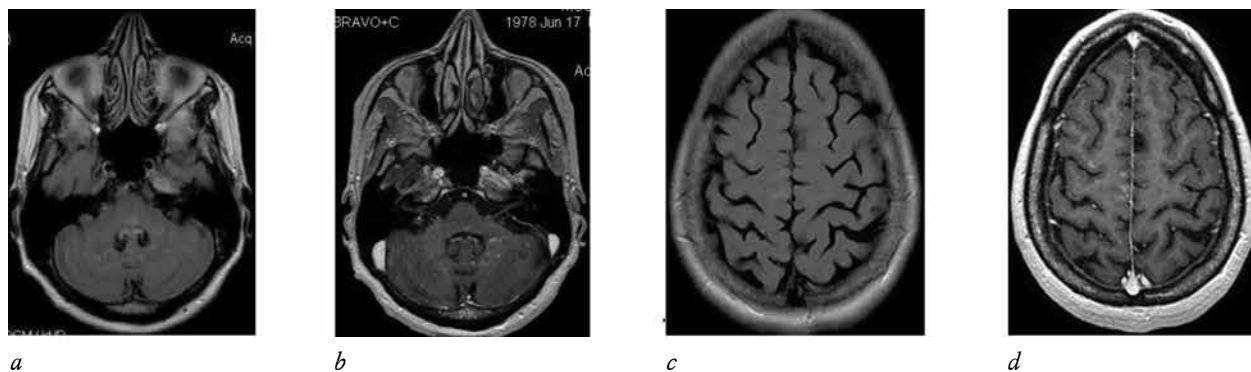


Рис. 5. На МРТ головного мозга в аксиальных плоскостях определяются точечные очаги повышенного МР-сигнала, расположенные в варолиевом мосту и мозжечке (а). Аналогичные очаги отмечены в субкортикальном белом веществе конвексимальных отделов больших полушарий (с). На постконтрастных сериях изображений очаги демонстрируют усиление сигнала в виде множественных точек (b, d)

Fig. 5. Axial MR-images show hyperintense lesions in the brain stem and cerebellum (a). Similar foci are noted in the subcortical white matter of the cerebral hemispheres (c). Post-contrast series of images demonstrate spot-like enhancement of the signal (b, d)

Рекомендована противовирусная терапия ацикловиром в профилактической дозировке (200 мг 2 раза/сут) сроком на 6 нед. По совокупности анамнестических и клинико-инструментальных данных во время второй госпитализации диагноз был сформулирован как демиелинизирующее заболевание ЦНС, ассоциированное с лабораторными признаками активности цитомегаловирусной инфекции, с синдромом CLIPPERS. Спустя полгода при контакте по телефону с родственниками получена информация об ухудшении самочувствия с ноября 2016 г. после периода стабилизации: нарастание когнитивных расстройств, слабости и шаткости, из-за которых больная практически не передвигается самостоятельно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные нами случаи свидетельствуют о том, что диагностика CLIPPERS в настоящее время вызывает значительные трудности. На сегодняшний день не существует четких диагностических критериев заболевания, что делает его диагнозом исключения. В дифференциально-диагностический ряд следует включать широкий спектр заболеваний: болезнь Бехчета, синдром Шегрена, демиелинизирующие заболевания ЦНС, стволовые энцефалиты (инфекционные и паранеопластические), васкулиты ЦНС (как первичные, так и вторичные), лимфоматозный гранулематоз, лимфому ЦНС, глиальные опухоли [1, 4, 5, 12–20].

Лабораторных биомаркеров CLIPPERS в настоящее время не выявлено. J. List и соавт. [14] описали умеренную CD3- и CD4-лимфоцитопению. В некоторых случаях [5, 6, 10], как и в нашем клиническом случае № 3, было выявлено повы-

шение уровня IgE в сыворотке крови. При этом данных за наличие у пациентов аллергических реакций, дерматологической патологии, бронхиальной астмы не отмечено. Причина повышения IgE остается неясной. Клинические показатели в анализах ликвора в большинстве случаев остаются в пределах нормы. Иногда может выявляться легкое повышение уровня белка (обычно до 1 г/л), а также умеренный лимфоцитарный плеоцитоз [1, 3–5, 10, 14]. В исследованиях G. Taieb и соавт. было обнаружено увеличение соотношения CD4 : CD8 [3]. В некоторых случаях было выявлено наличие олигоклональных полос IgG в ликворе.

Периваскулярные инфильтраты, выявляемые в области очагов поражения, контрастное усиление периваскулярных пространств, а также ответ на терапию ГКС, позволяют предположить аутоиммунный или другой воспалительный генез заболевания [1]. В отличие от васкулитов и гранулематозных процессов, сосудистая стенка практически не изменяется, что служит важным патоморфологическим дифференциально-диагностическим признаком. В патологический процесс вовлекается прежде всего варолиев мост [4]. По мнению S.J. Pittock и соавт. [1], поражение именно моста головного мозга происходит вследствие иммуноопосредованного процесса, направленного против антигенных детерминант в периваскулярных областях, которые расположены преимущественно в мосту и прилежащих областях головного мозга. Эффекторами воспалительного процесса предположительно являются Т-лимфоциты, преимущественно CD4-клетки, что было показано при исследовании образцов биопсии [8]. CD4-лимфоциты распознают, главным образом,

пептиды, образованные из экзогенных белков и представленные HLA-молекулами II класса, в то время как активация CD8-клеток зависит обычно от эндогенных пептидов, которые доставляются HLA-молекулами I класса. Следовательно, Т-опосредованный клеточный иммунный ответ на экзогенные агенты наиболее вероятен, чем ответ на внутриклеточную патологию. Предрасполагающие факторы и триггеры данного иммуноопосредованного/воспалительного процесса неизвестны. В отдельных случаях провоцирующим фактором являлась вакцинация [13], есть сообщение о развитии данного заболевания у пациента, страдающего вирусным гепатитом В [21]. L. Wang и соавт. [22] описали случай развития CLIPPERS после перенесенной инфекции *Herpes zoster*, что наблюдалось и в описанном нами случае № 3.

Некоторыми авторами выделены следующие классы признаков, наличие которых делает диагноз CLIPPERS наиболее вероятным [4]:

1. *Клинические.* Подостро прогрессирующая атаксия и диплопия; другие неврологические симптомы, возникающие при поражении ствола головного мозга, а также признаки поражения спинного мозга и когнитивные нарушения.

2. *Радиологические.* На МРТ – диффузное поражение моста мозга гиперинтенсивное на T2-ВИ с наличием прерывистого периваскулярного постконтрастного усиления. Аналогичные изменения могут быть дополнительно обнаружены в подкорковых структурах, белом веществе больших полушарий, в спинном мозге.

3. *Ответ на терапию ГКС.* Быстрое и значимое клиническое и радиологическое улучшение при проведении иммуносупрессивной терапии ГКС.

4. *Гистопатологические.* Периваскулярные лимфо-гистиоцитарные инфильтраты с или без распространения на паренхиму головного мозга, которые состоят преимущественно из CD3- и CD4-лимфоцитов.

Существует также несколько признаков, позволяющих исключить диагноз CLIPPERS: отсутствие ответа на терапию ГКС [15–17]; наличие лихорадки, артрита, увеита, лимфаденопатии и других проявлений системного воспалительного процесса; отсутствие в клинической картине дизартрии и атаксии; выявление при нейровизуализации участков некротической трансформации [16], а также обнаружение в ликворе значительного плеоцитоза или раковых клеток.

До настоящего момента золотым стандартом диагностики CLIPPERS является биопсия, однако ее применение лимитировано техническими сложностями и опасностью развития тяжелых побочных эффектов.

У всех описанных нами пациентов в клинической картине, особенно на первоначальных этапах заболевания, отмечено преобладание стволовых нарушений, которым соответствовало выявляемое на МРТ поражение моста мозга с пунктирным и точечным контрастным усилением. При этом первый и третий пациент страдают заболеванием с наличием периодов ремиссии и обострений, четко связанных с отменой лечения ГКС. Второй же пациент, заболевший в 2016 г., продемонстрировал быструю положительную динамику при лечении ГКС с практически полным исчезновением изменений на МРТ. При лабораторном обследовании интратекального синтеза олигоклонального IgG не выявлено ни у одного из пациентов, что свидетельствовало против хронического аутоиммунного воспаления в ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у всех пациентов определялись три базовых клинических признака, характерные для CLIPPERS, что позволило, после тщательного лабораторного обследования, поставить этот диагноз без применения биопсии.

На сегодняшний день описаны единичные случаи CLIPPERS, что не позволяет определить точные алгоритмы лечения этого заболевания. Известно, что значимое клиническое и радиологическое улучшение достигается проведением иммуносупрессивной терапии ГКС [1, 3, 4], что отражено и в названии заболевания [1]. Лечение чаще всего начинают с пульс-терапии метилпреднизолоном 1 000 мг внутривенно в течение 5 дней) с последующим переходом на пероральный прием ГКС не менее 20 мг/сут. Отмена или снижение дозы ГКС ниже минимального эффективного уровня приводит как к клиническому ухудшению, так и к отрицательной динамике МР-картины [3, 4], что прослеживается в описанных нами случаях № 1 и 3. Для того, чтобы снизить риск развития побочных эффектов постоянной терапии ГКС, и для поддержания длительной ремиссии заболевания в настоящее время рассматриваются различные варианты иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, монотерапия иммуносупрессантами без постоянной терапии ГКС не способна поддержать ремиссию заболевания [3, 8, 10], что прослеживается и в приведенном нами случае № 1. Однако некоторые авторы отмечали эффективность метотрексата [1, 5, 11] и ритуксимаба [3] в качестве монотерапии. M. Buttman и соавт. [18] сообщают о длительной ремиссии при монотерапии метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Азатиоприн использовался как допол-

нение к терапии ГКС [8, 10, 23, 24]. При попытке использовать его в качестве монотерапии отмечались повторные обострения [1]. Циклофосфамид [3–5], митоксантрон [1], микофенолата мофетил [4, 24], внутривенные иммуноглобулины и гидроксихлорохин [1, 8] также не показали эффективности в качестве монотерапии, хотя В.Л. Тап и соавт. [25] несколько позже сообщили о случае четырехлетней ремиссии на фоне терапии гидроксихлорохином в дозе 200 мг 2 раза/сут. М. Рико и соавт. сообщили об единичном наблюдении успешной длительной терапии пероральными ГКС в сочетании с интерфероном бета 1а сообщили М. Рико и соавт. [26]. Лечение дефлазакортом 30 мг 1 раз в 2 дня (что эквивалентно 25 мг преднизолона 1 раз в 2 дня) и ребифом 22 подкожно 3 раза/нед позволило значительно уменьшить количество обострений до одного в 4–5 лет и остановить развитие неврологического дефицита [26].

Своевременная постановка диагноза и незамедлительное начало терапии ГКС позволяют стабилизировать состояние пациента и улучшить прогноз заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для повышения точности и специфичности диагностических критериев, определения биомаркеров и разработки алгоритмов эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pittock S.J., Debruyne J., Krecke K.N., Giannini C., van den Amele J., de Herdt V., McKeon A., Fealey R.D., Weinshenker B.G., Aksamit A.J., Krueger B.R., Shuster E.A., Keegan B.M. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133 (9): 2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164.
2. Dudesek A., Rimele F., Tesar S., Kolbaske S., Rommer P.S., Benecke R., Zettl U.K. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 175 (3): 385–396. DOI: 10.1111/cei.12204.
3. Taieb G., Duflos C., Renard D., Audoin B., Kaphan E., Pelletier J., Limousin N., Tranchant C., Kremer S., de Sèze J., Lefaucheur R., Maltête D., Brassat D., Clanet M., Desbordes P., Thouvenot E., Magy L., Vincent T., Faille J.L., de Champfleury N., Castelnovo G., Eimer S., Branger D.F., Uro-Coste E., Labauge P. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch. Neurol.* 2012; 69 (7): 847–855. DOI: 10.1001/archneurol.2012.122.
4. Simon N.G., Parratt J.D., Barnett M.H., Buckland M.E., Gupta R., Hayes M.W., Masters L.T., Reddel S.W. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83 (1): 15–22. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301054.
5. Kastrup O., van de Nes J., Gasser T., Keyvani K. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study. *J. Neurol.* 2011; 258 (12): 2140–2146. DOI: 10.1007/s00415-011-6071-4.
6. Tohge R., Nagao M., Yagishita A., Matsubara S. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern. Med.* 2012; 51 (9): 1115–1119. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7040.
7. Taieb G., Wacongne A., Renard D., Figarella-Branger D., Castelnovo G., Labauge P. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids with initial normal magnetic resonance imaging. *Brain*. 2011; 134 (Pt 8): e182; author reply e183. DOI: 10.1093/brain/awq390.
8. Gabilondo I., Saiz A., Graus F., Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J. Neurol.* 2011; 258 (11): 2090–2092. DOI: 10.1007/s00415-011-6068-z.
9. Duprez T.P., Sindic C.J. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS. *Brain*. 2011; 134 (Pt 8): e184. DOI: 10.1093/brain/awr034.
10. Sczesni K.C., Alekseyev A., Schlegel U., Skodda S. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Nervenarzt*. 2012; 83 (6): 775–781 (in Germ.). DOI: 10.1007/s00115-011-3430-4.
11. Sempere A.P., Mola S., Martin-Medina P., Bernabeu A., Khabbaz E., Lopez-Celada S. Response to immunotherapy in CLIPPERS: clinical, MRI, and MRS follow-up. *J. Neuroimaging*. 2013; 23 (2): 254–255. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00631.x.
12. Ortega M.R., Usmani N., Parra-Herran C., Adams D.J., Steingo B., Rammohan K.W. CLIPPERS complicating multiple sclerosis causing concerns of CNS lymphoma. *Neurology*. 2012; 79 (7): 715–716. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182648b77.
13. Hillesheim P.B., Parker J.R., Parker J.C.Jr, Escott E., Berger J.R. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids following influenza vaccination. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136 (6): 681–685. DOI: 10.5858/arpa.2011-0428-cr.
14. List J., Lesemann A., Wiener E., Walter G., Hopmann D., Schreiber S., Ruprecht K. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2011; 134 (Pt. 8): e185. DOI: 10.1093/brain/awr035.
15. Jones J.L., Dean A.F., Antoun N., Scoffings D.J., Burnet N.G., Coles A.J. 'Radiologically compatible CLIPPERS' may conceal a number of pathologies. *Brain*. 2011; 134 (Pt. 8): e187. DOI: 10.1093/brain/awr134.
16. Limousin N., Praline J., Motica O., Cottier J.P., Rousselot-Denis C., Mokhtari K., Gonzalez-Aguilar A., De Toffol B.

- Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontineperivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J. Neurooncol.* 2012; 107 (1): 223–224. DOI: 10.1007/s11060-011-0724-0.
17. De Graaff H.J., Wattjes M.P., Rozemuller-Kwakkel A.J., Petzold A., Killestein J. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (7): 915–918. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2016.
 18. Buttmann M., Metz I., Brecht I., Brück W., Warmuth-Metz M. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angiitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J. Neurol. Sci.* 2013; 324 (1–2): 183–186. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.017.
 19. Ferreira R.M., Machado G., Souza A.S., Lin K., Corrêa-Neto Y. CLIPPERS-like MRI findings in a patient with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2013; 327 (1–2): 61–62. DOI: 10.1016/j.jns.2013.01.032.
 20. Keegan B.M., Pittock S.J. Cutting-edge questions about CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids). *Arch. Neurol.* 2012; 69 (7): 819–820. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1015.
 21. Weng C.F., Chan D.C., Chen Y.F., Liu F.C., Liou H.H. Chronic hepatitis B infection presenting with chronic lymphocytic inflammation with pontineperivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a case report. *J. Med. Case Rep.* 2015; 9: 266. DOI: 10.1186/s13256-015-0750-1.
 22. Wang L., Holthaus E.A., Jimenez X.F., Tavee J., Li Y. MRI evolution of CLIPPERS syndrome following herpes zoster infection. *J. Neurol. Sci.* 2015; 348 (1–2): 277–278. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.022.
 23. Biotti D., Deschamps R., Shotar E., Maillart E., Obadia M., Mari I., Savatovsky J., Gout O. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Pract. Neurol.* 2011; 11 (6): 349–351. DOI: 10.1136/practneurol-2011-000043.
 24. Wijntjes J., Wouda E.J., Siegert C.E., Karas G.B., Vlaar A.M. Need for prolonged immunosuppressive therapy in CLIPPERS – a case report. *BMC Neurol.* 2013; 13: 49. DOI: 10.1186/1471-2377-13-49.
 25. Tan B.L., Agzarian M., Schultz D.W. CLIPPERS: Induction and maintenance of re-mission using hydroxychloroquine. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015; 2 (1): e56. DOI: 10.1212/nxi.0000000000000056.
 26. Rico M., Villafani J., Tucyn A., Mateos V., Oliva-Nacarrino P. IFN beta 1a as glucocorticoids-sparing therapy in a patient with CLIPPERS. *Am. J. Case Rep.* 2016; 17: 47–50. DOI: 10.12659/ajcr.896102.

Сведения об авторах

Прахова Лидия Николаевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией нейрореабилитации, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-4776-2999.

Парфенова Александра Сергеевна, клинический ординатор, отделение неврологии, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Савинцева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-9306-2101

Ильвес Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ИМЧ РАН, г. Санкт-Петербург.

Бубнова Евгения Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-8193-0116.

Краснов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии, ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Тарасова Анастасия Максимовна, врач-невролог, неврологическое отделение № 1, ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2085-9205.

Тотолян Наталья Агафоновна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии, ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-6715-8203.

(✉) **Прахова Лидия Николаевна**, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Поступила в редакцию 31.03.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Prakhova Lidiia N., DM, Head of the Neurorehabilitation Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Parfenova Aleksandra S., Resident, Department of Neurology, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Savintseva Zhanna I., PhD, Rentgenologist, Radiology Department, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9306-2101.

Ilves Aleksander G., PhD, Senior Researcher, Neuroimmunology Laboratory, IHB RAS, Saint-Petersburg, Russian Federation.

Bubnova Evgenia V., PhD, Associate Professor, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8193-0116.

Krasnov Vladimir S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Tarasova Anastasia M., Neurologist, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2085-9205.

Totolyan Natalia A., DM, Professor, Department of Neurology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6715-8203.

(✉) **Prakhova Lidiia N.**, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com.

Received 31.03.2019

Accepted 12.09.2019

Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии

Шмуклер А.Б.¹, Ивашкина А.А.², Мурашко А.А.¹

¹ Московский научно-исследовательский институт (НИИ) психиатрии – филиал Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
Россия, 107076, г. Москва, Потешная ул., 3/10

² Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина
Россия, 107076, г. Москва, Потешная ул., 3

РЕЗЮМЕ

Описан случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии у пациентки 22 лет без соматической отягощенности. Подробно рассматриваются динамика заболевания и терапевтическая тактика. В обсуждении приводится анализ представленного клинического случая, а также ставятся вопросы в отношении перспектив исследования данной патологии.

Ключевые слова: анти-NMDA-рецепторный энцефалит, кататония, психоз, клинический случай.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Шмуклер А.Б., Ивашкина А.А., Мурашко А.А. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 266–272. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-266–272](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-266-272).

A case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia

Shmukler A.B.¹, Ivashkina A.A.², Murashko A.A.¹

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre (NMRC) for Psychiatry and Narcology
3/10, Potesnaya Str., Moscow, 107076, Russian Federation

² P.B. Gannushkin Moscow Psychiatric Hospital no. 4
3, Potesnaya Str., Moscow, 107076, Russian Federation

ABSTRACT

We described a case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia in a 22-year-old patient with no somatic burden. We looked into the dynamics of the disease and treatment strategy. In the discussion, we provided analysis of the presented case, as well as issues related to research perspectives in this field.

Key words: anti-NMDA-receptor encephalitis, catatonia, psychosis, case report.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Shmukler A.B., Ivashkina A.A., Murashko A.A. A case of anti-NMDA-receptor encephalitis presenting as febrile catatonia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 266–272. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-266-272>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее внимание уделяется патогенезу развития психотических расстройств и выявлению факторов, способствующих их развитию. Так, имеются данные, что до 9,9% больных шизофренией и 2,8% больных с большим депрессивным эпизодом обнаруживают положительные результаты на сывороточные антитела к N-метил-D-аспартат глютаматным рецепторам (NMDA-R) [1]. В последние десятилетия специальное внимание уделяется анти-NMDA-рецепторному энцефалиту, характерной особенностью которого является развитие психотической симптоматики со значительным удельным весом в его структуре кататонических расстройств. Впервые подобное состояние было описано в 2005 г. [2]; антитела обнаружены в 2007 г. [3]. С тех пор в зарубежных публикациях описано большое количество подобных наблюдений [4, 5], однако в отечественной литературе этому вопросу уделяется недостаточное внимание. Ниже приводится клинический случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 22 года. Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась от нормально протекавшей беременности и родов. Раннее развитие без особенностей. По характеру была активной, общительной, оптимисткой. Прием психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем отрицает. Черепно-мозговых травм, судорожных приступов в анамнезе не было.

Анамнез заболевания. Летом 2016 г. без видимой причины снилось настроение: «было тя-

жело даже в магазине что-то купить. Не хотелось жить». Подобное состояние сохранялось в течение нескольких дней и затем самостоятельно купировалось. С конца 2017 г. стала возбуждена, многоречива, начала работать над нелепым проектом в интернете, с друзьями вела «подготовку для съемок фильма». Однако вскоре данное состояние сменилось на бездеятельность, залеживалась в постели. В конце января 2018 г. начала заявлять, что на нее все обращают внимание, как-то странно относятся, казалось, что за ней наблюдают, преследуют. Не спала ночами, куда-то стремилась, была беспокойна, тревожна. В таком состоянии была впервые госпитализирована. При поступлении была полностью ориентирована в месте, времени, собственной личности. Причин госпитализации объяснить не могла. Голос негромкий, мимика несколько однообразна. Была доступна контакту, однако отвечала не всегда по существу вопроса. Мышление ускоренное, с элементами нецеленаправленности. Несмотря на то, что в беседе внешне спокойна, в высказываниях обнаруживала завышенную самооценку, строила большое количество планов. Утверждала, что является организатором нескольких проектов в интернете, однако суть работы толком пояснить не могла, становилась многоречива, высказывания носили неправдоподобный характер. Была нечувствительна к очевидным несостыковкам в своих рассказах и планах, их нереалистичности. На момент осмотра бредовых идей и обманов восприятия не обнаруживала. Категорически отрицала ощущение преследования ранее. Агрессивных тенденций не проявляла, суицидальные мысли не выявлялись. Сомато-неврологическое состояние без видимых отклонений.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ): биоэлектрическая активность головного мозга недостаточно организована. Межполушарной асимметрии нет. Типичной эпилептиформной активности нет.

При экспериментально-психологическом исследовании в эмоционально-личностной сфере демонстрировала чрезмерную живость, повышенный фон настроения, высокую активность, эйфоричность. Отмечалось нарушение целенаправленности мыслительной деятельности, долговременной памяти, колебания работоспособности, неустойчивость внимания, значительно снижающее продуктивность мыслительной деятельности.

В отделении первые дни была напряжена, несколько беспокойна, однако быстро освоилась, охотно общалась в кругу ровесниц, медицинского персонала, помогала ослабленным пациенткам. Настроение было приподнятым, сохранялись высказывания, демонстрирующие завышенную самооценку, однако была уважительна, доброжелательна. В течение дня много рисовала, читала, смотрела телевизор, охотно посещала социо-реабилитационные мероприятия.

Психическое состояние было расценено как маниакальный эпизод с психотическими симптомами. Получала депакин хроно по 500 мг 2 раза/сут, рисперидон 2 мг 3 раза/сут, который спустя 2 дня приема в связи с плохой переносимостью (ощущала слабость, головокружение) был заменен на кветиапин 300 мг/сут, феназепам 1 мг на ночь. Терапию переносила хорошо, несмотря на отсутствие критического осознания заболевания, принимала без уговоров.

Для дальнейшего лечения была переведена в дневной стационар. При первичном осмотре была спокойна, упорядочена, голос негромкий. При этом высказывала завышенную самооценку: говорила, что она всегда была умнее и успешнее своих сверстников. Бредовых идей активно не высказывала, категорически отрицала ощущение преследования в предшествующий период.

В дневном стационаре настроение оставалось приподнятым. Была многословна, речь громкая, темп речи несколько ускорен. Во время беседы держалась свободно, однако, не нарушая дистанцию; эпизодически отклонялась от заданной темы и теряла нить рассуждений. Время от времени спонтанно начинала напевать обрывки песен, цитировать персонажей художественных произведений. Обращала на себя внимание своеобразная мимика: «застывшее» выражение лица быстро сменялось гримасничанием или появляющийся не к месту улыбкой. Критики к состоянию,

приведшему к госпитализации, практически не было: в качестве причины своего стационарирования называла «сильную усталость из-за учебы, нервный срыв», подчеркивая, что «устал не мозг, а тело – мозг-то работает на 10 шагов вперед, только иногда эмоциональные скачки бывают». Говорила о большом количестве планов на будущее: «путешествовать, создать свой бизнес, стажировка в Google, работать с MARVEL, по прикому в Гарвард поступить», подчеркивая, что «все узнавала из энциклопедий» и теперь «знает все, и программирование тоже». Отмечала, что изменилась по характеру: «раньше была спокойная, скромная, всего стеснялась, а сейчас раскрепостилась, могу поддержать любые темы».

По данным патопсихологического эксперимента, отмечались расстройства мыслительного процесса в виде ускорения ассоциаций вплоть до неспособности оттормаживать побочные ассоциативные связи. На фоне сохранности формального интеллекта, стойко прослеживалась расплывчатость структуры суждений, размывание границ понятий с чертами рассуждательства. Отмечалось нарушение дифференциации существенных и малозначимых признаков предметов с выраженным соскальзыванием с логической цепи рассуждений на латентные связи. В ходе категоризации наблюдалось параллельное сосуществование совершенно разных критериев для обобщения по типу разноплановости мышления. Ассоциативная продукция амбивалентна, парадоксальна, псевдосимволична и содержательно отдалена от заданных понятий. Описанные нарушения имели тотальный характер, затрагивая как динамический, так и операционно-мотивационный компонент мышления. Коррекционные возможности практически отсутствовали. Активное внимание характеризовалось грубыми колебаниями: от резкого ускорения до внезапного «провала» продуктивности. Показатели мнестической функции неравномерно снижены – кривая запоминания 10 слов составила 3, 6, 5, 7, 7 ... 1, а по своим рисункам обследуемая верно назвала лишь пять слов-стимулов из 17. Короткий сюжетный текст пациента способна верно пересказать лишь после повторного прочтения.

Лечение в дневном стационаре: кветиапин с постепенной титрацией до 600 мг/сут, депакин до 1 500 мг/сут. На фоне приема лекарственных препаратов состояние стабилизировалось, 22.06.2018 была выписана с рекомендацией продолжить наблюдение в психоневрологическом диспансере. В амбулаторных условиях продолжала принимать терапию в прежних дозах. В этот период закон-

чила институт, поступила на работу.

С августа 2018 г. состояние ухудшилось – снизилось настроение, появилась апатия, заживалась в постели, перестала следить за внешним видом. В ноябре 2018 г. стала агрессивной по отношению к матери, дралась с ней, разбила стекло. В таком состоянии 10.11.2018 г. была вновь госпитализирована.

Психическое состояние при поступлении: ориентирована в месте, времени, собственной личности. Внешне спокойна. Выражение лица грустное, голос тихий. Сообщает о конфликтных отношениях с матерью, обвиняет ее в ухудшении состояния. При обсуждении этой темы начинает плакать, однако успокаивается. Мышление замедленное, отмечает «отсутствие мыслей в голове». Обманы восприятия выявить не удастся, бредовых идей не высказывает. Агрессивных тенденций не проявляет, суицидальные мысли категорически отрицает. Соматическое состояние: патологии не выявлено.

Неврологический статус. Менингеальной симптоматики нет. Глазные щели D = S. Анизокории нет. Зрачковые реакции живые, симметричные. Глазные яблоки по средней линии, взгляд не фиксирует. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Корнеальные рефлексы живые, D = S. Асимметрии лица нет. Дисфагии нет. Патологических оральных рефлексов нет. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей живые, симметричные. Брюшные рефлексы D = S. Патологических стопных рефлексов нет. Парезов, гиперкинезов не выявлено. Нарушений чувствительности на туловище и конечностях не выявлено. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи – без патологии.

Учитывая выраженность депрессивного состояния, врачами стационара был назначен амитриптилин 40 мг/сут внутримышечно (в дальнейшем 60 мг), депакин хроно 1 000 мг/сут, кветиапин 600 мг/сут.

Настроение снижено. Временами внезапно начинала плакать, садилась на пол в коридоре, била себя по лицу, заявляла, что «так наказывает себя». Периодически становилась раздражительной, конфликтовала с пациентками и медперсоналом, сопротивлялась манипуляциям. Однако быстро успокаивалась, просила прощения за поведение. Состояние в этот период определялось гипотимией с нарушением концентрации, апатией, гиподинамией. Жаловалась на сонливость, говорила, что «не помнит, что ей говорят», заживалась в постели, была пассивна.

16.11.2018 г. состояние внезапно изменилось: выглядела растерянной, не могла пояснить переживаний, не понимала простейших вопросов врача. В беседе заявляла, что не умеет читать и писать, ничего не помнит. Поведение напоминало пуэрильное. Вечером 17 ноября стала беспокойной, возбужденной, была агрессивна, продуктивному контакту недоступна. На вопросы не отвечала, размахивала руками и ногами. Ударила санитарку в грудь ногой. Била кулаком других больных, затаскивала их в палату, пыталась души. Разорвала и разбросала по палате вещи, выбросила продукты из холодильника, пыталась оторвать душ, разбить унитаз, билась головой о стену. Перевернула постель, разбросала белье. На замечания и уговоры не реагировала. Применялись меры физического стеснения. В течение следующего дня осталась возбужденной, плевалась, царапалась, сопротивлялась осмотру и манипуляциям. Была агрессивной, отказывалась от еды. Высказывания отрывочные, нелепые. На следующий день успокоилась, агрессивных тенденций не проявляла. При этом выглядела растерянной, на вопросы не отвечала, о своих переживаниях ничего сказать не могла. Старалась держаться вблизи медицинского персонала. Поведение накануне амнезировала. Соматически стабильна.

