

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

№ 5 (56)

ОКтябрь, 2018

## В НОМЕРЕ

- ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И ОБЩЕСТВЕННОЕ  
ЗДОРОВЬЕ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ПСИХИАТРИЯ
- ФАРМАЦИЯ
- ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ  
ТЕМАМ



№ 5 (56) октябрь, 2018

Журнал «Медицинский альманах»  
издается с 2007 года.

Издание зарегистрировано Федеральной  
службой по надзору за соблюдением  
законодательства в сфере массовых коммуни-  
каций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС 77-49620  
от 27 апреля 2012 года.

#### УЧРЕДИТЕЛИ



Федеральный научный центр  
специализированной медицинской помощи  
детям



ФГБОУ ВО  
«Приволжский  
исследовательский  
медицинский университет»  
Минздрава России

ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

ISSN печатной версии: 1997-7689  
ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ  
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
- Рукописи не возвращаются.
- Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.
- При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
- Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы.
- За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией	Лариса Запорожская
Коммерческий директор	Валерия Шишлова
Ответственный секретарь	Елена Мутовкина
Оформление, верстка	Мargarита Ламовская
Корректор	Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык	Юлия Назаркина

Адрес редакции: 603022  
Нижний Новгород,  
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.  
Тел.: (831) 411-19-83(85).  
E-mail: [medalmanac@medalmanac.ru](mailto:medalmanac@medalmanac.ru)

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»  
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5  
Тел.: (831) 282-16-62  
Тираж 3000 экз.  
Шесть номеров в год.

Цена свободная.  
© Медицинский альманах, 2018



9 771997 768525

16+



Рецензируемый медицинский  
научно-практический журнал

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ



[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР (СОРЕДАКТОРЫ):

Карякин Николай Николаевич – доктор медицинских наук, ректор ПИМУ

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук,  
профессор кафедры эпидемиологии ПИМУ, член-корреспондент РАН

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный  
деятель науки РФ, советник ректора ПИМУ

##### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук,  
профессор кафедры общей хирургии им. А. И. Кожевникова ПИМУ

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика ПИМУ, директор  
гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа  
при ГБУЗ «НОКБ им. Н. А. Семашко»

Антипенко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, кафедра неврологии,  
психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ

Атдугев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры хирургических болезней ПИМУ, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ПИМУ

Гамзаев Алишир Баги оглы – доктор медицинских наук, профессор кафедры  
госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва ПИМУ

Клеменова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, проректор  
по научной работе ПИМУ

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины,  
заместитель директора по науке НИИ профилактической медицины ПИМУ

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук,  
профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической  
технологии ПИМУ, член-корреспондент РАЕН

Паршиков Владимир Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва ПИМУ

Пичугин Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий  
кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ПИМУ

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой профилактической медицины ФДПО ПИМУ

Солонина Анна Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор,  
заведующая кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ

Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой онкологии ФДПО ПИМУ

Халеская Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ПИМУ

Чекалова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО ПИМУ



№ 5 (56) oktober, 2018

The journal Medical almanac is published since 2007.

Periodical is registered by Federal Service of supervision of law's observance in sphere of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media  
ПМ № ФС 77-49620  
From the 27<sup>th</sup> of April 2012.

FOUNDER



Federal State Educational  
Institution of Higher Education  
Privolzhsky Research Medical  
University of the Russian  
Ministry of Health



Limited company  
«The REMEDIUM GROUP»

ISSN of printed edition: 1997-7689  
online ISSN: 2499-9954

*Author's articles do not obligatory reflect editorial viewpoint. Manuscripts are not returned. Any reproduction of published materials is not allowed without editorial written consent. While reprinting reference to journal is obligatory.*

*Marked with the sign «R» materials are published as advertisements. The editorial staff is not responsible for contents of advertisements materials.*

EDITOR of PUBLICATION Limited company  
«Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff	Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager	Valeria Shishlova
Executive secretary	Elena Mutovkina
Design, making-up	Margarita Lamovskaya
Proof-reader	Tatiana Andreeva
Translation into English	Julia Nazarkina

Editorial Office:  
603022 Nizhny Novgorod,  
Pushkina-str., 20, office 4.  
Tel.: (831) 411-19-83(85).  
E-mail: [medalmanac@medalmanac.ru](mailto:medalmanac@medalmanac.ru)

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2018



Reviewed scientific-practical  
medical journal

**MEDICAL  
ALMANAC**



[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

**EDITOR-IN-CHIEF:**

Karyakin Nikolay Nikolaevich – Doctor of Medical Science, rector of PRMU

Shkarin Vyacheslav Vasil'evich – Doctor of Medical Science,  
Professor of Epidemiology Department of PRMU, Corresponding Member of RAS

**THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD**

**CHAIRMAN**

Shakhov Boris Evgenievich –  
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF,  
Adviser to the Rector of PRMU

**SCIENTIFIC EDITORS**

Abelevich Alexandr Isakovich – Doctor of Medical Science, Professor of A. I. Kozhevnikov  
General Surgery Department of PRMU

Alexeeva Olga Polikarpovna – Doctor of Medical Science, Professor of V. G. Vogralik  
Hospital Therapy Department of PRMU, Supervisor of Gastroenterological Center

Antipenko Elena Albertovna – Doctor of Medical Science, Neurology, Psychiatry  
and Narcology DFAVE of PRMU

Atduev Vagif Ahmedovich – Doctor of Medical Science, Professor of Surgical Diseases  
Department of PRMU, Head Specialist of Urology of POMC

Borovkova Ludmila Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Obstetrics  
and Gynaecology Department PRMU

Gamzaev Alishir Bagi ogly – Doctor of Medical Science, Professor of B. A. Korolev Hospital  
Surgery Department of PRMU

Klemenova Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Science, Vice Rector for Research  
of PRMU

Khaletskeya Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital  
Paediatrics Department PRMU

Kovalishena Olga Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Epidemiology, Microbiology and Evidence Based Medicine Department,  
Deputy Director of Science of SRI of Prophylactic Medicine of PRMU

Kononova Svetlana Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor  
of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology  
Department of PRMU, Corresponding Member of RANS

Parshikov Vladimir Vyacheslavovich – Doctor of Medical Science, Professor  
of B. A. Korolev Hospital Surgery Department of PRMU

Pichugin Vladimir Viktorovich – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Anaesthesiology, Resuscitation and Emergency Care Department  
of PRMU

Pozdnyakova Marina Alexandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Preventive Medicine DFAVE of PRMU

Solonina Anna Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor,  
Head of Management and Economics of Pharmacy Department of Perm State  
Pharmaceutical Academy

Strongin Leonid Grigorievich – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Endocrinology and Internal Diseases Department of PRMU

Terentiev Igor Georgievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Oncology  
DFAVE of Specialists of PRMU

Chekalova Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,  
Head of Pediatrics and Neonatology DFAVE of PRMU

### Уважаемые коллеги и читатели журнала!

Представляем Вам журнал «Медицинский альманах», клинические рубрики которого приурочены ко **Второму Съезду неврологов и психиатров средневолжского научно-образовательного медицинского кластера, посвященному 25-летию кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО Приволжского исследовательского медицинского университета**. Уникальность данного номера в том, что в нем представлены результаты научных исследований, описания клинических случаев и обзоры экспертов научных школ из 18 регионов России в области неврологии и психиатрии. Многообразие тем публикаций отражает сотрудничество ученых и практических врачей, неврологов и психиатров, тем самым позволяя медицинским специалистам обновить знания в своей и в смежных областях медицины, придавая импульс к последующим совместным исследованиям.

В рубрике «Психиатрия» текущего номера поднимаются вопросы фундаментальной и прикладной психиатрии, возрастной, социальной психиатрии, психосоматических отношений и психофармакологии. Так, важные аспекты биологической психиатрии представлены в статье Е. А. Воробьевой с соавторами «Перспективные направления исследований персонализированной коррекции биохимических нарушений при шизофрении», в которой рассматривается прогностическая ценность параметров – активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов митохондриального (глутаматного и энергетического) и глутатионового метаболизма – для индивидуальной предикции эффективности антипсихотической терапии.



Не теряют актуальности исследования, затрагивающие психические нарушения в пожилом возрасте. В статье «Когнитивные нарушения у пациентов с психозами позднего возраста: психометрический и клиничко-психопатологический анализ» М. А. Савина с соавторами приходят к выводу, что в большинстве случаев нейрокогнитивные расстройства могут быть связаны с несколькими повреждающими факторами, что является одной из причин гетерогенности синдромов когнитивного снижения у пациентов с поздними психозами.

Вопросы детской психиатрии становятся все более актуальными в последние годы, в том числе из-за значительного роста расстройств аутистического спектра. В статье Ж. В. Альбицкой представлены антенатальные и перинатальные предикторы развития психических расстройств у детей, ведущих к инвалидизации.

Учитывая, что онкология является приоритетным направлением современной медицины, большой интерес представляет статья С. В. Стражева с соавторами «Психосоматическое здоровье пациентов с онкологической патологией». В материале с позиций биопсихосоциального подхода обсуждаются вопросы психического здоровья больных с онкологической патологией. Излагаются взгляды авторов на соотношение патогенных факторов, влияющих на психическое здоровье пациентов с онкологической патологией на различных этапах оказания им медицинской помощи.