При осмотре 20.11.2018 г.: на лице выражение напряженной растерянности, удивления, сменяющегося временами страхом. Мышечный тонус неравномерно повышен. Инструкции выполняет после пауз, отвечает неуверенно, отмечается эхолалия (многократно повторяет вопросы или ответ на заданный вопрос), признаки пассивного (отказывается выполнять инструкции – открыть рот, показать язык) и активного негативизма (сопротивляется осмотру). Статус был расценен как кататонический. Рекомендовано исключить сомато-неврологический генез данного состояния, по терапии: отменить антипсихотики и антидепрессанты, назначив феназепам в возрастающих дозировках (до 9 мг/сут) парентерально.

22.11.2018 г. отмечался резкий подъем температуры тела до 38,5 °С, при обследовании соматической патологии не выявлено. В течение 2 сут температура оставалась на субфебрильном уровне, в дальнейшем самостоятельно снизилась до нормальной, более гипертермии не отмечалось.

На фоне проводимой терапии психомоторного возбуждения не отмечалось, однако была вялая, заторможена, то односложно, после пауз, отвечала на вопросы (ответы в плане заданного), то стереотипно заявляла «я не знаю», взгляд устремлен в одну точку. Тонус мышц верхних

конечностей повышен, походка неустойчивая. Обслуживалась частично с помощью медицинского персонала.

В связи с сохраняющейся психопатологической симптоматикой в отделении был назначен оланзапин с постепенной титрацией до 15 мг/сут, ламотриджин до 150 мг/сут, дозировка феназепама постепенно снижалась. На этом фоне 17.12.2018 г. развилась отчетливая экстрапирамидная симптоматика в виде акинето-ригидного синдрома, тремора конечностей. Одновременно вновь стала возбужденной, не удерживалась на месте, испытывала страх, не понимала, где находится, не узнавала окружающих, была дезориентирована в месте и времени (в собственной личности ориентировка была сохранена). Сформированной галлюцинаторно-бредовой симптоматики выявить не удавалось, однако, показывая на окружающих, повторяла «страшно, страшно». Оланзапин и ламотриджин были отменены, назначена монотерапия феназепамом внутримышечно, что позволило купировать возбуждение и редуцировать выраженность экстрапирамидной симптоматики. При повторном соматическом обследовании (терапевт, невролог, гинеколог, флюорография, ЭЭГ) патологии не выявлено. На ЭЭГ от 21.11.2018 г. отмечены легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга органического характера с признаками усиления десинхронизирующих (активирующих) влияний на кору со стороны неспецифических стволовых образований с формированием ЭЭГ-паттерна низкоамплитудной дизритмии по основному ритму с относительным усилением индекса низкоамплитудной полиморфной тета-активности. Фотостимуляция и гипервентиляция усиливают амплитудные характеристики и индекс основного ритма. Типичной эпи-активности нет. Стойкой региональной патологической симптоматики нет.

После получения результатов лабораторных исследований выявлен резко положительный титр (1 : 1280; норма <1 : 10) антител к NMDA-рецепторам. Для дальнейшего лечения с диагнозом анти-NMDA-рецепторный энцефалит 25.12.2018 г. переведена в ГКБ им. Буянова. В неврологическом отделении проводился высокообъемный плазмаферез, который дал лишь временное улучшение с последующим развитием судорожного приступа, лихорадки. Отчетливая положительная динамика с полным купированием психопатологической симптоматики отмечалась на комбинированной терапии стероидами внутривенно (метилпреднизолон 6 000 мг), иммуноглобулинами внутривенно (гаммунекс 100 г), химиотерапии внутривенно

(ритуксимаб 500 мг), преднизолон *per os*. Углубленное соматическое обследование не выявило каких-либо соматических причин заболевания (включая онкологическую патологию).

Осмотр 6.03.2019 г. Титр антител к NMDA-рецепторам остается повышенным: 1 : 20. В беседе несколько оживлена, настроение с легким оттенком эйфоричности: все кажется замечательным, совершенно довольна своим состоянием и жизнью, при завершении беседы, встав со стула, совершила танцевальное «па». При этом облегченно относится к своему заболеванию: формально констатируя его тяжесть, не проявляет озабоченности своим будущим, возможными осложнениями («ну что же поделаешь»). Легко говорит о возможном онкологическом заболевании, спокойно рассказывает о необходимых обследованиях. При этом темп речи и ассоциативные процессы не ускорены. Речь сопровождается активной жестикуляцией, однако нечрезмерной и адекватной ситуации. В целом двигательная активность не увеличена, что проявляется и в повседневной деятельности. Большую часть дня проводит дома; кроме повседневных бытовых дел (довольно немногочисленных) «сидит» в интернете, без активного общения в чатах. С подругой встречается лишь изредка. Ежедневно по несколько часов гуляет в парке, в большинстве случаев одна, чем не тяготится.

Галлюцинаторно-бредовой симптоматики на момент осмотра не обнаруживает. О событиях острого периода болезни воспоминаний не сохранилось. Отмечает, что «выпало» несколько месяцев – практически с октября 2018 г. Период госпитализации в психиатрическую больницу, консультации специалистов, консилиумы не помнит. Воспоминания появляются с пребывания в ГКБ им. Буянова (поступление в больницу и первые дни пребывания в ней также не помнит). Имеющаяся информация о своем поведении в этот период – в основном со слов окружающих. Содержание переживаний, сопутствующих госпитализации в феврале 2018 г., также рассказывает весьма отрывочно и путано.

11.03.2019 и 13.03.2019 г. проведено нейропсихологическое обследование. Заключение: обращают на себя внимание нарушения рабочей памяти и концентрации внимания. В сочетании с нарушениями счета на фоне сохранности пространственного гнозиса и небольшими сложностями в построении программы действий эти нарушения могут свидетельствовать о нарушениях функционирования лобных долей. Выявляемые нарушения вербальной памяти проявляются в первую очередь в низкой продуктивности: паци-

ентка воспроизводит почти одни и те же слова, практически не запоминая новых после повторных предъявлений. Отсутствие отчетливых нарушений гнозиса, праксиса и речи свидетельствует о сохранности конвекситальных отделов лобной коры. Указанные отклонения на фоне благодушного эйфорического аффекта, в сочетании с незначительной импульсивностью действий, легким, в некоторой степени некритичным, отношением к перенесенному заболеванию, и при этом бедностью ассоциаций, многоречивостью соответствуют картине патологического процесса в базальных отделах лобных долей, в большей степени может быть затронуто правое полушарие.

Повторный психиатрический осмотр проведен 26.04.2019 г. Одет опрятно, ухожена. На лице умеренный макияж, улыбчива. Продуктивной психопатологической симптоматики не обнаруживает. Аффект выровнялся. Однако сохраняется некоторая диссоциация между активностью в беседе, живыми мимическими и пантомимическими реакциями и отсутствием активности в повседневной жизни, вовлеченности в какую-либо социальную активность, проявлениями пассивной подчиняемости. Также сохраняется несколько облегченное отношение к заболеванию. Титрантител к NMDA-рецепторам увеличился до 1 : 380. Повторное сомато-неврологическое обследование (включая позитронно-эмиссионную томографию) не выявило какой-либо патологии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Заболевание возникло у личности без наследственной отягощенности, девиаций развития и нарушений социального взаимодействия в преморбиде. Отсутствовали черепно-мозговые травмы, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. В анамнезе (примерно за 1 год до возникновения отчетливой психопатологической симптоматики) отмечался транзиторный депрессивный эпизод, имеющий, несмотря на свою непродолжительность, достаточную интенсивность. И только через 1,5 года развивается отчетливое маниакальное состояние, сменившееся депрессией, а затем транзиторной аффективно-бредовой симптоматикой (с ее амнезией, предположительно за счет эпизода помраченного сознания). В целом в этот период (при первой госпитализации) можно отметить лабильность аффекта с его дисгармоничностью: относительно небольшая выраженность гипертимии с отсутствием увеличения двигательной активности не соответствовала нелепости высказываний (без критики к ним). Идеаторные нарушения характеризовались не

столько живостью ассоциаций, сколько нецеленаправленностью (напоминали инкогеренцию), что подтверждалось и результатами патопсихологического исследования (нарушение памяти, расплывчатость структуры суждений, размывания границ понятий и соскальзывания на латентные связи; ассоциативная продукция парадоксальна и псевдосимволична – нарушения имеют тотальный характер, затрагивая как динамический, так и операционно-мотивационный компонент мышления). Уже в этот период отмечалась субкататоническая симптоматика (застывшая мимика, сменявшаяся гримасничаньем и парамимией). Обращает на себя внимание медленная редукция симптоматики при проведении адекватной нормотимической терапии с довольно быстрым рецидивированием в виде эпизода депрессии с последующим углублением расстройств, фасад которых импонировал как аффективная симптоматика, однако по сути являлся этапом развития острого бредового и в дальнейшем – кататон-онейроидного приступа. Следует подчеркнуть наличие амнезии событий практически всего острого периода заболевания (4 мес), а также отсутствие заметной положительной динамики при проведении антипсихотической терапии (наоборот, на фоне назначения антипсихотиков отмечалось развитие экстрапирамидной симптоматики с гипертермией). Повторный эпизод гипертермии и судорожный приступ отмечались после проведения плазмафереза. Купирования симптоматики удалось достигнуть только после назначения комбинированной терапии стероидами, иммуноглобулинами, иммунодепрессантом. Следует отметить, что и после минования острого периода заболевания довольно продолжительное время сохранялся эйфорический оттенок настроения, выявлялись нейропсихологические нарушения. Титр антител к NMDA-рецепторам был незначительно повышен с тенденцией к более выраженному увеличению в дальнейшем без обострения психопатологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, остается открытым вопрос, в какой степени иммунологические показатели коррелируют с клинической картиной психотических расстройств? Имеющиеся данные указывают, что в небольшом проценте случаев повышенный титр антител к NMDA-рецепторам выявляется у лиц из контрольной группы здоровых добровольцев [1]. В связи с этим необходимо понимать, какой уровень иммунологических нарушений приводит к клиническим проявлениям в виде психических расстройств.

Другим аспектом изучаемой проблемы является структура выявляемых нарушений. Имеющиеся данные демонстрируют, что спектр описываемой симптоматики достаточно широк. Так, в одном из недавних обзоров выделены группы психических расстройств при анти-NMDA-рецепторном энцефалите: психоз, кататония, нарушения настроения, поведения, сна, в значительном числе случаев наблюдающиеся одновременно у одних и тех же больных [4]. Наиболее часто одновременно встречались расстройства настроения, психотическая (галлюцинаторно-бредовая) симптоматика и нарушения поведения, зачастую обусловленные кататоническими расстройствами.

Если рассматривать указанную симптоматику не только как разрозненную сумму отдельных проявлений заболевания, то описываемый выше клинический случай может служить иллюстрацией к более комплексному анализу. Действительно, динамика психопатологической симптоматики в этом наблюдении соответствовала стереотипу развития острого бредового психоза, начиная от аффективных проявлений через этап бредового аффекта и аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации к кататоно-онейроидному состоянию, на высоте которого можно даже предполагать аментивно-подобные включения. В этом случае имевшие место на начальных этапах заболевания аффективные расстройства следует рассматривать не как коморбидные состояния, сопутствующие кататоническому приступу в рамках анти-NMDA-рецепторного энцефалита, а как дебют последнего, в клинической картине которого преобладали субпсихотические проявления. Для подтверждения

данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования, в частности, выполненные с использованием эпидемиологического подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G., Vielhaber S., Kdstner A., Skalej M., Jordan W., Schiltz K., Klingbeil C., Wandering K.P., Bogerts B., Stoecker W. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (3): 271–278. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86.
2. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann. Neurol*. 2005; 58 (4): 594–604. DOI: 10.1002/ana.20614.
3. Dalmau J., Тъзън Е., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., Baehring J.M., Shimazaki H., Koide R., King D., Mason W., Sansing L.H., Dichter M.A., Rosenfeld M.R., Lynch D.R. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol*. 2007; 61 (1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
4. Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T., Leite M.I., Harrison P.J., Lennox B.R., Okai D., Manohar S.G., Irani S.R. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6 (3): 235–246. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30001-X.
5. Barry H., Byrne S., Barrett E., Murphy K.C., Cotter D.R. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015; 39 (1): 19–23. DOI: 10.1192/pb.bp.113.045518.

Сведения об авторах

Шмуклер Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, Московский НИИ психиатрии – филиал НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-7187-9361.

Ивашкина Анна Александровна, зав. женским общепсихиатрическим отделением, врач-психиатр, психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина, г. Москва.

Мурашко Алексей Андреевич, ординатор, Московский НИИ психиатрии – филиал НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-7063-9681.

(✉) **Шмуклер Александр Борисович**, e-mail: ashmukler@yandex.ru.

Authors information

Shmukler Alexander B., DM, Professor, Deputy Director for Research, Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of V. Serbsky NMRC for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7187-9361.

Ivashkina Anna A., Head of Psychiatric Department, P.B. Gannushkin Moscow Psychiatric Hospital no. 4, Moscow, Russian Federation.

Murashko Alexey A., Resident, Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of V. Serbsky NMRC for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7063-9681.

(✉) **Shmukler Alexander B.**, e-mail: ashmukler@yandex.ru.

Поступила в редакцию 14.06.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Received 14.06.2019

Accepted 12.09.2019

УДК 616.89-07-048.445

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-273-290>

XIX всемирный конгресс по психиатрии – важный этап в развитии общемедицинской помощи людям, страдающим психическими заболеваниями

Корнетов Н.А.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

В статье представлена информация о XIX всемирном конгрессе по психиатрии (21–24 августа 2019 г., г. Лиссабон, Португалия). Рассмотрены вопросы внедрения новых принципов диагностики МКБ-11, представлены основные результаты изменений и модификаций в рамках расстройств шизофренического спектра, расстройств настроения и новых диагностических категорий в объединенном новом понятии обсессивно-компульсивные расстройства и связанные расстройства. Клиническая полезность МКБ-11 заключается в возможности использовать диагностические критерии более точно, чем ранее. Освещены выступления лидеров конгресса, основная линия в выступлениях специалистов многих стран – достижение самыми различными способами улучшения психического здоровья человека.

Ключевые слова: психические расстройства, международная классификация болезней, диагностические изменения, клиническая полезность, общая медицинская практика.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Корнетов Н.А. XIX всемирный конгресс по психиатрии – важный этап в развитии общей медицинской помощи людям, страдающим психическими заболеваниями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 273–290. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-273-290>.

УДК 616.89-07-048.445

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-273-290>

XIX world congress of psychiatry – an important stage in the development of general medical care for people suffering from mental diseases

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

Kornetov N.A.

ABSTRACT

The article provides information about the XIX World Congress of Psychiatry (August 21-24, 2019, Lisbon, Portugal). The issues of implementing the new ICD-11 diagnostic principles are considered; the main results of changes and modifications in schizophrenic disorders, mood disorders and new diagnostic

✉ Корнетов Николай Алексеевич, e-mail: korn@mail.tomsknet.ru.

categories in the new concept of “obsessive-compulsive disorders (OCD) and obsessive-compulsive related disorders” are presented.

The clinical utility of ICD-11 consists in the ability to use the diagnostic criteria more accurately than before. The talks of the keynote congress speakers are highlighted, the bottom line in the speeches of experts from many countries is finding effective ways of improving the mental health of a person.

Key words: mental disorders, international classification of diseases, diagnostic changes, clinical utility, general medical practice.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kornetov N.A. XIX world congress of psychiatry – an important stage in the development of general medical care for people suffering from mental diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 273–290. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-273-290](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-273-290).