Необходимо отметить, что все материалы, представленные в разделе «Психиатрия», являются отражением самостоятельной научной и практической работы авторов, что во многом определяет их интерес для читателей.

Выражаю искреннюю благодарность всем авторам публикаций. Желаю плодотворной работы, новых идей и начинаний!

*Заведующая кафедрой психиатрии и медицинской психологии ПИМУ д. м. н., профессор  
Л. Н. Касимова*



Историческая статья основателя кафедры профессора Александра Васильевича Густова отражены этапы развития восстановительной неврологии как основного научного направления её деятельности открывает рубрику «Неврология».

Традиционно внимание исследователей привлекают проблемы цереброваскулярной патологии. Авторами рассматриваются как фундаментальные вопросы этиологии и патогенеза острой и хронической ишемии головного мозга (С. В. Цепилов, О. Н. Воскресенска), так и практические аспекты восстановления после сосудистой катастрофы (Т. Н. Семенова, С. Я. Калинина, М. М. Одинак). Крайне актуальными представляются работы, посвященные особенностям цереброваскулярной патологии, ассоциированной с соматическими заболеваниями (А. А. Никитина, П. Р. Камчатнов, Т. Г. Колдова, А. И. Ермолаева, Л. А. Щепанкевич).

Современные методы диагностики и лечения в неврологии и нейрохирургии нашли отражение в статьях авторов из Нижнего Новгорода, Саратова, Перми. В разделе «Инновации в неврологии» представлены разработки оригинальных методик для диагностики когнитивных нарушений (В. Н. Григорьева), определения реабилитационного прогноза (А. Г. Полякова), лабораторных маркеров течения рассеянного склероза (Н. В. Сурсякова), менингитом (А. С. Куракина) и эпилепсии (Л. М. Газарян), а также исследование опыта применения транскраниальной магнитной стимуляции (О. А. Брагина), метода треморографии в неврологии (Е. А. Александрова), новых медикаментозных методов коррекции при неврологических заболеваниях (А. Я. Дыханов).

Безусловно, интерес практических врачей вызовет и раздел «Клинический опыт», где представлены сообщения о методах лечебных блокад (А. И. Нестеров), клинические наблюдения диагностически сложных случаев (Б. Н. Бейн, Е. С. Шишкина), описан опыт терапии вегетативной дисфункции (Е. А. Александрова) и посттравматических когнитивных расстройств (И. А. Назмеев). В статьях В. А. Суворовой и О. В. Хегай поднимаются проблемы немоторных проявлений экстрапирамидных расстройств.

Актуальные вопросы нейрохирургии обсуждаются в работах А. О. Трофимова, А. А. Олейника, Д. К. Лобастова, А. В. Зорковой.

Редакция журнала благодарит всех авторов, чей труд позволил сформировать столь разнообразный по тематике и интересный в практическом и научном аспектах выпуск журнала, и наших читателей за искренний профессиональный интерес и активное участие!

*Заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ д. м. н.  
Е. А. Антипенко*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Баранов Александр Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

**Беленков Юрий Никитич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Брико Николай Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Гафуров Бахтияр Гафурович** – доктор медицинских наук, профессор, академик Евразийской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

**Денисов Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Ишмухаметов Айдар Айратович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Канцевой Сергей Вениаминович** – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

**Котельников Геннадий Петрович** – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

**Лебединский Константин Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург)

**Мариевский Виктор Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

**Оганов Рафаэль Гегамович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

**Присакарь Виорел Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемишану (Кишинёв)

**Сергиенко Валерий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

**Щабров Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург)



[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)

Журнал входит в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Все статьи журнала размещаются в открытом доступе pdf-формата в Научной электронной библиотеке <http://elibrary.ru/> система РИНЦ и в Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» <https://cyberleninka.ru/>.

Материалы журнала индексируются в поисковых системах:

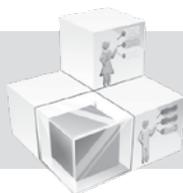
- **Системе РИНЦ: SCIENCE INDEX 1,706** десятилетний индекс Хирша **12** пятилетний импакт-фактор **0,40**.
- **Google Scholar** (Академия Google): h5-индекс и h5-медиана равны **7** (<https://scholar.google.com/citations/>).
- **Index Copernicus Value (ICV)** – равен **64,35** (<http://journals.indexcopernicus.com/>).

Публикациям журнала присваивается уникальный буквенно-цифровой идентификатор публикации в глобальном пространстве Интернет **код DOI** (Digital Object Identifier) международным регистрационным агентством **Crossref** (<http://crossref.org/>).

При присвоении статье кода DOI ее аннотация и ключевые слова на английском языке отправляются в общедоступную базу данных [www.doi.org](http://www.doi.org), затем индексируются поисковыми системами, обеспечивая доступность для поиска по ключевым словам учеными всего мира и повышая вероятность цитирования.



**Организация здравоохранения  
и общественное здоровье**



**Healthcare organization  
and public health**

Код специальности ВАК: 14.02.03

**В. М. Леванов, Е. А. Перевезенцев, Л. Ю. Гарин**  
Управление медицинской организацией на основе  
системы ключевых показателей эффективности. .... 12

**V. M. Levanov, E. A. Perevezentsev, L. Yu. Garin**  
Medical institution management based  
on the key performance indicators. .... 12

Код специальности ВАК: 14.02.03; 14.02.05

**Д. В. Карась, Я. В. Данильченко, Д. В. Крючков,  
Е. А. Морозова, Г. В. Артамонова**  
Система менеджмента качества и мотивация персонала ..... 17

**D. V. Karas, Ya. V. Danilchenko, D. V. Kryuchkov,  
E. A. Morozova, G. V. Artamonova**  
Quality management system and staff motivation. .... 17

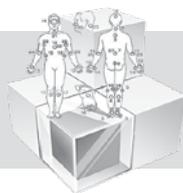
Код специальности ВАК: 14.02.04; 19.00.07; 13.00.08

**М. В. Дюютова, Н. В. Самсонова, Ю. М. Баранова**  
Профилактика конфликтов в профессиональной  
деятельности врачей поликлиники в представлении  
студентов медицинского университета. .... 21

**M. V. Doyutova, N. V. Samsonova, Yu. M. Baranova**  
Conflict prevention in the work  
of polyclinic doctors in the minds  
of medical students. .... 21

**МАТЕРИАЛЫ II Съезда неврологов и психиатров средневолжского  
научно-образовательного медицинского кластера ПФО  
«Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии»**

**Неврология / Neurology**



*Научный руководитель рубрики –  
д. м. н. Е. А. Антипенко*

Код специальности ВАК: 07.00.10

**В. Д. Трошин, О. О. Салтыкова**  
Александр Иосифович Писнячевский – основатель  
кафедры нервных и душевных болезней. .... 25

**V. D. Troshin, O. O. Saltykova**  
Aleksandr Iosifovich Pisyachevsky – the founder  
of Nervous and Mental Diseases Department. .... 25

**I. Цереброваскулярная патология**

**I. Cerebrovascular pathology**

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. А. Никитина, А. Е. Хрулёв**  
Цереброваскулярные расстройства  
додиализного периода хронической  
болезни почек и механизмы их развития. .... 28

**A. A. Nikitina, A. E. Khrulyev**  
Cerebrovascular disorders of the predialysis  
period of chronic kidney disease  
and development mechanisms. .... 28

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Т. Н. Семенова, В. Н. Григорьева**  
Нарушение функции руки у больных  
с острым лакунарным инсультом. .... 33

**T. N. Semenova, V. N. Grigorieva**  
Impaired hand function in patients  
with acute lacunar stroke. .... 33

Код специальности ВАК: 14.01.11

**С. В. Цепилов, Ю. В. Каракулова, И. В. Кондратюк**  
Корреляции нейротрофинов крови с факторами  
сосудистого риска у пациентов с хронической  
цереброваскулярной недостаточностью. .... 37

**S. V. Tsepilov, Yu. V. Karakulova, I. V. Kondratyuk**  
Correlations of blood neurotrophins  
with vascular risk factors in patients  
with chronic cerebrovascular insufficiency. .... 37

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.03.10

**О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова,  
Ю. С. Тарасова, Н. Е. Терёшкина**  
Биомаркеры эндотелиальной дисфункции  
при хронической ишемии головного мозга ..... 41

**М. М. Одинак, И. А. Вознюк, М. А. Пирадов,  
С. А. Румянцева, А. Н. Кузнецов, С. Н. Янишевский,  
С. Ю. Голохвастов, Н. В. Цыган**  
Многоцентровое (пилотное) исследование  
эффективности глатилина  
при остром ишемическом инсульте ..... 43

**П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов**  
Больной с хронической цереброваскулярной  
патологией на амбулаторном приеме ..... 46

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Т. Г. Колдова, Г. А. Баранова,  
О. С. Вербишкая, Е. В. Петрова**  
Особенности когнитивных расстройств  
у больных с хронической ишемией мозга  
на фоне эндокринной и сосудистой патологии ..... 47