ВВЕДЕНИЕ

XIX всемирный конгресс по психиатрии, организованный Всемирной психиатрической ассоциацией (ВПА), состоялся в 21–24 августа 2019 г. в г. Лиссабоне (Португалия). Это очередное крупное событие в охране психического здоровья проходило под девизом «Психиатрия и психическое здоровье: общий прогресс, соответствующие локальные действия», который демонстрирует понимание континуальности между различными расстройствами и здоровьем и активную трансляцию новых результатов исследований. Несомненно, обсуждение представленных данных позволит влиять на соответствующую региональную активность с освоением нового способа видения в различных областях диагностики и лечения психиатрических расстройств.

До открытия конгресса был проведен образовательный курс (председатель: проф. Geoffrey M. Reed (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария, основатель Глобальной сети клинической практики ВОЗ; сопредседатель: проф. Mario Maj (Университет Кампани «Луиджи Ванвителли», Неаполь, Италия), который состоял из лекционно-семинарских занятий для врачей-психиатров. Обучение было ориентировано на внедрение новых диагностических руководств МКБ-11 для психических расстройств в клинической практике [1].

Департаментом психического здоровья и наркомании ВОЗ представлены материалы об основных особенностях новых руководящих принципов МКБ-11 в разделе психических расстройств и изменениях, по сравнению с МКБ-10 [2–8].



Проф. М. Maj



Проф. G. Reed

Особое внимание уделялось применению новых руководящих принципов в диагностике и клинических описаниях на основе реальных случаев с обсуждением диагностических дилемм. Рассматривались некоторые из наиболее важных вопросов в психиатрической практике, на которые приходится наибольшая доля использования служб охраны психического здоровья.

Формального изложения событий этого форума от лица автора данной статьи как члена GCP Network и участника этого обучающего семинара и конгресса ВПА недостаточно, поэтому для данной публикации были основания дополнить краткий курс обучения дополнительными материалами, которые были предоставлены проф. Geoffrey M. Reed, профессор Norman Sartorius, Kenes Group, платформой GCP Network.

Необходимо отметить, что в некоторых объединениях врачей, при обсуждениях на профессиональных медицинских форумах, при занятиях со

студентами имеются затруднения или непонимание значения как создаются общемировые уровни организации образовательной, профилактической и лечебной деятельности и какими гуманистическими принципами руководствуется ВОЗ при систематическом пересмотре МКБ, в рамках данной публикации хотелось бы напомнить Устав и основные постулаты Конституции ВОЗ.

ООН, ВОЗ и МКБ

С момента своего основания Организация Объединенных Наций ведет активную деятельность в области охраны здоровья во всем мире. Руководящую роль в этой деятельности в рамках Организации Объединенных Наций играет ВОЗ, Устав которой вступил в силу 7 апреля 1948 г. [9], именно в этот день мы каждый год отмечаем Всемирный день здоровья. На сегодняшний день более 7 тыс. человек являются сотрудниками ВОЗ, 150 стран имеют бюро, 6 региональных филиалов со штаб-квартирой ВОЗ в Женеве.

Устав (Конституция) ВОЗ продолжает считаться основной концепцией этой Всемирной организации [10], который как исторический документ необходимо изучать в университетах, во врачебных и не врачебных аудиториях с целью повышения грамотности людей в сфере охраны психического здоровья. Напомним эту преамбулу Конституции ВОЗ.

- Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней или физических дефектов. Обладание достижимым наивысшим уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека без различия расы, религии, политических убеждений, экономического или социального положения.

- Здоровье всех народов является основным фактором в достижении мира, безопасности и зависит от самого полного сотрудничества отдельных лиц и государств.

- Достижения любого государства в области улучшения и охраны здоровья представляют ценность для всех.

- Неравномерное развитие в разных странах мер в области здравоохранения и борьбы с болезнями, в особенности с заразными болезнями, является общей опасностью.

- Здоровое развитие ребенка является фактором первостепенной важности; способность жить гармонично в меняющихся условиях среды является основным условием такого развития.

- Представление всем народам возможности пользования всеми достижениями медицины,

психологии и родственных им наук является необходимым условием достижения высшего уровня здоровья. Просвещенное общественное мнение и активное сотрудничество со стороны общества крайне важны для улучшения здоровья народа.

- Правительства несут ответственность за здоровье своих народов, и эта ответственность требует принятия соответствующих мероприятий социального характера и в области здравоохранения.

ВОЗ с момента своего существования четко определила психическое здоровье как часть общей концепции здоровья и ратифицировала общую Конституцию [9, 11] всеми 193 нынешними странами – членами ВОЗ. В конституции перечисляются ее основные обязанности, которые включают:

- создание и пересмотр международных номенклатур болезней, причины смерти и практики общественного здравоохранения;

- стандартизацию диагностических процедур по мере необходимости;

- пересмотр классификационных систем является одной из основных конституционных обязанностей, которая не передается другим сторонам;

- МКБ, как известно, является самой старой и исторически важной ВОЗ системой классификации [10].

Цель МКБ состоит в том, чтобы служить в качестве международного стандарта для здоровья, информации, позволяющей проводить оценку и мониторинг смертности, заболеваемости, и другие параметры, отнесенные к здоровью. ВОЗ является единственной организацией с возможностью обеспечения глобального сотрудничества и международного соглашения по этим вопросам и поэтому находится в уникальном положении, чтобы инициировать и продвигать общие стандарты здравоохранения.

Основой правил ВОЗ являются системы классификации:

- для отслеживания эпидемий;
- оценка бремени болезней;
- определение соответствующих целевых показателей ресурсов здравоохранения;

- поощрение подотчетности среди стран-членов для общественного здравоохранения на уровне населения.

Системы классификации ВОЗ также являются одними из основных строительных блоков для электронной медицинской информационной системы [12].

В качестве общей системы интегрированного знания медицины МКБ способствуют развитию

глобальной коммуникации, обмену информацией, позволяют осуществлять сопоставимую клиническую оценку различных заболеваний, профессиональное общение среди медицинских работников и их пациентов. Единая терминология психиатрических обозначений облегчает подготовку медицинских работников в разных странах и культурах мира. Классификации ВОЗ также служат и другим секторам, включая здравоохранение, директивные органы, судебную систему, а также правительства.

МКБ основываются на лучших научных достижениях, имеющих потенциал для повышения надежности, обоснованности и полезности в области здравоохранения. МКБ-10 для психических расстройств была принята и опубликована в 1992 г. [13–15], а МКБ-11 еще продолжает уточняться [16]. Это был самый длинный период, почти 20 лет, в истории пересмотра МКБ [17].

КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЕЗНОСТЬ МКБ-11

При создании МКБ-11 по разделу психического здоровья и наркомании в январе 2007 года ВОЗ основала международные консультативные группы с тем, чтобы новая систематика психических расстройств была не только надежна, но и максимально полезна для клинической практики медицинского персонала разного уровня подготовки, клинических психологов, социальных работников и медицинских сестер. В состав консультативной группы входили эксперты от всех регионов ВОЗ, а также от представителей международных ассоциаций, многопрофильных специалистов в области психического здоровья [18, 19]. Консультативная группа рассмотрела ряд важных основополагающих вопросов, по которым осуществляется конкретная деятельность по пересмотру классификации. Прежде всего, внимание уделялось таким областям, как социокультурные традиции стран, клиническое применение МКБ, научные исследования, преподавание и обучение, статистика здравоохранения. Консультативная группа определила, что нынешний пересмотр представляет особую возможность в следующих задачах:

- улучшить клиническую полезность (КП) классификации, особенно в глобальных условиях первичной медико-санитарной помощи [13, 20, 21];
- исходя из миссии ВОЗ, полезность классификации должна быть осуществлена для оказания помощи странам-членам ВОЗ, особенно странам с низким и средним уровнем дохода [14, 19];
- снижение бремени болезней, связанного с психическими расстройствами, является одной

из самых приоритетных задач для пересмотра МКБ-классификации [14].

В отношении КП текущей классификации МКБ была достаточно продуктивная дискуссия [22–24]. Первым шагом в усилиях по улучшению КП классификации является сбор исходной информации о том, как в настоящее время используется классификация [3, 9]. G. Reed на обучающем семинаре представил обзор концепций, методов и текущего состояния разработки ВОЗ по «пересмотру психических поведенческих и расстройств нейроразвития» Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-11. Учитывая глобальное использование текущей версии (ICD-10) для широкого спектра ее применения в клинической практике и статистике здравоохранения, основной целью процесса разработки для ICD-11 CDDG было повышение клинической полезности системы классификации для врачей разных специальностей [4, 6, 25, 26].

Экспертные рабочие группы, отвечающие за разработку конкретных психических расстройств, сначала предложили ряд пересмотренных диагностических руководств для каждого психического расстройства. Затем были проведены опросы, чтобы получить предложения по пересмотру от практикующих специалистов здравоохранения. Была разработана полностью пересмотренная структура классификации психических и поведенческих расстройств с серьезными изменениями. Программа полевых исследований ICD-11 CDDG также представляет собой область главных инноваций.

КП показала себя в ходе реализации полевых исследований и их интерпретации в рабочих группах. Инновационная идея создания Глобальной сети клинической практики (GCPN) способствовала существенному расширению возможностей в подготовке классификации. Специалисты со всего мира в области психического здоровья и первичной медицинской помощи принимали и продолжают принимать непосредственное участие в разработке МКБ-11 CDDG посредством полевых исследований на основе интернета [27]. Со временем сеть GCPN расширилась, и в нее вошли почти 15 000 врачей из 155 стран. Исследования GCPN проводились на китайском, французском, японском, русском и испанском языках, в дополнение к английскому [28, 29].

В МКБ-10 количество отдельных групп психических расстройств было искусственно ограничено системой десятичного кодирования, используемой в классификации, так что в главе о психических и поведенческих расстройствах

можно было получить не более десяти основных групп расстройств. В результате были созданы диагностические группы, которые не основывались на клинической применимости или научных данных (например, тревожные расстройства включались в состав гетерогенной группировки невротических, стрессовых и соматоформных расстройств). Использование в МКБ-11 CDDG гибкой структуры буквенно-цифрового кодирования позволило значительно увеличить число группировок, разработать диагностические разделы, более тесно основанные на научных данных и потребностях клинической практики. В заключение G. Reed подчеркнул тот вклад, который был вложен Глобальной сетью клинической практики GCP Network и продолжает вносить в разработку МКБ-11.

ШИЗОФРЕНИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ДРУГИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА



Проф. W. Gaebel

Руководитель экспертной группы ВОЗ профессор Wolfgang Gaebel подчеркнул значение МКБ и поблагодарил рабочую группу WGPD [17]. Были высказаны основные положения в пересмотре некоторых аспектов шизофрении. Часть из них представлена в табл. 1, при разработке Международной классификации

психических расстройств МКБ-11 отдел психического здоровья и наркомании ВОЗ использовал системный подход с акцентом на полезность пересмотренных критериев классификации [6, 22, 23]. Название главы для первичных психотических расстройств будет «Шизофрения и другие первичные психотические расстройства». Клинические подтипы шизофрении будут заменены спецификаторами симптомов, которые применимы ко всем первичным психотическим расстройствам. Роль симптомов первого ранга К. Шнайдера будет недооценена. Группа острых и преходящих психотических расстройств более четко дифференцирована от шизофрении. В настоящее время проводятся полевые испытания как в клинических условиях, так и в интернете для проверки полезности пересмотренных критериев классификации. В настоящее время можно считать, что критерии в классификации МКБ-11 для психозов созданы окончательно.

Использование термина «первичный» в классификации здесь может обсуждаться, но цель состоит в том, чтобы отличить эти расстройства от неосновных психотических расстройств. Психотические симптомы, возникающие при расстройствах настроения, будут классифицироваться в разделе аффективных расстройств. Соответственно, факультативные, «вторичные» психотические расстройства, такие как психотические расстройства в общих медицинских условиях и психотические расстройства, вызванные употреблением или отменой психоактивных веществ, рассматриваются в других разделах главы «Психические и поведенческие расстройства».

Поскольку в МКБ-10 недостаточно уделялось внимания дифференциальной диагностике, рабочим группам МКБ-11 CDDG было предложено сопоставлять диагностическую информацию о нарушениях, относящихся к их компетенции, с использованием стандартизированного шаблона (именуемого «форма содержания»). Используя эту информацию, представленную в формах содержания в качестве исходного материала МКБ-11, CDDG разрабатываются с единой структурой во всех проявлениях болезни. Каждая категория характеризуется определенным шаблоном, охватывает описательные области, такие как название категории, отношение к МКБ-10, определение, диагностические рекомендации, функциональные свойства, закодированные классификаторы (спецификаторы), вопросы оценки и др.

При всей четкости описания первичных острых, транзиторных, полиморфных психотических состояний, которые внезапно возникают, быстро протекают и редуцируются в течение 2–3 мес, в клинической практике они могут быть сложны в отношении отличия от острых эпизодов шизофрении. Отечественный психиатр О.В. Кербиков [30], работая в приемном отделении, описал много историй болезней, которые называл «острая шизофрения».

Приведем один из примеров такого психотического состояния: «При бреде преследования, возникающем при острой шизофрении, субъектом преследования обычно бывают конкретные, обыкновенные люди из среды, окружающей больного. Способы и цели преследования тоже просты и банальны. Шизофренические потусторонность и мистика в действительно острых случаях, как правило, отсутствуют. В острых случаях ножи и пистолеты явно превалируют над «кабалистами» и «улавливателями мозговых излучений». При этом бреде опасность, угроза для жизни гораздо ощутимее, аффект непосредственное и поведение

Таблица 1

Конверсия шизофренического спектра и других первичных психотических расстройств

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
«Шизофренический спектр и другие первичные психотические расстройства»	F20–F29 Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	В МКБ-11 исключаются девять подтипов шизофрении из-за их динамической нестабильности и прогностической несостоятельности. Включены когнитивные симптомы как клинически значимые функциональные нарушения (важно для реабилитации)
Шизофрения. Минимум два из следующих симптомов и один из квалификационных пунктов а)–д) в списке: а) стойкий бред, б) стойкие галлюцинации, в) дезорганизованное мышление (формальные расстройства мышления), г) опыт воздействия, подчиняемости или контроля. Негативные симптомы, сильно дезорганизованное поведение могут отмечаться при любой форме целенаправленной деятельности. Психомоторные нарушения, такие как кататоническое беспокойство или возбуждение, восковая гибкость, негативизм, мутизм или ступор	F2 Шизофрения: классические подтипы: F20.0 Параноидная F20.1 Гебефренная F20.2 Кататоническая F20.3 Недифференцированная F20.4 Постшизофреническая F20.6 Простая F20.8 Другие формы F20.9 неуточненная	Уменьшение значения симптомов «первого ранга» в связи с отсутствием клинических доказательств об их специфичности для шизофрении. Несмотря на недооценку важности симптомов первого ранга диагноз шизофрении удовлетворяется при наличии не менее двух из восьми симптомов, включая, по крайней мере один основной симптом. Основные симптомы включают в себя бред, вкладывание / отнятие мыслей, галлюцинации и расстройство мышления. Симптомы должны четко присутствовать в течение большей части времени 1 месяц и более. Заключение: диагноз шизофрении будет уточняться по шести симптомам: позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные и когнитивные нарушения. Такие изменения планируют ввести в виду важности данных показателей для клинического и функционального исхода
Шизоаффективное расстройство: общая длительность должна составлять 4 нед, включая расстройства настроения и симптомы шизофрении. Диагноз относится к текущему эпизоду болезни	F25 Шизоаффективные расстройства	Диагностические критерии шизофрении и расстройства настроения средней или тяжелой степени (депрессивные, маниакальные, смешанные) выполняются одновременно или отделены друг от друга на нескольких дней. Нет доказательных оснований считать диагноз пожизненным
Острое преходящее психотическое расстройство (АТРД): представляет внезапное начало (в течение не более 2 нед), сильно изменчивую / колеблющуюся психотическую симптоматику. Длительность не более 3 мес	F23.0 Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении. Схожесть высока	Остальные МКБ-10 подтипы АТРД были удалены. Негативных симптомов, сходной симптоматики с шизофренией не наблюдается
Шизотипическое расстройство: устойчивый характер необычной речи, восприятия, убеждений и поведения, которые недостаточно интенсивны, чтобы удовлетворить критериям другого психотического расстройства	F22 Шизотипическое расстройство характеризуется эксцентричным поведением, аномалиями в сфере мышления и эмоций, напоминающими шизофрению, хотя ни на одной из стадии течения заболевания характерные для шизофрении нарушения не отмечаются	Симптомы присутствуют постоянно или эпизодически в течение минимум 2 года, вызывают дистресс или ухудшение функционирования
Бредовое расстройство: устойчивый бред или комплекс связанных бредовых идей не менее 3 мес	F22 Хронические бредовые расстройства. F23.3 Другие острые, преимущественно бредовые психотические расстройства. F23.9 Индуцированное бредовое расстройство	Иногда возможны галлюцинации, которые связаны с бредом и соответствуют бредовому содержанию. Аффект, речь и поведение обычно не нарушаются
Другие первичные психотические расстройств	F23.1 Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении. F23.2 Острое шизофреноподобное психотическое расстройство	Продолжительности 1 мес не выполнено. Презентации короткой продолжительности. Если требование продолжительности 1 мес не выполнено:

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
		– соответствующий диагноз, как правило, другой первичный. - Психотическое расстройство; – острое и преходящее психотическое расстройство не соответствующий диагноз для обоснования, аналогичных шизофрении, но продолжительностью менее 1 мес, если симптомы быстро меняются и другие требования АТРД встречаются (быстрое начало, отсутствие негативных симптомов)
Неуточненные первичные психотические расстройства	F23.8 Другие острые и транзиторные психотические расстройства F23.9 Острое и транзиторное психотическое расстройство, неуточненное	Без уточнения

Примечание. Здесь и далее таблицы созданы с учетом обучающего курса преконгресса (г. Лиссабон, Португалия, 2019), опубликованных основных работ по систематике основных представленных психических и поведенческих расстройств.

адекватнее, как эмоциям, так и содержаниям переживаний» [30]. О.В. Кербиков указывает, что помимо конкретности, обыденности содержания, бред также отличался клиническим полиморфизмом, идеи ревности, колдовства, преследования, отравления, ипохондрические, ущерба связаны в единый комплекс, направленный на определенных существующих лиц. Острые внезапные психозы такого типа с выраженным полиморфизмом симптоматики О.В. Кербиков считал асиндромальной или полисиндромальной стадией развивающейся шизофрении. Кроме этого хотелось бы отметить, что в целом критерии шизофренического спектра в планируемой систематике первичных психотических расстройств отличаются следующим: смягчены критерии Крепелина – Шнайдера и увеличивается значение симптомов Э. Блейлера, что обычно влечет за собой расширение диагностической рамки шизофрении.

РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ

Сопредседатель проф. Mario Maj в части своего выступления изложил современное состояние в классификации изменения, которые коснулись этих диагностических систем. Расстройства на-

строения определяются на основе типа эпизодов настроения и их характера во



Проф.К.М. Pike – руководитель Всемирных программ психического здоровья, Колумбийский университет, Нью-Йорк, США

времени. Типы эпизодов настроения: депрессивный, маниакальный, гипоманиакальный и смешанный. В МКБ-11 эпизоды расцениваются не как самостоятельные состояния, а в качестве основания для постановки диагноза, который наилучшим образом соответствует клинической картине. Расстройства настроения подразделяются на депрессивные расстройства (которые включают единичные депрессивные расстройства, рекуррентное депрессивное расстройство, дистимическое расстройство и смешанное депрессивное и тревожное расстройство) и биполярные расстройства (которые включают биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа и циклотимию). В МКБ-11 биполярное расстройство разделено на расстройства I и II типа.

В настоящее время униполярные и биполярные депрессии наносят большой ущерб в разных областях человеческой жизни. Расстройства настроения кроме социального, профессионального, семейного разрушительного действия ложатся тяжелым психофизическим грузом на самого пациента, его родственников, на общественное здравоохранение и государство в целом, но по-прежнему очень трудно сделать союзниками и врачей разных специальностей, и врачей общей практики, и пациентов. Расстройства настроения представлены в табл. 2.

Диагностические указания для депрессивного эпизода являются одним из немногих мест в МКБ-11, где требуется определенное количество симптомов, выражающих тяжесть депрессии. Это связано с многолетними исследованиями и такой концептуализацией депрессии.

Таблица 2

Конверсия расстройств настроения

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
Расстройства настроения. Типы эпизодов настроения: депрессивный, маниакальный, гипоманиакальный и смешанный	F30-F39 Аффективные расстройства (настроения). Происходят изменения аффекта или настроения в сторону снижения (с тревогой либо без нее) или подъема настроения. Эти симптомы сопровождаются изменением общего уровня активности	Расстройства настроения основаны на определенных типах эпизодов настроения и их характера во времени. Эпизоды настроения составляют компоненты расстройств настроения, но не являются независимо диагностируемыми субъектами
Биполярные или связанные расстройства: характеризуются возникновением чередующихся маниакальных и депрессивных эпизодов или их симптомами	F30 Маниакальный эпизод. Все подрубрики этой категории должны использоваться только для единичного маниакального эпизода	В течение этих расстройств наблюдаются также смешанные и гипоманиакальные эпизоды
Биполярное расстройство типа I представляет собой эпизодическое расстройство настроения, определяемое возникновением одного или нескольких маниакальных или смешанных эпизодов	Гипо- или маниакальные приступы у больного, ранее уже перенесшего хотя бы один эпизод (депрессивный, гипоманиакальный, маниакальный или смешанный), должны кодироваться как биполярное аффективное расстройство (БАР) (F31.8). БАР характеризуется двумя или более эпизодами, при которых настроение и уровень активности больного в значительной степени нарушаются, причем в одних случаях его настроение, энергия и активность повышаются (мания или гипомания), в других – снижаются (депрессия). Повторные эпизоды мании или гипомании классифицируются только как биполярное расстройство (F31.8)	Маниакальный эпизод – это эйфорическое, раздражительное или экспансивное настроение с гиперактивностью, повышением энергии и самооценки, которое длится не менее 1 нед и сопровождается другими характерными симптомами. Смешанный эпизод характеризуется либо сочетанием, либо очень быстрым чередованием выраженных маниакальных и депрессивных симптомов в течение не менее 2 нед почти ежедневно
Для маниакальных эпизодов: помимо эйфории, раздражительности или экспансивности	F30.1 Мания без психотических симптомов. Симптомы подъема настроения, повышенной самооценки и гиперактивности и другими характерными симптомами. Существенных различий с описанием маниакального эпизода не отмечается МКБ-11	Существует требование, что изменения настроения должны сопровождаться повышенной активностью или субъективным ощущением увеличения энергии
При гипоманиакальных эпизодах: основные симптомы сходны с маниакальным эпизодом, но симптомы ослаблены и не вызывают выраженного нарушения функционирования или необходимости госпитализации	Отмечается постоянный, легкий подъем настроения, повышенная энергичность и активность, выраженное ощущение благополучия, усиленной физической и умственной продуктивности	Расстройства настроения основаны на определенных типах эпизодов настроения и их характера во времени. Эпизоды настроения составляют компоненты расстройств настроения, но не являются независимо диагностируемыми субъектами
Маниакальный или гипоманиакальный синдром, возникающий во время лечения антидепрессантами	F33 Описывается в категории рекуррентной депрессии при отсутствии в анамнезе эпизодов гипомании или мании. Использование этой категории не препятствуют кратковременные эпизоды слегка приподнятого настроения и слабовыраженной гиперактивности (гипомания), отмеченные сразу после депрессивного эпизода (иногда они могут быть спровоцированы приемом антидепрессантов)	Длительное лечение неопределяемое известными физиологическими эффектами. Состояние квалифицируется как маниакальный или гипоманиакальный эпизоды
Смешанный эпизод определяется выраженными маниакальными и депрессивными симптомами	F31.6 Биполярное аффективное расстройство, смешанный текущий эпизод. F38.00 Однократный смешанный аффективный эпизод	Смешанные эпизоды возникают одновременно или чередуются очень быстро (изо дня в день или в один и тот же день) в течение периода не менее 2 нед
Биполярное расстройство с быстрыми циклами: Может быть переход от одной полярности настроения к другой, или эпизоды могут быть разграничены периодом ремиссии	Соответствующий субтип не выделен	Быстрые циклы – это высокая частота эпизодов настроения (не менее четырех за последние 12 мес)

Продолжение табл. 2

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
Циклотимическое расстройство: характеризуется хроническим течением (> 2 лет) с нестабильностью настроения	Соответствующая категория не выделена	Периоды гипомании и депрессивные симптомы сменяют друг друга в различные временные интервалы. Диагностических оснований для определения депрессивного эпизода не встречается
Депрессивные расстройства: один или несколько депрессивных эпизодов	Аффективные (расстройства настроения)	Отсутствие истории болезни маниакальных, смешанных или гипоманиакальных эпизодов
Одиночный (однократный) эпизод депрессивного расстройства: наличие подавленного настроения, либо потери интереса / удовольствия (из группы аффективных симптомов) в когнитивно-поведенческие и нейровегетативные кластеры симптомов. Это один из немногих объектов в МКБ-11 с точными симптомами (не менее пяти) и продолжительностью (не менее 2 нед)	Однократный депрессивный эпизод. В типичных случаях легкого, умеренного и тяжелого эпизодов снижения настроения, падения энергетического потенциала и ослабления активности. Также теряется способность испытывать удовольствие, ощущать интерес к чему-либо. Возникают затруднения при сосредоточении внимания, выраженная утомляемость даже при незначительном усилии. Обычно нарушается сон, ухудшается аппетит. Почти всегда снижается самооценка, и даже при легких формах часто присутствуют идеи виновности и самоуничужения	Один из немногих объектов в МКБ-11 с точными симптомами (не менее пяти) и продолжительностью (не менее 2 нед)
Рецидив депрессивного расстройства	F33 Рекуррентное депрессивное расстройство: повторные приступы депрессии, соответствующими описанию депрессивного эпизода (F32.-), при отсутствии в анамнезе сведений об отдельных эпизодах приподнятого настроения и повышенной активности (свидетельствующих о мании)	Как минимум определяется два депрессивных эпизода, разделенных несколькими месяцами без значительного нарушения настроения
Текущий депрессивный эпизод: легкой, средней, тяжелой степени	Клинические описания соответствуют легкому, умеренному и тяжелому депрессивному эпизодам	Степень тяжести депрессивного эпизода определяется с учетом интенсивности симптомов и их влияния на функционирование
Квалификатор психотических симптомов может применяться к эпизодам средней или тяжелой степени, но не к легким	F32.30 с соответствующими настроению психотическими симптомами (бред виновности, самоуничужения, соматического заболевания, надвигающегося несчастья или слуховые галлюцинации в форме голосов, насмехающихся над больным или осуждающих его). При несоответствии настроению и психотическим симптомам: бред преследования, комментирующие голоса, нигилистический бред	Определяется с учетом интенсивности симптомов и их влияния на функционирование
С сезонным паттерном: рецидивирующее депрессивное расстройство, если регулярный сезонный характер наступления ремиссий и эпизодов. С приступами паники: рецидивирующие приступы паники связанные депрессивными и / или тревожными мыслями, в контексте текущего эпизода депрессии	Нет соответствующих субтипов	
Квалификатор соответствующий ремиссии: – неполная ремиссия (остаточные симптомы сохраняются) или полная ремиссия (симптомы депрессии не сохраняются). Другие (с выраженными симптомами тревоги):	F33.4 Рекуррентное депрессивное расстройство, в настоящее время ремиссия. Нет соответствующих субтипов. Четыре соматических синдрома приравнивались к меланхолии: например, угнетенное настроение, утрата энергии, отсутствие аппетита сон с ночными и ранними пробуждениями, психомоторная заторможенность	Возможны критерии смешанного тревожно депрессивного расстройства, тревожной депрессии. При меланхолическом синдроме отмечены психомоторные возбуждения или заторможенность, выраженная анорексия или потеря веса

Окончание табл. 2

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
– например, нервозность; – беспокойство или нервозность с невозможностью контролировать тревожные мысли, моторное напряжение; с меланхолией – например, ангедония, отсутствие реактивности настроения, терминальная бессонница, усиление подавленности по утрам		
Хронический депрессивный эпизод: симптомы депрессивного эпизода наблюдаются не менее 2 лет	Соответствующий субтип отсутствует	Позднее обращение за помощью, не-леченные предыдущие депрессии и др.
Другие депрессивные расстройства	F34.8 Другие депрессивные расстройства настроения	
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство: симптомы тревоги и депрессии присутствуют без отчетливого доминирования по отношению друг к другу в течение не менее 2 нед	F41.2 Смешанное тревожно-депрессивное расстройство: присутствуют симптомы как тревоги, так и депрессии, но ни те, ни другие не являются доминирующими или выраженными настолько, чтобы, будучи взятыми по отдельности, могли бы оправдать соответствующий диагноз	Симптомы тревоги и депрессии не настолько выраженные чтобы, будучи взятыми по отдельности, оправдать соответствующий диагноз
Дистимическое расстройство: хроническое расстройство настроения	F34.1 Дистимия. При данном расстройстве в течение, по меньшей мере, нескольких лет наблюдается хроническое депрессивное настроение, которое ввиду недостаточной тяжести состояния (или недостаточной продолжительности отдельных эпизодов) не дает оснований для постановки диагноза рекуррентного депрессивного расстройства тяжелой, умеренной или легкой степени (F33.-)	Длительность более 2 лет, симптоматически не достигается уровень депрессивного эпизода
Тяжелая утрата: распространенные выражения горя, включающие симптомы депрессии и не отвечающие диагнозу «депрессивный эпизод», если признаки утраты согласуются с нормативным ответом на горе в религиозном и культурном контексте человека	Категория тяжелой утраты отсутствует	Депрессивный эпизод во время тяжелой утраты вызван постоянными симптомами (> 1 мес), крайними убеждениями в низкой самооценке и чувстве вины, не связанными с потерянным любимым человеком, наличием психотического расстройства и симптомами: суицидальные мысли или психомоторная заторможенность
С сезонным паттерном. С приступами паники	Подтипы не рассматривались	При рецидивирующем депрессивным расстройством, регулярный сезонный характер возникновения эпизодов и ремиссии. При периодических приступах паники, связанных с депрессивными мыслями или вызывающие тревогу в контексте познания негативных переживаний

Требуется минимум пять из десяти симптомов, а не четыре из девяти возможных симптомов, указанных в МКБ-10, что повышает согласованность с DSM-5. CDDG МКБ-11 для помощи клиницистам весь спектр депрессивной симптоматики разделен в три кластера – аффективный, когнитивный и нейровегетативный. Утрата энергии или хроническая усталость входит в состав нейрове-

гетативного кластера симптомов, но больше не считается самостоятельным симптомом начального уровня. Для диагностики депрессии необходимо ежедневно сниженное настроение и / или снижение интереса к деятельности на протяжении не менее двух последних недель. Безднажность была добавлена в качестве дополнительного когнитивного симптома из-за убедительных

доказательств его прогностической ценности при диагностике депрессивных расстройств. CDDG МКБ-11 дает четкие указания по дифференциации культурно-нормативных реакций горя и симптомов, которые требуют рассмотрения при диагностике депрессивного эпизода в контексте тяжелой утраты.