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. И. Ермолаева**  
Особенности клинических проявлений  
кардиоэмболического инсульта у больных  
сахарным диабетом II типа ..... 51

**Л. А. Шепанкевич, Ю. А. Николаев,  
Н. А. Долгова**  
Оптимизация липидснижающей терапии  
у пациентов с ишемическим инсультом  
и сахарным диабетом 2-го типа ..... 54

Код специальности ВАК: 14.01.11

**С. Я. Калинина, В. Н. Григорьева,  
М. А. Мякишева**  
Диагностика сенсомоторной дезинтеграции  
у перенесших инсульт больных  
с парезом руки и апраксией ..... 56

## II. Инновации в неврологии

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. В. Густов**  
Этапы развития восстановительной неврологии.  
К 25-летию кафедры неврологии, психиатрии  
и наркологии ФДПО Приволжского  
исследовательского медицинского университета ..... 61

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. С. Куракина, Н. А. Шелчкова,  
И. В. Мухина, В. Н. Григорьева**  
Содержание нейронспецифической енолазы  
в плазме крови у пациентов с менигиомами ..... 64

**O. N. Voskresenskaya, N. B. Zakharova,  
Yu. S. Tarasova, N. E. Teryeshkina**  
Biomarkers of endothelial dysfunction  
in chronic cerebral ischemia ..... 41

**M. M. Odinak, I. A. Voznyuk, M. A. Piradov,  
S. A. Rumyantseva, A. N. Kuznetsov, S. N. Yanishevsky,  
S. Yu. Golokhvastov, N. V. Tsygan**  
Multicenter (pilot) study  
of gliatilin effectiveness  
for acute ischemic stroke treatment ..... 43

**P. R. Kamchatnov, A. V. Chugunov**  
Treatment of patients with chronic cerebrovascular  
disease on an outpatient basis ..... 46

**T. G. Koldova, G. A. Baranova,  
O. S. Verbitskaya, E. V. Petrova**  
Features of cognitive disorders in patients  
with chronic cerebral ischemia on the background  
of endocrine and vascular pathology ..... 47

**A. I. Ermolaeva**  
Features of clinical manifestations  
of cardioembolic stroke in patients  
with type II diabetes mellitus ..... 51

**L. A. Schepankevich, Yu. A. Nikolaev,  
N. A. Dolgova**  
Lipid-lowering therapy improvement  
for patients with ischemic stroke  
and type 2 diabetes mellitus ..... 54

**S. Ya. Kalinina, V. N. Grigorieva,  
M. A. Myakisheva**  
Diagnosing sensory-motor  
disintegration in stroke patients  
with hand paresis and apraxia ..... 56

## II. Innovations in neurology

**A. V. Gustov**  
Restorative neurology development stages. Dedicated  
to the 25<sup>th</sup> anniversary of Neurology, Psychiatry  
and Narcology Department of Additional Professional  
Education Faculty of Privolzhsky Research Medical University ... 61

**A. S. Kurakina, N. A. Schelchкова,  
I. V. Mukhina, V. N. Grigorieva**  
Neuron-specific enolase content in blood plasma  
of patients with meningiomas ..... 64

Код специальности ВАК: 03.03.01

**О. А. Брагина, О. В. Семьячкина-Глушковская,  
А. О. Трофимов, Д. Е. Брагин**  
О механизмах модуляции мозгового кровотока  
при транскраниальной электрической стимуляции ..... 68

**O. A. Bragina, O. V. Semyachkina-Glushkovskaya,  
A. O. Trofimov, D. E. Bragin**  
On the mechanisms of modulation of cerebral blood  
flow during transcranial electrical stimulation ..... 68

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Е. А. Александрова, И. В. Бородачева,  
К. М. Беляков, А. В. Густов,  
Е. В. Паршина, А. Г. Сулов**  
Возможности акселерометрической треморографии  
для контроля эффективности терапии вегетативно-  
сосудистой дистонии ..... 72

**E. A. Aleksandrova, I. V. Borodacheva,  
K. M. Belyakov, A. V. Gustov,  
E. V. Parshina, A. G. Suslov**  
Accelerometric tremorography opportunities  
for monitoring vegetative-vascular dystonia  
therapy effectiveness ..... 72

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Л. М. Газарян, Н. В. Селянина, Д. Ю. Соснин**  
Роль нейрегулина-1 в диагностике  
посттравматической эпилепсии ..... 77

**L. M. Gazaryan, N. V. Selyanina, D. Yu. Sosnin**  
The role of neuregulin-1 for diagnosing  
post-traumatic epilepsy ..... 77

Код специальности ВАК: 14.01.11

**В. Н. Григорьева, Г. В. Тихомиров**  
Методика диагностики нарушений запоминания  
и гнозиса недавно увиденных ориентиров на местности. .... 80

**V. N. Grigorieva, G. V. Tikhomirov**  
Methods for diagnosing memory impairment  
and gnosis disorders of recently seen landmarks ..... 80

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. Г. Полякова**  
Реабилитационный прогноз на базе интегративной  
оценки адаптационного потенциала больного  
с ограниченными возможностями ..... 84

**A. G. Polyakova**  
Rehabilitation prognosis based on the integrative  
assessment of the adaptive capacity  
of disabled patients ..... 84

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.03.09

**Н. В. Сурсякова, Т. В. Байдина,  
Е. М. Куклина, Т. Н. Трушников**  
Влияние В-клеточного активирующего фактора  
и хемокина 13 на клиническое и функциональное  
состояние пациентов с рассеянным склерозом ..... 88

**N. V. Sursyakova, T. V. Baidina,  
E. M. Kuklina, T. N. Trushnikova**  
Effect of B-cell activating factor and chemokine  
13 on the clinical and functional status  
of patients with multiple sclerosis ..... 88

**А. Я. Дыханов, Ф. А. Хабиров, Г. М. Ахмедова,  
Е. В. Гранатов, Э. Ф. Рахматуллина,  
Т. И. Хайбуллин, М. А. Якупов**  
Комплексная оценка эффективности  
биоаналогов интерферона бета в лечении  
пациентов с рассеянным склерозом ..... 90

**A. Ya. Dykhanov, F. A. Khabirov, G. M. Akhmedova,  
E. V. Granatov, E. F. Rakhmatullina,  
T. I. Khaibullin, M. A. Yakupov**  
Comprehensive assessment of the effectiveness  
of interferon beta biosimilars in the treatment of patients  
with multiple sclerosis ..... 90

### III. Клинический опыт. Практическая неврология

### III. Clinical experience. Practical neurology

Код специальности ВАК: 14.01.11

**А. И. Нестеров, Е. Л. Соков, Л. Е. Корнилова,  
А. П. Жарков, П. Е. Соков**  
История развития метода лечебных  
блокад в России ..... 92

**A. I. Nesterov, E. L. Sokov, L. E. Kornilova,  
A. P. Zharkov, P. E. Sokov**  
The history of medical blockade  
method development in Russia ..... 92

Код специальности ВАК: 14.01.11

**В. Н. Бейн, К. В. Якушев**  
Динамика клинических и МРТ-проявлений синдрома  
Толоса–Ханта (анализ клинического наблюдения) ..... 97

**V. N. Bein, K. V. Yakushev**  
Dynamics of clinical and MRI manifestations  
of Tolosa–Hunt syndrome (analysis of clinical observation) ..... 97

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Е. А. Александрова, А. В. Густов, И. В. Бородачева,  
Е. В. Паршина, К. М. Беляков, А. Г. Суслов**  
Эффективность этифоксина  
при вегетативно-сосудистой дистонии.....102

**E. A. Aleksandrova, A. V. Gustov, I. V. Borodacheva,  
E. V. Parshina, K. M. Belyakov, A. G. Suslov**  
Etifoxine effectiveness for the treatment  
of vegetative-vascular dystonia.....102

Код специальности ВАК: 14.01.11

**И. А. Назмеев, М. В. Шпагин, М. В. Колесников**  
К вопросу о нейропротективной терапии  
когнитивных посттравматических расстройств .....108

**I. A. Nazmееv, M. V. Shpagin, M. V. Kolesnikov**  
On the issue of neuroprotective therapy  
of cognitive post-traumatic disorders .....108

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Е. С. Шишкина, Т. В. Байдина,  
Е. С. Фокина, Н. В. Минаева**  
Соматические и автономные neuropatii  
при онкогематологических заболеваниях.....112

**E. S. Shishkina, T. V. Baidina,  
E. S. Fokina, N. V. Minaeva**  
Somatic and autonomic neuropathy  
at oncohematological diseases.....112

#### IV. Боль и вегетативные расстройства

#### IV. Pain and vegetative disorders

Код специальности ВАК: 14.01.11

**В. А. Суворова, Е. А. Антипенко**  
Немоторные проявления торсионной дистонии.....117

**V. A. Suvorova, E. A. Antipenko**  
Non-motor manifestations of torsion dystonia.....117

Код специальности ВАК: 14.01.11

**О. В. Хегай, Н. В. Селянина**  
Сравнительная характеристика немоторных  
проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин .....120