Для диагностики маниакальных эпизодов МКБ-11 требует наличия симптомов первого уровня (повышенная активность, субъективное ощущение прилива энергии) в дополнение к эйфории, раздражительности или несдержанности. Это было сделано с целью предотвратить ложноположительные случаи диагностики, которые соответствуют нормативным колебаниям настроения. В МКБ-11 гипоманиакальные эпизоды определяются как ослабленная форма маниакального эпизода без значительной утраты функциональности. Описание смешанных эпизодов в МКБ-11 совпадает с МКБ-10, так как есть подтверждения обоснованности такого подхода. Руководство содержит указания на типичные разнополярные симптомы, когда преобладают маниакальные или депрессивные симптомы. Наличие смешанного эпизода указывает на диагноз биполярного расстройства, тип I.

Текущие депрессивные эпизоды в контексте депрессивных или биполярных расстройств можно дополнительно охарактеризовать тяжестью (легкой, средней или тяжелой); меланхолические признаки соответствуют соматическим проявлениям из МКБ-10, а персистирующий эпизод (затяжной эпизод) должен длиться более двух лет. Все эпизоды настроения в контексте депрессивных или биполярных расстройств могут быть дополнены использованием симптомов тревоги, наличием панических атак и наличием сезонности. Также есть возможность квалифицировать биполярное расстройство с быстрой сменой циклов.

МКБ-11 включает в себя категорию смешанных депрессивных и тревожных расстройств из-за их важности в условиях первичной медицинской помощи. Учитывая наличие доказательств общей симптоматики с расстройствами настроения, этот диагноз в МКБ-11 был перенесен из категории тревожных расстройств МКБ-10 в депрессивные расстройства.

ОБЕССИВНО КОМПУЛЬСИВНЫЕ И СВЯЗАННЫЕ РАССТРОЙСТВА

Профессор Dan Stein (г. Кейптаун, Северная Африка) – ведущий семинара по данной теме – подчеркнул, в чем заключаются основные различия между новой и прежней классификацией этого спектра расстройств. Основной особенностью МКБ-10 было постоянное наличие навязчивых идей и (или) принудительного поведения. Эти клинические проявления сохраняются в ICD-11. Но определение навязчивых мыслей в настоящее время расширено и включает в себя повторяющиеся мысли, образы или побуждения (импульсы). Навязчивые идеи определяются как связанные с целым рядом эмоциональных переживаний, включая тревогу. Принуждения включают как явное повторяющееся поведение (например, мытье рук), так и скрытое повторяющееся поведение (например, многократный подсчет до определенного числа).



Проф. D. Stein

Подтипы ОКР исключены из МКБ-11. Оказалось, что между навязчивостями и компульсиями не причинная, а функциональная связь. Ранее депрессивные расстройства доминировали по отношению к ОКР. Из МКБ-11 это иерархическое правило исключено. В новой классификации синдром Туретта и ОКР описываются в одной категориальной системе. Ипохондрия рассматривается самостоятельно и характеризуется постоянной озабоченностью или страхом перед возможностью иметь одно или несколько серьезных, прогрессирующих или угрожающих жизни заболеваний. Озабоченность связана с неправильной интерпретацией телесных признаков или симптомов, включая нормальные или обычные ощущения. Проявляется ипохондрия в повторяющихся и чрезмерно связанных со здоровьем формах поведения либо в неадекватных поведенческих избеганиях. Более детально все основные изменения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Обсессивно-компульсивные расстройства и связанные с ними расстройства

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
Обсессивно-компульсивное и связанные расстройства	Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	В МКБ-11 все расстройства, имеющие общие черты нежелательных мыслей / озабоченности и связанных с ними повторяющегося принудительного поведения, объединяются в новую группу под названием «обсессивно-компульсивные и связанные расстройства» (OCRD)
Обсессивно-компульсивное расстройство (OCD). Подтипы OCD исключены в МКБ-11. В МКБ-10 депрессивным расстройствам уделялось первенство по сравнению с OCD. Это иерархическое правило исключено из МКБ-11	F42 Обсессивно-компульсивное расстройство. F42.0 Преимущественно навязчивые мысли или размышления (умственная жвачка). F42.1 Преимущественно компульсивные действия (обсессивные ритуалы). F42.2 Смешанные обсессивные мысли и действия	Определение навязчивых идей расширено доказательными и принятыми исследованиями. Дополнения включают в себя повторяющиеся мысли, образы или побуждения (импульсы)
Дисморфическое телесное расстройство: характерна постоянная озабоченность одним или несколькими дефектами или изъяном внешнего вида, которые незаметны или незначительно заметны для других. При этом люди испытывают чрезмерное самосознание. Возникают идеи или убеждения, что люди обращают внимание (судят или говорят о воспринятом дефекте или недостатке)	F45.2 Ипохондрическое расстройство. В соответствии с МКБ-10, дисморфия тела (небредовая дисморфофобия) рассматривалась в рамках ипохондрического расстройства и являлась его частью	Отмечается постоянная озабоченность физическими недостатками с чрезмерным самосознанием и повторяющимся поведением. Этот паттерн поведения включает в себя повторное изучение внешнего вида или серьезности обнаруженного дефекта или изъяна, чрезмерные попытки скрыть или изменить обнаруженный дефект или заметное избегание социальных ситуаций или триггеров, которые усиливают дистресс об обнаруженном дефекте или недостатке
Ипохондрия: повышенная озабоченность о своем здоровье, по поводу наличия серьезного заболевания с повторяющимся поведением, которое может включать в себя проверку, поиск подтверждения или избегание	F45.2 Ипохондрическое расстройство	Ипохондрия включает в себя весь кластер соматоформных расстройств. Рассматривается в МКБ-11 в разделе OCRD из-за феноменологического сходства с другими OCRD
Обонятельное расстройство: основные характеристики постоянную озабоченность с чрезмерным самосознанием неприятного запаха тела, убежденностью, что чье-то тело (или дыхание) испускает неприятный или неприличный запах, которое в действительности либо незаметно, либо еле заметно для окружающих	Сходное расстройство отсутствует	Озабоченность сопровождается повторяющимся чрезмерным поведением. Например, неоднократно проверяют запах от тела или проверяют кажущийся источник запаха; данные действия регулярно повторяются; предпринимаются попытки замаскировать, изменить или предотвратить запах; или активно избегают социальных ситуаций или триггеров, которые повышают беспокойство по поводу неприятного запаха. В МКБ-11 обонятельное расстройство включено в группу OCRD, так как имеет феноменологическое сходство с другими расстройствами такими как постоянная тревога и связанные с ней повторяющиеся действия
Расстройство накопительства (хоардинг): основными особенностями являются накопление имущества из-за чрезмерного приобретения и (или) трудности выбрасывания предметов. Накопление вызывает клинически значимые расстройства или нарушения в социальных, профессиональных или других важных областях функционирования (включая поддержание безопасной среды для себя и других)	Сходное расстройство отсутствует	Чрезмерное приобретение характеризуется повторяющимися побуждениями и поведением для накопления предметов. Сложность выбрасывания предметов, характеризуются осознанной необходимостью сохранять предметы и испытывать дистресс при их выбрасывании. Жилые помещения загромождены до такой степени, что использование их или безопасность ставится под угрозу. Накопление вызывает клинически значимые расстройства или нарушения в социальных,

МКБ-11	МКБ-10	Примечание
		профессиональных или других важных областях функционирования (включая поддержание безопасной среды для себя и других)
Экскурсивное расстройство характеризуется повторяющимися действиями с собственной кожей, приводящими к ее повреждению, а также сопровождается неудачными попытками остановить или уменьшить это поведение. Экскурсивное расстройство (включая трихотилломанию) отличается от других OCRD тем, что когнитивные явления (такие как навязчивые мысли, идеи, тревоги) редко предшествуют поведению, однако часто вместо них поведению предшествуют чувственные переживания	МКБ-10 Привычные и импульсивные расстройства а. F63.3 Трихотилломания б. F63.8 Другие привычки и импульсивные расстройства	Повреждения кожи должны быть достаточно тяжелыми, приводящими к выраженному дистрессу. Его включение в группу OCRD основано на общей феноменологии, моделях семейной агрегации и предполагаемых общих этиологических механизмах с другими нарушениями в этой группе
Синдром Туретта	F95.2 Комбинированные вокальные и множественные расстройства моторного тика [де ла Туретта]	В соответствии с МКБ-11 синдром Туретта является первичным заболеванием нервной системы и в своих клинических пересечениях частично входит в группу OCRDs

В результате участия в курсе обучения доктора смогли описать основные изменения в структуре и содержании групп МКБ-11. Таким образом, руководителям этого важного раздела обучения удалось дать возможность врачам-психиатрам подготовиться к применению новой классификации МКБ-11 в данных областях в своей ежедневной клинической практике.

Этот важный итог данного курса обучения, несомненно, будет поддерживать внедрение МКБ-11 в учреждениях служб охраны психического здоровья. Здесь нельзя не отметить, что данный вид обучения великолепно продемонстрировал, как четко структурированная научная передача знаний разнообразными педагогическими приемами создала уникальную атмосферу общения и познания.

На открытии Всемирного психиатрического конгресса 21 августа 2019 г. (г. Лиссабон, Португалия) от имени всех организаторов конгресса тепло приветствовали участников Президент ВПА профессор Helen Herrman (г. Мельбурн, Австралия), супервизор, член правления профессор Maria Luisa Figuera (Португалия).



Проф. Devora Kestel (Швейцария)

Первое пленарное выступление «Программы ВОЗ в области психического здоровья» было сделано директором отдела психического здоровья и наркоманий ВОЗ профессор Devora Kestel (Швейцария). В докладе были сделаны акценты на возможность предот-

вращения некоторых психических расстройств. Большинство психических и поведенческих расстройств можно успешно лечить; большая часть необходимой профилактики, лечения и реабилитации является доступной. Несмотря на хронический и долгосрочный характер некоторых психических расстройств, при правильном лечении люди, страдающие психическими расстройствами, могут вести продуктивную жизнь и быть жизненно важной частью своих сообществ, активными гражданами страны. Правительствам, которые только начинают заниматься вопросами психического здоровья, предпочтительно установить приоритеты в этой области. Будет необходимо сделать выбор между большим количеством услуг и широким спектром стратегий профилактики и лечения. Послание ВОЗ заключается в том, что каждая страна, независимо от ее ресурсных ограничений, может сделать что-то для улучшения психического здоровья своего народа.

Следующий доклад «Последствия для психического здоровья в глобальном масштабе вре-



Sania Nishtar (Пакистан)

мени: психические расстройства и неинфекционные заболевания» был представлен сопредседателем независимой комиссии высокого уровня ВОЗ по неинфекционным заболеваниям Sania Nishtar (Пакистан). «Неинфекционные заболевания (НИЗ), включая сердечно-сосудистые заболевания, рак,

диабет, хронические респираторные заболевания и психические расстройства, как правило, имеют длительную продолжительность и являются результатом сочетания генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов. Эпидемия НИЗ буквально взорвалась в странах с низким и средним уровнем дохода за последние два десятилетия. Мы должны действовать быстро, чтобы спасти жизни людей, предотвратить ненужные страдания и сохранить хрупкие системы здравоохранения от краха. Употребление табака, отсутствие физической активности, вредное употребление алкоголя и нездоровое питание – все это повышает риск смерти от НИЗ. Выявление, скрининг и лечение НИЗ, а также паллиативная помощь являются ключевыми компонентами реагирования. ВОЗ также признает, что загрязнение воздуха является критическим фактором риска НИЗ.

ВОЗ работает во всем мире для укрепления здоровья, обеспечения безопасности в мире и оказания помощи уязвимым слоям».



Helen Herrman,
президент ВПА
(Австралия)

Президент ВПА, профессор Helen Herrman в пленарном докладе «ВПА 2019: связь региональной активности с глобальными сетями» высказала главные позиции Всемирной психиатрической ассоциации. Она напомнила, что организация психиатров с самого начала создания в 1950 г., своей целью видела постоянно стремление людей всей планеты к охране психического здоровья: «Мир, в котором люди живут, в условиях, которые способствуют укреплению психического здоровья и имеют доступ к психиатрической помощи и уходу. Эта помощь должна соответствовать профессиональным и этическим стандартам, которые интегрируют в своей деятельности принципы общественного здравоохранения и уважают права человека». Текущий план действий направлен на укрепление потенциала ВПА. В основе этой работы лежит знание того, что способность ВПА содействовать устойчивым изменениям зависит от двух основных факторов. Во-первых, это способность успешно сотрудничать с другими организациями. Второе – это способность вовлекать психиатров в новые задачи. ВПА связывается, прежде всего, со своими обществами-членами, а затем с целым рядом меж-

дународных организаций, которые приглашаются на Всемирные психиатрические конгрессы.

Пленарное выступление профессора Norman Sartorius (Швейцария) «Улучшение психического здоровья во всем мире путем его пропаганды и профилактики и лечения психических расстройств» было адресовано во многом молодым врачам и ученым специалистам.

«Общественное здравоохранение как на глобальном, так и локальном уровнях имеет определенные изменения.



Проф. Norman Sartorius

Уже начало этого века показывает изменения структуры заболеваемости. Неинфекционные заболевания и нейropsychиатрические расстройства уже выходят на первый план. Увеличение продолжительности жизни повлечет за собой частые сочетания хронических,

физических и психических заболеваний и расстройств, а полиморбидность потребует увеличения экономических, профессиональных и социальных затрат, связанных с технологиями ухода.

Рост числа лиц старших возрастных групп, у которых особенно часто возникают нейрокогнитивные патологические процессы, потребует глубоких изменений в уходе и реабилитации. Скорее всего, это будут высокотехнологичные способы, компенсирующие определенные изменения в результате болезней дефекты в мироощущении, но эмпатический контакт профессиональных специалистов психиатрии, психотерапии нет возможности заменить.

Следует также ожидать преобразования служб здравоохранения. Только у ВОЗ есть 10 проблем, которыми ее члены будут заниматься. На первом месте находятся климатические изменения на планете, которые породили и поддерживают особенно в странах низкого и среднего достатка сами люди. Наряду с технизацией служб здравоохранения меняются подходы в отношении поставщиков и пользователей услуг в сфере охраны психического здоровья. В странах невысокого достатка врачи психиатры чувствуют дискомфорт, самостигматизируют себя, поскольку очень сложно изменить паттернализм в медицинском обслуживании на биопсихосоциальный подход в условиях значительной инерции в деинституализации психиатрической службы. Смена отношения родственников больных также нуждается в постоянных образовательных программах

и объединения их группы поддержки своих заболевших близких людей.