**O. V. Khagai, N. V. Selyanina**  
Comparative characteristics of non-motor manifestations  
of Parkinson disease in men and women.....120

#### V. Актуальные вопросы нейрохирургии

#### V. Current neurosurgery issues

Код специальности ВАК: 14.01.18; 14.01.20; 14.03.03

**А. О. Трофимов, А. А. Копылов, А. Ю. Абашкин,  
А. Ю. Шелудяков, М. Ю. Юрьев, М. В. Карельский**  
О сопряжении показателей линейного  
и объемного мозгового кровотока  
у пострадавших с черепно-мозговой травмой.....123

**A. O. Trofimov, A. A. Kopylov, A. Yu. Abashkin,  
A. Yu. Sheludyakov, M. Yu. Yuriev, M. V. Karelsky**  
On the conjugation of linear and volumetric  
cerebral blood flow parameters  
in patients with traumatic brain injury .....123

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18

**А. А. Олейник, Е. А. Олейник,  
А. Д. Олейник, Н. Е. Иванова, А. Ю. Иванов**  
Бессимптомная форма клинического течения  
множественных аневризм сосудов головного  
мозга в отдаленном послеоперационном периоде.....127

**A. A. Oleinik, E. A. Oleinik, A. D. Oleinik,  
N. E. Ivanova, A. Yu. Ivanov**  
Asymptomatic form of the clinical  
course of multiple cerebral aneurysms  
in the late postoperative period.....127

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Д. К. Лобастов, С. А. Татаренко**  
Хроническая субдуральная гематома:  
актуальное состояние вопроса .....130

**D. K. Lobastov, S. A. Tatarenko**  
Chronic subdural hematoma:  
current state of the issue.....130

Код специальности ВАК: 14.01.18

**А. В. Зоркова, В. Н. Григорьева, С. Е. Гликин**  
Хирургическое лечение закрытых внутримозговых  
травматических повреждений периферических нервов .....134

**A. V. Zorkova, V. N. Grigorieva, S. E. Glikin**  
Surgical treatment of closed intracranial  
traumatic injuries of peripheral nerves .....134

**Психиатрия / Psychiatry**



*Научный руководитель рубрики –  
д. м. н., профессор Л. Н. Касимова*

Код специальности ВАК: 14.01.06; 03.01.04; 14.03.10

**Е. А. Воробьева, И. С. Бокша, Е. Б. Терешкина,  
О. К. Савушкина, Т. А. Прохорова, М. А. Омельченко,  
А. Н. Помыткин, Д. В. Тихонов, В. Г. Каледа,  
Г. Ш. Бурбаева**  
Поиск биохимических параметров  
для индивидуального прогноза эффективности  
фармакотерапии эндогенных психозов. ....138

**E. A. Vorobieva, I. S. Boksha, E. B. Tereshkina,  
O. K. Savushkina, T. A. Prokhorova, M. A. Omelchenko,  
A. N. Pomytkin, D. V. Tikhonov, V. G. Kaleda,  
G. Sh. Burbaeva**  
Search for biochemical parameters for individual  
prediction of the effectiveness of pharmacotherapy  
of endogenous psychoses .....138

Код специальности ВАК: 14.01.06

**Т. В. Жилыева**  
Перспективные направления исследований  
персонализированной коррекции биохимических  
нарушений при шизофрении .....142

**T. V. Zhilyaeva**  
Promising areas of studying personalized  
correction of biochemical disorders in patients  
with schizophrenia .....142

Код специальности ВАК: 14.01.06; 19.00.04

**М. А. Савина, В. С. Шешенин, Е. Г. Абдуллина**  
Когнитивные нарушения у пациентов с психозами  
позднего возраста: психометрический и клинико-  
психопатологический анализ .....147

**M. A. Savina, V. S. Sheshenin, E. G. Abdullina**  
Cognitive impairment in patients  
with late-age psychoses: psychometric  
and clinical-psychopathological analysis .....147

Код специальности ВАК: 14.01.06

**Е. М. Сычугов, Е. В. Дорофеев, Е. Н. Сенина,  
М. С. Самылина, Ю. С. Кравченко, А. И. Митрофанова**  
Выраженность шизотипических проявлений и особенности  
функциональной асимметрии головного мозга .....153

**E. M. Sychugov, E. V. Dorofeev, E. N. Senina,  
M. S. Samylina, Yu. S. Kravchenko, A. I. Mitrofanova**  
Severity of schizotypal manifestations and features  
of the functional asymmetry of the brain .....153

Код специальности ВАК: 14.01.11; 19.00.04

**В. В. Катунцова**  
Биологические предпосылки когнитивных расстройств  
в раннем детском возрасте и методы их выявления .....159

**V. V. Katunova**  
Biological background of cognitive disorders  
in early childhood and methods for their detection .....159

Код специальности ВАК: 14.01.06

**Ж. В. Альбишкая**  
Медико-биологические предикторы  
формирования инвалидирующих психических  
расстройств в детском возрасте .....164

**Zh. V. Albitskaya**  
Medical and biological predictors  
of the formation of disabling mental disorders  
in childhood .....164

Код специальности ВАК: 14.01.06

**В. В. Дворянинова, Л. Н. Касимова**  
Невротические расстройства у родственников детей,  
больных ранним детским аутизмом. ....169

**V. V. Dvoryaninova, L. N. Kasimova**  
Neurotic disorders in relatives of children  
with early childhood autism .....169

Код специальности ВАК: 14.01.06

**Н. В. Семакина, М. В. Злоказова**  
О результатах скрининг-анкетирования  
подростков при проведении профилактических  
психиатрических осмотров для выявления  
пограничных психических расстройств .....174

**N. V. Semakina, M. V. Zlokazova**  
On the results of screening questioning  
adolescents during preventive psychiatric  
examinations to identify borderline  
mental disorders .....174

Код специальности ВАК: 14.01.06

**О. С. Белова, А. Г. Соловьев**  
Региональные особенности оказания помощи детям  
с расстройствами аутистического спектра. ....176

**O. S. Belova, A. G. Soloviev**  
Regional features of care for children  
with autism spectrum disorders .....176

Код специальности ВАК: 14.01.06  
**Ю. В. Катерная, Е. А. Смиренский**  
 Особенности психического здоровья подростков,  
 употреблявших алкоголь .....180

**Yu. V. Katernaya, E. A. Smirensky**  
 Mental health of adolescents  
 consuming alcohol .....180

Код специальности ВАК: 14.01.06  
**Л. Н. Касимова, М. В. Святогор, Е. А. Смиренский**  
 Социально-демографические и клинические факторы  
 риска развития депрессивных расстройств  
 у студентов медицинского вуза .....185

**L. N. Kasimova, M. V. Svyatogor, E. A. Smirensky**  
 Socio-demographic and clinical risk factors  
 for depressive disorders development  
 in medical students .....185

Код специальности ВАК: 14.01.06  
**И. Е. Никитин, Е. Г. Ичитовкина, А. Г. Соловьев**  
 Особенности эмоционального состояния  
 у кандидатов на службу в органы внутренних  
 дел с суицидальными тенденциями .....189

**I. E. Nikitin, E. G. Ichitovkina, A. G. Soloviev**  
 Features of the emotional state of candidates  
 for service in internal affairs bodies  
 with suicidal tendencies .....189

Код специальности ВАК: 14.01.06; 14.01.12  
**С. В. Стражев, А. Ю. Березанцев**  
 Психосоматическое здоровье пациентов  
 с онкологической патологией .....192

**S. V. Strazhev, A. Yu. Berezantsev**  
 Psychosomatic health of patients  
 with oncological pathology .....192

Код специальности ВАК: 14.01.06  
**И. И. Китаева, Е. Е. Горячева**  
 Психопатологический профиль пациентов  
 с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта,  
 обследованных психиатром в условиях амбулаторного  
 приёма и гастроэнтерологического стационара .....197

**I. I. Kitaeva, E. E. Goryacheva**  
 Psychopathological profile of patients  
 with gastrointestinal tract complaints, examined  
 by a psychiatrist in the conditions of outpatient  
 admission and gastroenterological hospital .....197

## Фармация



## Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.03  
**А. В. Фотева, Н. Б. Ростова**  
 Развитие предприятия-производителя  
 лекарственных препаратов в современных условиях:  
 реальность и перспективы .....201

**A. V. Foteeva, N. B. Rostova**  
 Drug manufacturer development  
 in the current conditions:  
 reality and prospects .....201

Код специальности ВАК: 14.04.03  
**Н. Н. Муслимова, Я. В. Грибова, Г. Х. Гарифуллина**  
 Подход к разрешению и предотвращению  
 конфликтов в современной аптеке:  
 качества, необходимые провизору .....207

**N. N. Muslimova, Ya. V. Gribova, G. Kh. Garifullina**  
 Approach to resolving and preventing  
 conflicts in a modern pharmacy:  
 required qualities of a pharmacist .....207

Код специальности ВАК: 14.03.06  
**Е. В. Семелева, И. А. Громова, Д. С. Блинов,  
 М. М. Гераськина, А. В. Новиков,  
 Е. В. Блинова, Л. В. Ванькова**  
 Эффективность некоторых соединений  
 2-аминоэтансульфоновой кислоты при необратимой  
 окклюзии средней мозговой артерии в эксперименте .....211