Глобализация – это процесс, при котором доминирует тенденция к объединению. По мере развития технологий, в частности транспортных коммуникаций и средств передачи информации, глобализация как явление возникла сама по себе. Люди и товары стали перемещаться достаточно быстро, что, в свою очередь, сказалось на активности бизнеса. На глобализацию влияют миграция и средства связи. Психиатрическая составляющая жизни лиц, страдающих психическим расстройством, по мере уменьшения централизации психиатрических служб в регионах некоторых стран старается поддерживать стандарты с использованием принципов доказательной медицины. С другой стороны, глобализация снижает нравственные ценности народов с их культурой и языком и осуществляет горизонтализацию культуры, при которой значение приобретают не услуги, имеющие товарную стоимость, а их торговые заменители. Например, вместо выписанного лекарства, прошедшего контролируемые рандомизированные исследования, фармацевт или торговые представители уговаривают пациента с депрессией или раком купить нутрицевтик.

Существенным и быстрым изменением является отчетливое изменение роли женщины с начала века. Большинство женщин учатся, работают, делают карьеру. Меняется форма одежды, которая стала более агрессивна. Гендерная унификация, иногда до полной смены ролей в социуме, становится новой проблемой брачных и семейных отношений. Некоторые психические расстройства также могут измениться, по крайней мере, в своих частотах под влиянием этих перемен. Люди с низким достатком не должны подвергаться дискриминации в плане оказания медицинской помощи и последующего ухода за ними.

Помимо перечисленных изменений, в самой текущей парадигме здравоохранения появились признаки несостоятельности: возникновение кейс-менеджеров; изменение приоритетов, фрагментация медицины; возрождение заболеваний, которые можно было бы предотвратить (например, корь); переход на альтернативную медицину, которая привлекает микродозами; повышение стоимости ухода за пациентами, изменение приоритетов и медицинской этики. Кроме этого, следует из-за бедности ожидать массовый, часто скрытый переход в частное здравоохранение с его постулатами, увеличением ожидаемой продолжительности жизни, изменения характера болезни возможны из-за изменений в человеческом

общении. Данные процессы повлекут за собой появление новых болезней, «смешанных паттернов болезни», изменение порога невыносимых страданий, связанные с бедностью заболевания.

Этому можно противопоставить:

- уход за сообществом с развитием различных форм ухода;
- реабилитацию с восстановительной медицинской и социальной службой;
- перенос врачебных задач с включением совместной межсекторальной помощью;
- фокус на лечении со сменой на фокус по уходу;
- за пациентом и лицами, осуществляющими уход;
- борьбу со стигмой и борьбу с дискриминацией;
- образование семьи с зарплатным статусом опекунов;
- деинституционализацию с обеспечением качества;
- обучение психиатрии с обучением в целом;
- строительство и выделение медицинских помещений;
- общее медицинское лечение, навыки самообслуживания с профессиональной социальной помощью и поддержкой человека с психическим расстройством.

Итак, основным заданием для психиатров в начале XXI в. являются: содействие в первичной профилактике психических расстройств, поскольку основные расстройства формируются в детско-подростковом возрасте; помощь в организации ухода за людьми с сопутствующими психическими и физическими заболеваниями; принятие необходимости изменения модели услуг с сохранением их качества; повышение ценности психического здоровья и пересмотр обучения психиатрии с включением в качестве одной из своих главных целей приобретение лидерских и профессиональных навыков.

И, наконец, крайне важно пересмотреть и переосмыслить цели и стратегии программ охраны психического здоровья. Для прогресса необходимо разрушить языковые и профессиональные социокультурные барьеры, принять за главную ценность защиту достоинства и прав человека, всех участников нашей сферы деятельности. Всемирное психическое здоровье должно восприниматься как полезная глобальная поддержка действий, не связанных с обременительными суждениями «Будущее будет ярким, если мы сделаем его ярким».

23 августа 2019 г. состоялось предварительное организационное заседание с президентом

ВПА профессором Helen Herrman (Австралия), с элект-президентом ВПА профессором Afzal Javed (Великобритания), президентом Ассоциации по улучшению программ психического здоровья, профессором Norman Sartorius. Автор данной статьи представлял научную программу Сибирского медицинского университета. Темой совещания было обсуждение возможности проведения конференции (конгресса) под эгидой ВПА в содружестве с научно-образовательным комплексом г. Томска.

Профессор N. Sartorius отметил, что предыдущие конференции и симпозиумы в г. Томске были проведены на высшем уровне. Профессор Н. Herrman поблагодарила ректора О.С. Кобякову и проректора по научной работе Е.С. Куликова за приглашение, научную заинтересованность в обучении врачей общей практики и за сотрудничество с представителями ВПА. Предложенные для конгресса темы научной группой г. Томска были следующими: депрессия и суицидальность в подростковом и юношеском возрасте; сочетанность физических заболеваний и психических расстройств с проблемами мультиморбидности и фармакотерапии; депрессия, аддикции и суицидальное поведение в Арктическом и Субарктическом регионах.

Итогом этого заседания было полное одобрение проведения междисциплинарной конференции под эгидой ВПА в сотрудничестве с Российским обществом психиатров и Сибирским государственным медицинским университетом. Было намечено проведение этого международного форума на 21–23 апреля 2021 года в г. Томске.

В рамках статьи невозможно дать описание всех выступлений и тем, которые широкой панорамой были развернуты в дни работы психиатрического конгресса. Сотни выступлений, тысячи постерных сообщений были представлены с самой различной тематикой за все дни работы этого крупнейшего форума. Несомненно то, что его участники по приезду в свои регионы начнут образовательные программы по влиянию различных факторов на здоровье человека в целостном психофизическом отношении.

НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН представил на конгрессе научные материалы, отражающие актуальные направления российской психиатрии: «Особенности аддиктивного поведения студентов с разным уровнем здоровья» (Н. Бохан, И. Карауш, Б. Дашиева, И. Куприянова); «Индивидуальное лечение больных алкогольной зависимостью различных этнических групп – новая фармакотерапевтическая стратегия в современном мире» (Т. Шушпанова, А. Мандель,

Н. Бохан); «Создание новых способов введения оригинального противосудорожного средства мета-хлорбензгидрилмочевины (M-CLBHU) для оптимизации фармакотерапии эпилепсии (Т. Шушпанова, Т. Новожеева); «Организация психиатрической помощи лицам геронтологического возраста на амбулаторном этапе (В. Лебедева, И. Куприянова, О. Павлова); «Особенности феномена повторных госпитализаций и возможности формирования противорецидивного поведения при психических расстройствах» (Е. Гуткевич, В. Лебедева, Н. Бохан, С. Владимирова); «Каталазная активность абзимов в крови больных шизофренией» (Е. Ермаков, А. Смирнова, В. Бунева, С. Иванова, А. Семке).

Доклады были представлены в рамках E-Poster. Устное сообщение было сделано Т. Шушпановой «Молекулярное моделирование противосудорожного мета-хлорбензгидрилмочевины (M-CLBHU) на нейрональном рецепторе ГАМК и новые перспективы в фармакотерапии алкогольной зависимости». Е. Ермаков представлял молодых ученых НИИ психического здоровья в работе конгресса.

Заключительная пленарная секция была посвящена детской и подростковой психиатрии. N. Garret (Франция), L. Fusar-Poly (Италия), S. Ruis (Чили), A. Lentoer (Южная Африка) на которой была определена важность предстоящих исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любая проблема, особенно если она касается различных наук о человеке, представляет особые сложности при обсуждении ее ключевых вопросов. Много дискуссий всегда вызывают различные подходы к систематикам и классификациям. Психиатрия в данном случае не исключение. В ней существует большая степень разногласия в вопросах понимания и интерпретации тех или иных психических и поведенческих расстройств, связанных с социокультурными и привычными научными и национальными традициями. Многое также зависит от того, насколько тесно психиатрия развивалась и развивается в комплексе с биологией человека (биомедицинской и клинической антропологией), клинической психологией, неврологией, нейронауками, клиникой внутренних болезней, психологией, социологией, правом и этикой. Сейчас можно утверждать, что в самом напряженном поле влияния находится человек с психическими расстройствами. Обе мировые классификации для непредубежденного психиатра или психотерапевта крайне интересны, а затраченный на них экспертами ВОЗ колоссальный

труд невозможно переоценить. Важно обратить внимание на два направления: попытаться «гармонизировать» DSM-5 и МКБ-11 в тех классификационных расхождениях, где это возможно; еще раз взвесить клиническую ценность, полезность и приближение к достоверности в отношении пороговых значений текущих нозологических клинических единиц. И самое главное, пожалуй, заключается в том, что в различных работах, выступлениях и дискуссиях есть идея необходимости образования врачей общемедицинской практики по психическим, поведенческим расстройствам и нарушениям психического развития у человека. Это, несомненно, еще одна ступень на длительном пути к нозологическому храму.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) 2018 version.
2. World Health Organization. International classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
3. International advisory group for the revision of icd-10 mental and behavioural disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry*. 2011; 10 (2): 86–93. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00022.x.
4. Stein D.J., Reed G.M. ICD-11: The importance of a science of psychiatric nosology. *Lancet Psychiatry*. 2019; 20 (6): 6–7.
5. Alarcyn R.D. Culture, cultural factors, and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry*. 2009; 8: 131–139.
6. Reed G.M. Toward ICD -11: improving the clinical utility of who's international classification of mental disorders. *Prof. Psychol. Res*. 2010; 41: 457–464.
7. Reed M., Correia J.M., Esparza P. The WPA–WHO global survey of psychiatrists' attitudes toward mental disorders classification. *World Psychiatry*. 2011; 10: 118–131.
8. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization; 2001.
9. World Health Organization. Basic documents, 46th edition. Geneva: World Health Organization; 2007.
10. Reed G.M., Correia J.M., Esparza P. et al. The WPA–WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry*. 2011;10:118–131.
11. Беяков А.В. Всемирная организация здравоохранения как центральный орган обеспечения права человека на здоровье. *Российская юстиция*. 2009; 8: 18–20.
12. World Health Organization World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004; 291: 2581–2590.
13. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
14. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
15. World Health organization. international statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10) Geneva: World Health Organization, 1992.
16. Andrews G., Goldberg D.P., Krueger R.F. Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? *Psychol. Med*. 2009; 39: 1993–2000.
17. Gaebel W., Reed G.M. Status of psychotic disorders. *Schizophr Bull*. 2012; 38 (5): 895–898. DOI: 10.1093/schbul/sbs104.
18. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
19. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry*. 2011; 10: 86–92.
20. World Health Organization. Diagnostic and management guidelines for mental disorders in primary care: ICD-10.
21. Gask L., Klinkman M., Fortes S. Capturing complexity: the case for a new classification system for mental disorders in primary care. *Eur. Psychiatry*. 2008; 7: 469–476.
22. First M.B. Harmonisation of ICD-11 and DSM-V: opportunities and challenges. *Br. J. Psychiatry*. 2009; 195: 382–390.
23. Kendell R., Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160: 4–12.
24. First M.B. Clinical utility in the revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) *Prof. Psychol. Res. Pr*. 2010; 41: 465–473.
25. Gaebel W., Zielasek J., Reed G.M. Mental and behavioural disorders in the ICD-11: concepts, methodologies, and current status. *Psychiatr. Pol*. 2017; 51 (2): 169–195. DOI: 10.12740/PP/6966.
26. Hyman S.E. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Ann. Rev Clin. Psychol*. 2010; 6: 155–178.
27. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders.
28. Kirmayer L.J. Culture, context and experience in psychiatric diagnosis. *Psychopathology*. 2005; 38: 192–196.
29. Chen Y.-F. Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD-3): towards integration in international classification. *Psychopathology*. 2002; 35: 171–175.
30. Кербики О.В. Острая шизофрения. М.: Медгиз, 1949: 67.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2013.

32. Wang P.S., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J.. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO World Mental Health Surveys. *Lancet*. 2007; 370: 841–850.
33. World Health Organization. Diagnostic and management guidelines for mental disorders in primary care: ICD-10 Chapter V Primary Care Version. Göttingen: WHO - Hogrefe and Huber, 1996.

ПОСЛЕСЛОВИЕ



Афзал Джавед

13 декабря 2019 г. президент Всемирной психиатрической ассоциации, избранный на 2020–2023 гг., Афзал Джавед направил приглашение на III конгресс «Психическое здоровье человека XXI века», который состоится в Москве 26–28 июня 2020 г.

Уважаемые коллеги и друзья!

Я очень рад пригласить вас всех на III конгресс «Психическое здоровье человека XXI века», который состоится в Москве 26–28 июня 2020 г.

Союз охраны психического здоровья заслуживает особой благодарности за продолжение деятельности по обеспечению высокого уровня образовательных и обучающих программ по всему спектру вопросов в сфере охраны психического здоровья. Как и предыдущие конгрессы, мероприятие 2020 г. станет еще одним знамена-

тельным событием, которое на этот раз особое внимание уделит детям, обществу и будущему. Девиз конгресса «Психическое здоровье и благополучие молодежи: политика, лучшие практики и партнерские отношения во всем мире» имеет большое значение сегодня. Будущее нашего мира находится в руках молодых людей, и поэтому психическое здоровье и благополучие детей и подростков является приоритетом для всех нас.

Предлагаемые планы академических и клинических обсуждений по вопросам профилактики, продвижения и лечения в отношении проблем психического здоровья детей и подростков, безусловно, приведут к своевременному вмешательству и их решению. Это также будет способствовать повышению уровня социальных навыков детей и подростков и их личного благополучия.

Я также хотел бы добавить, что Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА) уделяет большое внимание вопросам психического здоровья молодежи и включила эту тему в план действий ВПА на следующий трехлетний период (2021–2023). Поскольку ВПА выступила партнером конгресса, мы считаем, что это повысит ценность будущей работы и окажется полезной для всех нас, кто работает в интересах укрепления психического здоровья.

Желаю конгрессу больших успехов и с нетерпением жду встречи с вами!

С личным уважением, Афзал Джавед, Президент ВПА (2020–2023).

Сведения об авторе

Корнетов Николай Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, обладатель звания «Почетный профессор СибГМУ», кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Корнетов Николай Алексеевич, e-mail: korn@mail.tomsknet.ru.

Поступила в редакцию 12.08.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Author information

Kornetov Nikolai A., DM, Professor, Honored Doctor of RF, Honored Scientist of RF, Emeritus Professor of the Siberian State Medical University, Department of Psychiatry, Drug Addiction and Psychotherapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Kornetov Nikolai A., e-mail: korn@mail.tomsknet.ru.