**E. V. Semeleva, I. A. Gromova, D. S. Blinov,  
 M. M. Geraskina, A. V. Novikov,  
 E. V. Blinova, L. V. Vankova**  
 Effectiveness of some compounds  
 of 2-aminoethanesulfonic acid with irreversible occlusion  
 of the middle cerebral artery in experiment .....211

Код специальности ВАК: 14.04.03  
**И. В. Гаммель, Е. В. Аношкина, С. В. Кононова**  
 Изучение заболеваемости болезнями органов  
 дыхания детского населения Нижегородской области .....214

**I. V. Gammel, E. V. Anoshkina, S. V. Kononova**  
 Study of the incidence of respiratory diseases among  
 the children's population of Nizhny Novgorod region .....214

**Исследования  
по диссертационным темам**



**Studies  
of theses topics**

Код специальности ВАК: 14.01.04

**М. А. Кабалык, В. А. Невзорова**  
Дислипидемия и атеросклероз  
в патогенезе остеоартрита .....220

**M. A. Kabalyk, V. A. Nevzorova**  
Dyslipidemia and atherosclerosis  
in the pathogenesis of osteoarthritis .....220

Код специальности ВАК: 14.01.04

**А. И. Халешкая, А. Н. Кузнецов,  
К. Н. Конторщикова, Д. А. Леонова**  
Сравнительная характеристика состояния перекисного  
окисления липидов и уровня цинка у больных  
с изолированным и сочетанным течением  
хронической обструктивной болезни легких  
и хронической сердечной недостаточности. ....225

**A. I. Khaletskaya, A. N. Kuznetsov,  
K. N. Kontorschikova, D. A. Leonova**  
Comparative characteristics  
of lipid peroxidation and zinc levels  
in patients with isolated and combined  
course of chronic obstructive pulmonary  
disease and chronic heart failure .....225

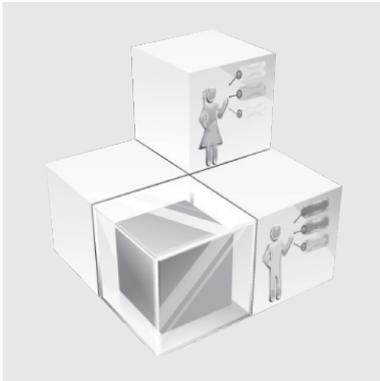
Код специальности ВАК: 03.01.04; 14.01.14

**И. А. Селезнева, Ф. Н. Гильмиярова, Д. А. Доменюк,  
Э. М. Гильмияров, Г. М. Баишева, О. А. Гусякова,  
М. В. Свечникова, О. В. Арчибасова,  
В. И. Кузьмичева**  
Клинико-молекулярные особенности стоматитов  
у пациентов с острыми и хроническими лейкозами .....230

**I. A. Selezneva, F. N. Gilmiyarova, D. A. Domenyuk,  
E. M. Gilmiyarov, G. M. Baisheva, O. A. Gusyakova,  
M. V. Svechnikova, O. V. Archibasova,  
V. I. Kuzmicheva**  
Clinical and molecular features of stomatitis  
in patients with acute and chronic leukemia .....230

**В. Н. Федоров, А. К. Петровский, Н. А. Смирнов,  
Т. Б. Федорова, Э. Е. Кербенёв, В. П. Вдовиченко,  
Е. А. Немерский, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов**  
Гепатопротективная активность олигопептидов,  
синтезированных на основе N-пролин-глицин-пролин .....235

**V. N. Fedorov, A. K. Petrovsky, N. A. Smirnov,  
T. B. Fedorova, E. E. Kerbenyev, V. P. Vdovichenko,  
E. A. Nemersky, L. A. Andreeva, N. F. Myasoedov**  
Hepatoprotective activity  
of N-proline-glycine-proline based oligopeptides .....235



# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.2

Код специальности ВАК: 14.02.03

## УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ОБЗОР)

**В. М. Леванов, Е. А. Перевезенцев, Л. Ю. Гарин,**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Леванов Владимир Михайлович – e-mail: levanov53@yandex.ru*

Дата поступления  
13.07.2018

Обзор посвящён описанию метода оценки эффективности деятельности медицинских организаций с применением ключевых показателей эффективности (KPI). Методология KPI является универсальным инструментарием, позволяющим внедрить систему целевого управления в любой организации с активным участием её персонала. На основании анализа научного архива представлены общие положения метода, особенности его использования, последовательность действий при его внедрении. Отражена важнейшая роль мотивационного компонента при внедрении системы KPI, включая сбалансированные финансовые и нефинансовые стимулы для подразделений и сотрудников. Авторами статьи были изучены теоретические подходы к разработке системы ключевых показателей эффективности и возможностей её применения в медицинских организациях. Показано, что в здравоохранении преимущества отдаются применению показателей, которые отражают качество медицинской помощи и экономические результаты. Это позволяет сочетать уровни стратегического и оперативного управления, прогнозировать появление проблем, мониторировать и контролировать наиболее существенные медицинские, социальные и экономические результаты деятельности. На примерах практического опыта применения метода в различных регионах России описаны различные группы KPI, актуальных для управления медицинскими организациями.

**Ключевые слова:** здравоохранение, медицинская организация, эффективность, мотивация, ключевые показатели эффективности (Key Performance Indicators, KPI).

The review describes a method for assessing the performance of medical organizations with the use of key performance indicators (KPI). KPI methodology is a universal tool that allows implementing a system of targeted management in any organization with the active participation of its personnel. Based on the analysis of the scientific archive, the general provisions of the method, the features of its use, the sequence of actions for its implementation are presented. The review reflects the crucial role of the motivational component in implementing the system of key performance indicators, including balanced financial and non-financial incentives for structural units and employees. The authors of the article studied theoretical approaches to the development of a system of key performance indicators and the possibilities of its application in medical organizations. It is shown that in healthcare the advantages are given to the use of indicators that include the quality of medical care and economic results. This allows you to combine levels of strategic and operational management, predict the emergence of problems, control and monitor the most significant medical, social and economic performance. Examples of practical experience in applying the method in different regions of Russia describe the various KPI groups that are relevant for the management of medical organizations.

**Key words:** health care, medical organization, efficiency, motivation, Key Performance Indicators (KPI).

### Введение

В 1934 г. немецкий экономист П. Друкер ввел в практику менеджмента концепцию управленческой деятельности, основанную на понятии «управление по целям» [1]. Одним из её базовых положений была разработка показателей, жёстко связанных со стратегической целью. В дальней-

шем, благодаря работам Р. Каплана и Д. Нортон [2], в западной практике широкое распространение получила концепция управления реализацией стратегии и методика измерения эффективности (performance measurement) деятельности предприятия Balanced Scorecard (BSC), или

«система сбалансированных показателей» (ССП), основанная на расчете KPI (Key Performance Indicators – ключевых показателей эффективности).

Ключевые показатели эффективности – показатели функционирования организации, которые устанавливаются для достижения определенных стратегических целей. С помощью KPI можно планировать и контролировать эффективность деятельности на различных уровнях управления.

В таких странах, как Бразилия, Великобритания, Германия, Гонконг, Корея, Малайзия, Сингапур, США, Япония и другие, концепция KPI наряду с концепцией всеобщего руководства качеством поднята на уровень национальной идеи [3].

Изначально основным объектом для применения этой системы были коммерческие фирмы, где основными являются показатели, обусловленные прибылью либо обуславливающие прибыль. Однако затем методика была распространена и на некоммерческие организации, в т. ч. работающие в социальной сфере. По сути, концепция KPI является универсальным инструментарием, позволяющим использовать анализ показателей эффективности как основу для формирования СПП для управления любой организацией [4].

Российские ученые начали использовать понятие KPI на рубеже XX и XXI веков применительно к управлению организациями самых различных отраслей, видов деятельности и организационно-правовых форм [5–7]. Система показателей KPI с помощью количественных данных позволяет отразить всю картину процессов, происходящих в организации, и призвана предупреждать о возможных проблемах – как текущих, так и в долгосрочной перспективе [8].

Мировая практика доказывает, что внедрение системы KPI в самых различных отраслях способно повысить результаты деятельности компаний на 10–30%, прежде всего, за счёт того, что она ориентирует работу сотрудников на конкретный результат [9].

Однако использование KPI как мощного инструмента управления сопровождается рядом проблем и требует высокой квалификации и опыта топ-менеджеров, внедряющих эту систему, в том числе в медицинских организациях (МО), что и определило цель написания настоящего обзора.

**Целью работы** было изучение теоретических подходов к разработке системы ключевых показателей эффективности, возможностей её применения в медицинских организациях с учётом имеющегося практического опыта.

#### Терминология и основные группы KPI

Сам перевод термина «key performance Indicators» до сих пор неоднозначен, так как английское слово «performance» не имеет точного аналога в русском языке и сочетает в себе не только понятие эффективности, но и результативности, представления качественных и количественных результатов. Наиболее часто его переводят как «эффективность», поскольку она показывает соотношение между достигнутыми результатами и затраченными ресурсами.

Все KPI можно разделить на три группы: результативность, эффективность и качество. Такая структура была определена путем обобщения лучших внедренных систем на крупных предприятиях различных отраслей [6].

Более функциональным, на наш взгляд, является выделение таких групп KPI, как показатели результата, показатели производительности, показатели затрат [4].

В качестве примера можно привести систему KPI, внедрённую в 2011 г. в ПАО «Газпром». На основе внутреннего аудита и опыта зарубежных компаний было разработано семь основных групп KPI, которые охватывают все области деятельности компании:

1. Доля затрат на НИОКР в выручке.
2. Снижение эксплуатационных затрат в проектах за счет применения инновационных технологий.
3. Снижение удельного расхода топливно-энергетических ресурсов на собственные технологические нужды и потери.
4. Снижение удельных выбросов парниковых газов в CO<sub>2</sub>-эквиваленте.
5. Частота несчастных случаев на производстве.
6. Прирост количества используемых патентов и лицензий.
7. Рост производительности труда [10].

#### Последовательность действий и проблемы при внедрении системы KPI

В научном архиве имеется достаточно подробных рекомендаций по практическим аспектам внедрения системы KPI. Работа начинается с анализа сильных и слабых сторон самой организации, определения ее стратегических и тактических целей и разработки системы контроля за реализацией работ по их достижению.

Сердцевину системы KPI составляют не сами показатели, а цели. Именно ясное понимание целей организации, умение понятно сформулировать их и довести до работников организации, заручиться поддержкой коллектива являются основным условием внедрения системы KPI.

Система должна быть доступно и понятно формализована. Для этого необходимо разработать положение о KPI, карты KPI, прописать и согласовать методику расчета каждого показателя, рассмотреть все возможные риски и рассчитать экономическую эффективность, разработать Положение по организации [11].

Алгоритм разработки карты KPI включает:

1. формирование целевой установки (определение требуемого результата);
2. формирование перечня задач, которые следует решить для достижения цели;
3. определение факторов, которые нужно учитывать при решении задач;
4. определение перечня конкретных показателей эффективности [12].

Использование подходов KPI возможно не только для стратегического, но и для оперативного менеджмента методом построения промежуточных операционных показателей, рассчитанных на текущий отрезок времени. Каждой цели ставится в соответствие несколько плановых и последовательно достигаемых значений KPI, которые могут служить, по сути, индикаторами достижения целей (краткосрочных, среднесрочных, долгосрочных), по которым можно оценивать деятельность подразделений и конкретного сотрудника [9]. При разработке системы нужно помнить, что общее число KPI должно отвечать принципу разумной достаточности.

Должна быть разработана система мониторинга количественных показателей, представляемых с установленной периодичностью (ежемесячно, ежеквартально, ежегодно).

Желательно, чтобы она была по возможности автоматизирована, что сокращает время на представление отчётности и снижает вероятность ввода ошибочных данных.

После завершения отчетного периода по результатам деятельности рассчитывается процент выполнения каждого KPI с помощью заполненных карт. Разумеется, что система контроля предполагает определенное снижение или лишение дополнительной заработной платы за невыполнение показателей [13].

Многие исследователи отмечают, что если цели, процессы, сами KPI выстроены должным образом, то это ускоряет развитие компании, если нет – форсирует ее развал. Ошибки на любом из этапов разработки и внедрения системы могут привести к обратному эффекту. Поэтому очень важно научиться выявлять факторы, которые влияют на рост производительности, соотносить результативность ежедневных операций со стратегическими целями организации, определять их удельный вес, возможные пути достижения.

К достоинствам системы относят то, что за каждым сотрудником закреплена ответственность за определенный участок работы, он видит свой вклад в достижение общей цели компании, и размер бонуса каждого сотрудника напрямую зависит от выполнения его персональных KPI.

Однако, нельзя забывать, что из-за слишком большого количества KPI доля каждого из них может оказаться слишком мала, чтобы служить реальным стимулом, а неадекватно высокий удельный вес одного из показателей может привести к перекосам в работе, а недостижимые KPI демотивируют работу сотрудников [12].

#### **Мотивационный компонент KPI**

Принципиально, что KPI играют главную роль не только при управлении организацией, но и при построении объективной и эффективной системы мотивации труда, которая является важнейшим фактором результативности работы, влияющим на степень раскрытия трудового потенциала сотрудника. В соответствии с моделью Портера – Лоулера уровень приложенных усилий определяется ценностью вознаграждения и степенью уверенности в том, что данный уровень усилий действительно повлечет за собой определенный уровень вознаграждения. При этом показатели KPI должны быть достаточно просты и понятны сотрудникам, а размеры дополнительной заработной платы – экономически обоснованы. При выполнении этих условий денежное стимулирование персонала на базе KPI стимулирует сотрудников к достижению высоких индивидуальных результатов и тем самым – к увеличению их вклада в коллективные достижения, в выполнении стратегических целей компании [3].

Это достигается в том случае, если KPI сформированы в соответствии с правильно определёнными целями организации, оптимально ранжированы, т. е. имеют выверенный удельный вес, понятны и достижимы каждым сотрудником, включают материальные и нематериальные стимулы, значимые для работников. Основу составляет система распределения дополнительной оплаты труда, при которой сумма жёстко привязана к выполнению KPI каждым сотрудником, подразделением.

При определении нематериальных стимулов необходимо учитывать личные цели сотрудников и совместить их с целями компании, уровнем корпоративной культуры организации [9].

#### **Применение системы KPI в медицинских организациях**

В зарубежных обзорах, посвящённых проблеме применения системы KPI в здравоохранении, плановые значения этих показателей моделируются с использованием так называемого «системно-динамического подхода», который позволяет учесть динамику важнейших характеристик медицинских учреждений. Такой подход характерен для западных методик оценки и прогнозирования результативности, применяемых, например, в США, Великобритании, Новой Зеландии [14, 15]. В частности, используются такие индикаторы, как длительность лечения в зависимости от клинко-статистической группы, показатели хирургической активности, затраты при превышении длительности госпитализации, процент летальных исходов в течение 30 суток от начала лечения [16].

Преимущества отдаются поиску подходов, которые объединяют качество медицинской помощи и индикаторы экономических результатов. ССП обеспечивает мониторинг деятельности МО, позволяет прогнозировать появление проблем, органично сочетает уровни стратегического и оперативного управления, контролирует наиболее существенные финансовые и нефинансовые показатели деятельности.

При этом, несмотря на более длительный период использования KPI в этих странах, многими авторами подчёркивается, что единый подход пока не выработан [17]. Это прежде всего свидетельствует о том, что применение стратегии «управления по целям», внедрение системы KPI в каждом конкретном случае требуют творческого подхода и высокой квалификации менеджеров, имеющих целостное представление об эффективных механизмах достижения целей организации [18, 19].

Для разных учреждений здравоохранения сочетание факторов может существенно отличаться. Государственные МО прописывают показатели эффективности своей деятельности с помощью дорожной карты, частные делают акцент на маркетинге комплекса лечебно-диагностических услуг [20, 21].

Важно, что дорожные карты, закладывают систему количественных показателей для конкретных этапов работы. Оценка результатов в пределах каждого этапа требует сопоставления полученных значений показателей с целевыми [4].

Однако в настоящее время деятельность большинства МО государственной формы собственности просто невозможна без коммерческой деятельности, и напротив, многие МО частной формы собственности участвуют в программах обязательного медицинского страхования, поэтому там могут применяться обе группы показателей.

Ключевыми факторами успеха развития МО в современных условиях являются: управление ресурсным обеспечением, финансами, кадровой политикой и др. [22, 23].

#### **Примеры методик оценки эффективности в здравоохранении**

При формировании перспективной методики оценки эффективности деятельности МО необходимо учитывать успешные примеры внедрения в практику методик, прямо или косвенно основанных на KPI.

Так, в Московской области для оценки главных врачей поликлиник сформированы следующие группы критериев: 1) «финансы», 2) «пациент», 3) «организация работы»,

4) «кадры». В каждой группе присутствует от 4 до 7 критериев [24].

В Краснодарском крае была успешно апробирован и внедрен метод очного текущего контроля деятельности МО силами организованной в регионе линейно-контрольной службы. Оперативные группы осуществляли проверку МО по административно-хозяйственным вопросам, производственной дисциплине, организации основного производственного процесса, качеству медицинской помощи, готовности к работе в условиях ЧС, санитарному состоянию МО [25].

В Нижегородской области была разработана методика расчета KPI медицинских организаций, позволяющая оценить степень достижения МО стратегических целей [26], при этом все KPI рассчитывались ежемесячно.

Расчет KPI включал пять показателей:

**1.** Показатель экономической эффективности на основе оценки выполнения функции врачебной должности, показателей использования коечного фонда.

**2.** Показатель смертности населения.

**3.** Наличие обостренных жалоб.

**4.** Показатель заработной платы медицинских работников.

**5.** Показатель просроченной кредиторской задолженности.

В Республике Татарстан в 2012 г. утверждена методика оценки эффективности деятельности государственных учреждений здравоохранения, согласно которой в число показателей и критериев оценки эффективности больницы входят: число дней очередности на плановую госпитализацию в стационар; уровень качества лечения; доля положительных исходов госпитализации.