Received 12.08.2019
Accepted 12.09.2019



А

Абрамова Т.Я. 1
Авдеев Д.Б. 4
Авдеева Е.Ю. 3
Аверчук А.С. 3
Агаркова Л.А. 2
Агафонов В.И. 2
Агеева Т.С. 3
Ажермачева М.Н. 4
Азарова Д.А. 1
Аксененко М.Б. 3
Акулинин В.А. 4
Алексеев А.П. 1
Алексеева А.А. 1
Алифинова В.М. 2, 4
Алясова А.В. 1
Андреева Е.А. 2
Андреевская И.А. 3
Аникеева О.С. 2
Аржаник М.Б. 2
Арташян О.С. 1
Атретханы К-С.Н. 1

Б

Байков А.Н. 4
Барановская С.В. 2
Барковская М.Ш. 1
Барна И.В. 4
Баскаков И.С. 4
Бежин А.И. 2, 3
Белова Н.Г. 2
Белоусов М.В. 2, 3
Береснева А.Е. 1
Беспалова И.Д. 3
Бибик Е.Ю. 3
Бирулина Ю.Г. 2
Блинова Е.А. 1
Богдан А.А. 4
Бойко А.С. 2, 4
Бойков В.А. 2
Болков М.А. 3
Большакова Н.П. 2
Бохан Н.А. 4
Брагвадзе Б.Г. 1
Брагина Е.Ю. 4
Брагина О.Д. 3
Бразовская Н.Г. 2, 4
Бразовский К.С. 2
Брюн Е.А. 4
Бубнова Е.В. 4
Букреева Е.Б. 1
Буланова А.А. 1
Бунятян Н.Д. 2
Буртова Е.Ю. 4
Бухарина А.Ю. 1
Бухарина И.Ю. 2
Быкова А.Ю. 4

В

Вайман Е.Э. 4
Валикова Т.А. 4
Васильев А.Ю. 2
Васильев В.Н. 2, 4
Васильева И.В. 2
Великанова Е.А. 1, 3
Вережкин Е.Г. 4
Вершинина Н.Б. 4
Вершкова Е.М. 2

Ветрова М.В. 4
Винокурова Д.А. 2
Винс М.В. 1
Власов А.П. 2
Власов С.С. 2
Власова Т.И. 2
Вторушин С.В. 4
Вульф М.А. 1

Г

Гаврилов Д.В. 1
Гаврилова Е.Д. 2
Газатова Н.Д. 1
Галактионова Т.Е. 4
Ганковская Л.В. 1
Гарганеева Н.П. 1
Генина И.Н. 4
Герасченко А.В. 1
Гоголева В.С. 1
Голенкова А.В. 2
Голубенко М.В. 3
Голубинская Е.П. 1
Гомбоева Д.Е. 4
Гончаров О.В. 4
Гончарова А.А. 3, 4
Горбунова А.В. 4
Горленко Л.В. 3
Горшкова Е.А. 1
Грахов В.Н. 2
Грacheва Е.В. 4
Гребенюк О.В. 2, 4
Григорьев Е.В. 1, 3
Григорьев П.Е. 2
Григорьева Е.С. 1
Григорьян А.Ю. 2, 3
Гришина Е.А. 4
Громова Е.А. 4
Губернаторова Е.О. 1
Гудима Г.О. 1
Гуревич К.Г. 2
Гурто Р.В. 3
Гурьев А.М. 2
Гусакова С.В. 2

Д

Давыдов А.А. 3
Дашиева Б.А. 4
Дворецкий А.И. 3
Деев И.А. 2, 3
Деменко А.В. 3
Демина Д.В. 1
Демченко Е.Н. 2
Дзюман А.Н. 2, 3
Ди Мартино А. 2
Диш Ал.Ю. 3
Дмитренко Д.В. 4
Дмитриева А.И. 1
Долгих М.А. 3
Долгушин И.И. 1
Дорофеева Ю.Б. 4
Доценко В.В. 3
Друцкая М.С. 1
Дубровская Н.В. 3
Дьякова Е.Ю. 3
Дядьков И.Н. 3

Е

Евтеева И.А. 3
Егорова Е.В. 4

Емельянов Д.Е. 3
Еремина А.В. 1
Ермакова О.В. 1
Ермола Ю.А. 1
Ефимова С.Б. 2

Ж

Жалсанова И.Ж. 4
Жданов В.В. 2
Жданова М.В. 3
Желев В.А. 3
Жернов Ю.В. 1
Жигальская Т.А. 3
Жилиева Л.В. 2, 3
Жукова И.А. 4
Жукова Н.Г. 4

З

Зайцев К.В. 2
Зайцева А.А. 3
Запекин С.П. 4
Застрожин М.С. 4
Захарова А.Н. 3
Зварцев Р.В. 1
Зверев Я.Ф. 2
Зельчан Р.В. 3
Зубова Е.Ю. 4
Зулькарнаев А.Б. 2, 3
Зюзьков Г.Н. 2

И

Иванов С.Д. 3
Иванова С.А. 3, 4
Ивашкина А.А. 4
Ивкин А.А. 3
Иккерт О.П. 4
Ильвес А.Г. 4
Иптышев А.М. 4
Исаев П.Ю. 1, 2

К

Казаков С.Д. 4
Казимирский А.Н. 1
Кайлева Н.А. 4
Калачева Т.П. 3
Калинникова Ю.Г. 3
Калиновская Н.Ю. 3
Кальфа М.А. 1
Каннина Т.Э. 4
Капилович Л.В. 3
Караулов А.С. 1
Карауш И.С. 4
Карданахшвили З.Б. 3
Карзилов А.И. 3
Карпова М.Р. 4
Карташов М.Ю. 2
Катаева Г.В. 4
Катаева Н.Г. 2, 4
Кжышковская Ю.Г. 1
Кириллова Н.А. 2
Кироненко Т.А. 3
Киселев А.С. 4
Киселева Е.В. 4
Климов А.В. 2
Климов В.В. 1, 2
Кобякова О.С. 2
Ковалев И.В. 2
Ковальжина Л.С. 1

Ковширина Ю.В. 3
Кожеников В.С. 1
Козлов В.А. 1, 2
Козлова С.М. 2
Козырицкая Д.В. 4
Колобовникова Ю.В. 1
Колосов В.П. 3
Колупаева Е.С. 4
Комкова Т.Б. 3
Кондратьева Е.И. 3
Коненков В.И. 1
Кононова Н.В. 3
Коняхина Ю.В. 1
Кордатов П.Н. 2
Корнелюк Р.А. 3
Корнетов А.Н. 2, 3, 4
Корнетова Е.Г. 2, 3, 4
Корнилова А.А. 4
Королева Е.С. 2, 4
Королевская Л.Б. 1
Кофиади И.А. 1
Кошель А.П. 1
Кошкарлова Н.С. 1
Кравченко А.П. 2
Краева Л.С. 4
Крамарь Т.В. 1
Крандычева В.В. 2
Краснов В.С. 4
Красногорова Н.В. 1
Кривоколыско С.Г. 3
Кривоногова Т.С. 3
Кривошеина О.И. 2, 3
Кривошеина Е.И. 2
Кривошецов С.В. 3
Круглов А.А. 1
Крупицкий Е.М. 4
Кубарь Н.В. 4
Кубышкин А.В. 1
Кузнецов А.И. 2
Кузнецова Н.М. 4
Кузнецова П.И. 4
Кузьмина А.В. 4
Кузьмина А.В. 4
Кукулина Е.М. 4
Кулеш А.А. 4
Куликов Е.С. 2
Кунцевич А.К. 4
Куприянова И.Е. 4
Курочкина Ю.Д. 1
Кутяков В.А. 2
Кучменко Д.Н. 4

Л

Ларионова И.В. 1
Ларькина М.С. 3
Латыпова А.В. 2
Лахман О.А. 4
Лебедева А.М. 1
Лебедева У.В. 4
Левко А.Н. 2
Левченко Е.А. 3
Левчук Л.А. 4
Леонова М.И. 1
Леплина О.Ю. 1
Лещанкина Н.Ю. 2
Лещева А.А. 2
Литвинова Л.С. 1
Литвинчук Е.А. 4
Лобачева О.А. 3

Локтев В.Б. 2
 Лошкова Е.В. 3

М

Магомедов М.А. 1
 Макарова О.Б. 1
 Макарова С.Г. 3
 Малахова С.В. 2
 Мангалова Е.С. 3
 Маркова Е.В. 2
 Мартынова Г.П. 2
 Матвеева В.Г. 1, 3
 Медведев М.А. 2
 Медведева А.А. 3
 Меднова И.А. 4
 Мерзликин Н.В. 3
 Меско П.Е. 3
 Микрюкова Т.П. 2
 Милованова К.Г. 3
 Милухина И.В. 4
 Миронова Ю.С. 4
 Мирошниченко Л.А. 2
 Митриченко Д.В. 2
 Михалев Е.В. 3
 Мишустина Е.А. 3
 Моренкова А.Ю. 1
 Москвитина Н.С. 2
 Мурашко А.А. 4
 Мурзина Е.Г. 2
 Мурик С.Э. 2
 Мустафина С.В. 4
 Муштоватова Л.С. 3
 Мышкина Н.А. 2
 Мясоедова Е.И. 3

Н

Навасардян В.Г. 3
 Намаканова О.А. 1
 Насырова Р.Ф. 4
 Недоспасов С.А. 1
 Незнанов Н.Г. 4
 Некраса И.А. 3
 Непомнящих В.М. 1
 Нестеров Е.А. 3
 Никитина М.А. 4
 Николаева О.О. 2
 Никонова А.А. 1
 Новик Г.А. 3
 Новиков В.В. 1
 Новиков Д.В. 1
 Новицкий В.В. 1
 Нороева Т.А. 3
 Носарев А.В. 2
 Носенко М.А. 1

О

Обухова О.О. 1
 Овсепян Н.А. 3
 Огородова Л.М. 3
 Олейник Е.А. 1
 Оловянная Р.Я. 2
 Орлов Н.Б. 1
 Орлов С.Н. 2
 Останин А.А. 1
 Отт В.А. 2

П

Пальчикова Е.И. 4
 Панкрушева Т.А. 2, 3
 Параева О.С. 3
 Парфенова А.С. 4
 Пасман Н.М. 2

Патышева М.Р. 1
 Перельман Ю.М. 3
 Петкау В.В. 3
 Петров В.А. 3, 4
 Петрова В.Б. 4
 Петрова Е.Б. 2
 Петрова И.В. 2
 Пирогов А.Б. 3
 Пичугин В.Ф. 2
 Плотников Д.М. 4
 Подрезова Е.В. 3
 Полетика В.С. 1
 Полозова Э.И. 2
 Полякова Т.Ю. 2
 Понасенко А.В. 3
 Порохова Е.Д. 3
 Порядин Г.В. 1
 Постников П.С. 2
 Прахова А.Н. 4
 Приходько А.Г. 3
 Прокофьев А.Б. 2
 Просолов А.Б. 2
 Пряхин А.С. 1
 Пугаченко Н.В. 4

Р

Радивилко А.С. 1, 3
 Решетов Я.Е. 3
 Рида О. 4
 Розенфельд И.И. 3
 Розин А.И. 4
 Романенко В.Н. 2
 Романова Е.В. 1, 3
 Романова М.И. 1
 Рощина О.В. 4
 Рубаник К.С. 4
 Рукша Т.Г. 3
 Русских А.Н. 2
 Рыбакова К.В. 4
 Рыдченко В.С. 2
 Рыжакова Н.А. 3
 Рыжикова К.А. 4
 Рымар О.Д. 4

С

Савинцева Ж.И. 4
 Савкин И.В. 2
 Сазонов А.Э. 4
 Сайдакова Е.В. 1
 Салахов Р.Р. 3
 Салмаси Ж.М. 1
 Салмина А.Б. 2
 Сало В.Н. 3
 Салтыкова И.В. 3, 4
 Самойленко Ж.А. 2
 Саркисян Н.Г. 3
 Саруева А.П. 3
 Сахно Л.В. 1
 Светлик М.В. 2, 4
 Свиридова В.С. 1, 2
 Свитич О.А. 1
 Селиванова И.А. 3
 Семененко А.В. 4
 Семенова Н.В. 4
 Семке А.В. 2, 3, 4
 Сёмкина А.А. 2
 Сергеева Е.Ю. 3
 Сергеева О.Н. 3
 Серебров В.Ю. 4
 Сизиков А.Э. 1
 Симанина Е.В. 2
 Симбирцев А.С. 1
 Синишкин И.Г. 3

Ситникова А.В. 1
 Скороходова М.Г. 3
 Скрыбин В.Ю. 4
 Скуридин В.С. 3
 Слепченко Г.Б. 2
 Слизовский Г.В. 3
 Слонимская Е.М. 1
 Смаглий А.В. 2
 Соколова Т.С. 3
 Сорокин А.С. 4
 Спирин Н.Н. 4
 Спирина Н.Н. 4
 Ставрова Л.А. 2
 Старикова Э.А. 1
 Стахеева М.Н. 1
 Степанов А.С. 4
 Степанов С.С. 4
 Степанченко А.П. 3
 Страшников Н.С. 2
 Строев А.В. 3
 Струин Н.А. 3
 Суковатых Б.С. 2, 3
 Сулутьян А.Э. 1
 Суплотова Л.А. 1
 Сусин Д.С. 4
 Суханова Г.А. 2
 Суходоло И.В. 3
 Счастный Е.Д. 4
 Сычьев Д.А. 4

Т

Табакеев Н.А. 2
 Тагирова Е.А. 3
 Танашия М.М. 4
 Тарабановская Н.А. 1
 Таранов А.А. 2
 Тарасова А.М. 4
 Терентьева А.А. 3
 Терехов Р.П. 3
 Терновой В.А. 2
 Тетенева А.В. 3
 Тигунцев В.В. 3
 Титова М.А. 4
 Тихонова М.А. 1
 Тодосенко Н.М. 1
 Толмачев И.В. 2, 4
 Тотолян Н.А. 4
 Тохидпур А. 2
 Трунов А.Н. 1
 Тузанкина И.А. 3
 Тыринова Т.В. 1
 Тюменцева Н.В. 1
 Тютеева Е.Ю. 3
 Тюфилин Д.С. 2

У

Удуг Е.В. 2
 Украинцев И.И. 4
 Ульянич А.А. 2
 Уразова О.И. 1
 Усольцева А.А. 4
 Уфимцева М.А. 3

Ф

Федорова М.В. 2
 Федорова О.С. 3
 Федотова М.М. 3
 Фефелова Ю.А. 3
 Филиппова Е.О. 2
 Фиолентенко Т.Г. 1
 Фомина С.Г. 1
 Фрейдлин И.С. 1

Фролов К.А. 3

Х

Хаитов М.Р. 1
 Хаитов Р.М. 1
 Халева Е.Г. 3
 Ханова М.Ю. 1
 Хардинова С.А. 3
 Харин С.Н. 2
 Хлусов И.А. 2
 Хлусов И.А. 3
 Хоменко Ю.Г. 4
 Хонина Н.А. 2
 Храмцова Ю.С. 1

Ц

Цветкова А.С. 2
 Цепкина А.В. 3
 Пура В.А. 1
 Цускман И.Г. 4
 Цхай В.Ф. 3

Ч

Чебан С.В. 2
 Чекмарева М.С. 2, 3
 Черданцев Д.В. 3
 Чердынцева Н.В. 1
 Черешнев В.А. 1
 Чернов В.И. 3
 Черногорюк Г.Э. 3
 Черных В.В. 1, 2
 Чибалин А.В. 3
 Чубарова О.В. 3
 Чумакова С.П. 1
 Чумасова О.А. 1
 Чурина Е.Г. 1

Ш

Шабиха А.Д. 2
 Шаркеев Ю.П. 2
 Шаруха Г.В. 1
 Шевченко О.И. 4
 Швейрев Д.В. 1
 Шемякина Т.А. 3
 Шестаков В.В. 4
 Шибалков И.П. 2
 Шигеев С.В. 3
 Шишицын В.В. 4
 Шипулин В.М. 1
 Ширинский В.С. 3
 Ширинский И.В. 3
 Шишкин С.В. 4
 Шмагель К.В. 1
 Шмагель Н.Г. 1
 Шмуклер А.Б. 4
 Шнайдер М.А. 3
 Шнайдер Н.А. 4
 Шубина А.С. 3
 Шукевич Д.А. 1, 3
 Шутина Н.А. 3

Ю

Юрова К.А. 1
 Юсифзаде А.Э.К. 4
 Юсубов М.С. 2, 3
 Юшков Б.Г. 1

Я

Янкина Г.Н. 3
 Янкович К.И. 1
 Яновская Е.А. 3