Среди показателей и критериев эффективности деятельности МО в Кировской области выделяются следующие: внутрибольничная летальность; процент осложнений после проведенных операций; доля врачей, имеющих квалификационную категорию, и т. д.

Уникальным для нашей страны опытом внедрения комплекса KPI обладает система здравоохранения ОАО «РЖД». Формирование перечня KPI, внедрение принципов бережливого производства и процессного подхода обеспечили качественное планирование и контроль результатов деятельности МО. Для определения перечня KPI были применены основные принципы Balanced Score Card [2], инструменты программно-целевого управления – Management by Objectives, и методика SMART [27].

Были разработаны специальные организационные и методические документы, регламентирующие процесс установления и применения ключевых показателей эффективности деятельности KPI, порядок мониторинга их фактически достигнутых значений [28].

#### Выводы

**1.** Достижение стратегических целей и качественных показателей, определенных Концепцией развития здравоохранения Российской Федерации, региональными программами, возможно только при наличии единого подхода к построению эффективной системы управления в каждой МО.

**2.** Внедрение и применение в повседневной медицинской и финансово-хозяйственной деятельности методики KPI, положительно зарекомендовавшей себя в различных сферах деятельности, включая здравоохранение, может существенно ускорить достижение запланированных целевых показателей МО.

**3.** Внедрение системы KPI требует строгой регламентации при определении показателей и их весовых коэффициентов, системы отчетности и мониторинга.

**4.** Решающим условием для успешного внедрения системы KPI является создание системы мотивации работников к труду, включающей психологически значимые материальные и нематериальные стимулы достижения KPI.

**5.** В качестве KPI могут использоваться индикаторы, заложенные в официальных документах (Федеральных законах в сфере здравоохранения и медицинского страхования, постановлениях Правительства РФ по «дорожным картам», приказах Минздрава России, ФОМС, надзорных органов по вопросам контроля качества и эффективности медицинской помощи) и дополненные показателями, характеризующими различные аспекты медицинской, социальной и экономической эффективности с учетом организационно-правовой формы и специфики медицинской организации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Друкер П.Ф. Практика менеджмента / пер. с англ. М.: Вильямс, 2003. 394 с. *Druker P.F. Praktika menedzhmenta / per. s angl. M.: Vil'yams, 2003. 394 s.*
2. Каплан Р.С., Нортон Д.С. Сбалансированная система показателей, от стратегии к действию. М.: ЗАО Олимп-Бизнес, 2003. 214 с. *Kaplan R.S., Norton D.S. Sbalansirovannaya sistema pokazatelej, ot strategii k dejstviyu. M.: ZAO Olimp-Biznes, 2003. 214 s.*
3. Масниченко А.В. Управление организацией на основе KPI: сб. науч. трудов вузов России «Проблемы экономики, финансов и управления производством». 2012. № 31. С. 121-123. *Masnichenko A.V. Upravlenie organizaciej na osnove KPI: sb. nauch. trudov vuzov Rossii «Problemy e'konomiki, finansov i upravleniya proizvodstvom». 2012. № 31. S. 121-123.*
4. Масниченко А.В. Управление организацией на основе KPI: сб. науч. трудов вузов России «Проблемы экономики, финансов и управления производством». 2012. № 31. С. 121-123. *Masnichenko A.V. Upravlenie organizaciej na osnove KPI: sb. nauch. trudov vuzov Rossii «Problemy e'konomiki, finansov i upravleniya proizvodstvom». 2012. № 31. S. 121-123.*
5. Вечерская С.Е. KPI в управлении эффективностью некоммерческой организации. Вестник Российского нового университета. Серия: Сложные системы: модели, анализ и управление. 2017. № 4. С. 13-17. *Vecherskaya S.E. KPI v upravlenii e'ffektivnost'yu nekommercheskoj organizacii. Vestnik Rossijskogo novogo universiteta. Seriya: Slozhny'e sistemy: modeli, analiz i upravlenie. 2017. № 4. S. 13-17*
6. Бугров Д. Метрика эффективности. Вестник McKinsey. 2003. № 3. *Bugrov D. Metrika e'ffektivnosti. Vestnik McKinsey. 2003. № 3.*
7. Довлатян Г.П., Шаповалова Е.С. Исследование человеческого капитала как инструмента, обеспечивающего конкурентоспособность внутренней среды предприятия (институциональный подход). Современные фундаментальные и прикладные исследования. 2012. № 1. С. 124. *Dovlatyan G.P., Shapovalova E.S. Issledovanie chelovecheskogo kapitala kak instrumenta, obespechivayushhego konkurentosposobnost' vnutrennej sredy' predpriya-tiya (institucional'ny'j podhod). Sovremen-ny'e fundamental'ny'e i prikladny'e issledovaniya. 2012. № 1. S. 124.*
8. Лобанова Т.Н. Система ключевых показателей эффективности деятельности банка. Управление в кредитной организации. 2008. № 4. <https://www.lawmix.ru/bux/45583>. *Lobanova T.N. Sistema klyuchevy'x pokazatelej e'ffektivnosti deyatel'nosti banka. Upravlenie v kreditnoj organizacii. 2008. № 4. https://www.lawmix.ru/bux/45583.*
9. Руденко Л.Г., Дегтярь Н.П. Сущность KPI и его роль в управлении предприятием. Вестник Московского университета имени С. Ю. Витте. Серия 1: Экономика и управление. 2017. № 2 (21). С. 50-54. *Rudenko L.G., Degtyar' N.P. Sushhnost' KPI i ego rol' v upravlenii predpriyat'iem. Vestnik Moskovskogo universiteta imeni S. Yu. Vitte. Seriya 1: E'konomika i upravlenie. 2017. № 2 (21). S. 50-54.*

9. Шмелёв О.Ю. KPI – базис мотивации. Век качества. 2010. № 5. С. 38-39. *Shmelyov O.Yu. KPI – bazis motivacii. Vek kachestva. 2010. № 5. S. 38-39.*
10. Родин И.И. Введение KPI и результаты его применения в России. Экономика, Статистика и Информатика. 2014. № 1. С. 120-123. *Rodin I.I. Vvedenie KPI i rezul'taty ego primeneniya v Rossii. Ekonomika, Statistika i Informatika. 2014. № 1. S. 120-123.*
11. Довлатян Г.П. Методы оценки персонала в современной организации. В мире научных открытий. 2011. № 10. С. 454. *Dovlatyan G.P. Metody ocenki personala v sovremennoj organizacii. V mire nauchny'x otkrytij. 2011. № 10. S. 454.*
12. Довлатян Г.П., Доронова А.А., Ковалева Н.В. Роль метода KPI (Key Performance Indicators) в системе оценки персонала // Перспективы развития Восточного Донбасса: мат-лы VII междунар. и 65-й Всерос. научно-практич. конф. Министерство образования и науки Российской Федерации; Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова. 2016. С. 336-340. *Dovlatyan G.P., Doronova A.A., Kovaleva N.V. Rol' metoda KPI (Key Performance Indicators) v sisteme ocenki personala // Perspektivy razvitiya Vostochnogo Donbassa: mat-ly VII mezhdunar. i 65-j Vseros. nauchno-praktich. konf. Ministerstvo obrazovaniya i nauki Rossijskoj Federacii; Yuzhno-Rossijskij gosudarstvennyj politexnicheskij universitet (NPI) im. M.I. Platova. 2016. S. 336-340.*
13. Довлатян Г.П., Ветрова В.Д. Концептуальные подходы к исследованию институциональной среды инновационно-инвестиционного климата региона в современных экономических условиях. Современные фундаментальные и прикладные исследования. 2012. № 2. С. 137. *Dovlatyan G.P., Vetrova V.D. Konceptual'ny'e podhody k issledovaniyu institucional'noj sredy innovacionno-investicionnogo klimata regiona v sovremenny'x ekonomicheskix usloviyax. Sovremennye fundamental'ny'e i prikladny'e issledovaniya. 2012. № 2. S. 137.*
14. Roy S. comparative evaluation between quality of life (QOL), adverse event and survival analysis of mistletoe extract for the treatment of solid tumors // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2014. Т. 7. № SUPPL. 2. P. 9-13.
15. BIG DATA analytics for continuous assessment of astronaut health risk and its application to human-in-the-loop (HITL) related aerospace / McGregor A.M. C., Orlov O., Baevsky R., Chernikova A., Rusanov V. In: 19th AIAA Non-Deterministic Approaches Conference, 2017.
16. Efficiency, effectiveness, equity (E3). Evaluating hospital performance in three dimensions. Davisa P., Milnea B., Parkerad K. et al. // Health Policy. 2013, Sep., Vol. 112. Issues 1-2. P. 19-27. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851013000602> (cited 2018 May 12).
17. Linking Spending and Quality Indicators to Measure Value and Efficiency in Health Care / Ryan A.M., Tompkins C.P., Markovitz A.A. et al. // Medical Care Research and Review. 2017. Vol. 74. issue: 4. P.452-485. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1077558716650089> (cited 2018 May 20).
18. Nepryadkina I.V. Influence of standardized approach to the treatment of asthma on efficiency of medical care. Семейная медицина. 2014. № 5 (55). P. 129.
19. Trzos A., Długosz K. Influence of selected elements affecting response time for the emergency medical system and the effectiveness of administering aid to victim of road traffic accidents. Bezpieczenstwo i Technika Pozarnicza. 2015. Т. 39. P. 173-183.
20. Латуха О.А. Ключевые факторы успеха развития организации в современных условиях. Вестник Новосибирского государственного университета. 2016. № 1 (29). С. 149-156. DOI: 10.15293/2226-3365.1601.14. *Latuxa O.A. Klyuchevye faktory uspeha razvitiya organizacii v sovremenny'x usloviyax. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. 2016. № 1 (29). S. 149-156. DOI: 10.15293/2226-3365.1601.14.*
21. Ломакина Е.А. Дорожные карты как элемент управления эффективно-стью и качеством медицинской помощи / В сборнике: Вопросы совершенство-вания системы государственного управления в современной России. Сборник научных статей / под общ. ред. Л.В. Фотиной. М. 2016. С. 67-74. *Lomakina E.A. Dorozhny'e karty kak element upravleniya e'ffektivnost'yu i kache-stvom medicinskoj pomoshhi / V sbornike: Voprosy sovershenstvovaniya sistemy gosudarstvennogo upravleniya v sovremennoj Rossii. Sbornik nauchny'x statej / pod obsh. red. L.V. Fotinoj. M. 2016. S. 67-74.*
22. Коробкова О.К., Рыбкин В.А. Стратегический анализ внутренней среды частной медицинской организации на примере ООО «Клиника современных технологий». Научные исследования: от теории к практике. 2015. Т. 2. № 2 (3). С. 272-275. *Korobkova O.K., Ry'bkis V.A. Strategicheskij analiz vnutrennej sredy chastnoj medicinskoj organizacii na primere OOO «Klinika sovremenny'x tehnologij». Nauchny'e issledovaniya: ot teorii k praktike. 2015. T. 2. № 2 (3). S. 272-275.*
23. Соловьев Р.В., Кузьмин Ю.Ф. Интеграция стратегического и программно-целевого планирования в управлении многопрофильным бюджетным медицинским учреждением. Уральский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 104-109. *Solov'ev R.V., Kuz'min Yu.F. Integraciya strategicheskogo i programmno-celovogo planirovaniya v upravlenii mnogoprofil'ny'm byudzhety'm medicinskim uchre-zhdeniem. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016. № 1. S. 104-109.*
24. Постановление Правительства Московской области от 23.06.2017 № 502/19 «Об организации работы по критериям оценки деятельности главных врачей (руководителей) поликлиник (поликлинических отделений), подведомственных Министерству здравоохранения Московской области» [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru/43187302/> (дата обращения: 25.06.2018). *Postanovlenie Pravitel'stva Moskovskoj oblasti ot 23.06.2017 № 502/19 «Ob organizacii raboty po kriteriyam ocenki deyatel'nosti glavny'x vrachej (ruko-voditelej) poliklinik (poliklinicheskix otdelenij), podvedomstvenny'x Ministerstvu zdравooxraneniya Moskovskoj oblasti» [Elektronnyj resurs] URL: http://base.garant.ru/43187302/ (data obrashheniya: 25.06.2018).*
25. Карякин Н.Н. Методика очного текущего контроля деятельности медицинских учреждений: опыт Краснодарского края. Медицинский альманах. 2011. № 1. С. 17-20. *Karyakin N.N. Metodika ochnogo tekushhego kontrolya deyatel'nosti medicinskih uchrezhdenij: opyt Krasnodarskogo kraja. Medicinskij al'manax. 2011. № 1. S. 17-20.*
26. Сватковский Д.В., Переслегина И.А., Ермилова О.А., Варенова Л.Е. О формировании ключевых показателей эффективности деятельности (KPI) медицинских организаций. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2016. № 2. С. 111-113. *Svatkovskij D.V., Pereslegina I.A., Ermilova O.A., Varenova L.E. O formirovani-i klyuchevy'x pokazatelej e'ffektivnosti deyatel'nosti (KPI) medi-cinskix organizacij. ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ. 2016. № 2. S. 111-113.*
27. Блинов С.В., Блинова В.Ю. Оптимизация деятельности учреждений здравоохранения на основе применения ключевых показателей эффективности. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», 2017. № 5. С. 153-160. *Blinov S.V., Blinova V.Yu. Optimizaciya deyatel'nosti uchrezhdenij zdравoox-rane-niya na osnove primeneniya klyuchevy'x pokazatelej e'ffektivnosti. Vestnik medi-cinskogo instituta «REAVIZ», 2017. № 5. S. 153-160.*
28. Ревина С.Н., Кузьмина Н.М., Блинов С.В. Формирование и внедрение системы ключевых показателей эффективности деятельности и оценки качества медицинских услуг НУЗ ОАО «РЖД» (на примере НУЗ «ДКБ на станции Самара ОАО «РЖД»). Экономические науки. 2016. № 6. С. 20-25. *Revina S.N., Kuz'mina N.M., Blinov S.V. Formirovanie i vnedrenie sistemy klyuchevy'x pokazatelej e'ffektivnosti deyatel'nosti i ocenki kachestva medicinskix uslug NUZ ОАО «RZhD» (na primere NUZ «DKB na stancii Samara ОАО «RZhD»). Ekonomicheskie nauki. 2016. № 6. S. 20-25.*

## СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА И МОТИВАЦИЯ ПЕРСОНАЛА

Д. В. Карась<sup>1</sup>, Я. В. Данильченко<sup>1</sup>, Д. В. Крючков<sup>1</sup>, Е. А. Морозова<sup>2</sup>, Г. В. Артамонова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово,

<sup>2</sup>Институт экономики и управления ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

*Данильченко Яна Владимировна – e-mail: daniyv@kemcardio.ru*

Дата поступления  
15.08.2018

Организации, принявшие на себя обязательства в рамках систем менеджмента качества, принимают и обязательства по реализации комплекса мер для обеспечения мотивированности и вовлеченности персонала. Отношение персонала к действующей в учреждении системе мотивации может характеризовать результативность руководства в отношении реализации мотивационной политики. **Цель исследования:** оценить отношение персонала к программам мотивации, реализуемым в системе менеджмента качества организации. **Метод исследования** – социологический опрос по оригинальной анкете. Анкетирование проведено в 2012 и 2017 годах, после внедрения системы менеджмента качества (ИСО 9001) и для оценки результатов реализации мотивационных программ. Анкетирование охватило 73,8% и 72,1% персонала; сплошная выборка по всем профессиональным группам учреждения. Структура стимулов к результативному труду изучена на основе ответов на вопрос: «Что будет стимулировать Вас к хорошей работе?». Ответы сгруппированы в блоки потребностей: финансово-материальные, социальные и потребности индивидуального развития. **Результаты.** Анализ показал, что структура мотивационных предпочтений к результативному труду на протяжении периода исследования существенно не изменилась. Изучение отношения персонала к действующей системе мотивации проведено по вопросам: понятна ли системы материального стимулирования? справедлива ли система морального стимулирования? эффективна ли система мотивации труда? удовлетворены ли Вы заработной платой? Анализ ответов показал повышение средних оценок по всем вопросам, кроме вопроса о справедливости морального стимулирования. Отмечена неравномерность изменения интегральной оценки мотивации труда в зависимости от профессиональной группы. Наиболее значимый прирост оценок наблюдался у среднего медицинского и административно-управленческого персонала, но отсутствовал в группе врачей. **Выводы.** Таким образом, исполнение обязательств в отношении персонала в целом повышает удовлетворенность сотрудников системой мотивации учреждения, а стабильность выбора стимулов к хорошей работе сотрудников свидетельствует об актуальности мотивационной политики в организации. Мотивационную политику необходимо осуществлять адресно, с учетом профессиональной принадлежности и конкретных мотивационных предпочтений работников.

**Ключевые слова:** мотивация персонала, моральное и материальное стимулирование, социологический опрос, анкетирование работников, система менеджмента качества.

The organizations which have assumed obligations for quality management systems, also assume obligations for implementation of a set of measures to ensure the motivation and involvement of the personnel. The attitude of the personnel towards the current incentive system in the institution can characterize the effectiveness of the management in respect of implementation of motivational policy. **Purpose of the study** is to evaluate the attitude of the personnel towards the incentive programmes, implemented in the institution's quality management system. **The method of research** is a sociological survey using the original questionnaire. The questionnaire survey was conducted in 2012 and 2017 after the implementation of quality management system (ISO 9001) to evaluate the results of implementation of incentive programmes. The questionnaire survey covered 73,8% and 72,1% of the personnel; a continuous sampling was for all the professional groups of the institution. The structure of the incentives for effective work has been studied on the basis of the answers to the question: «What will stimulate you to a good work?» The answers were grouped into blocks of needs: financial and material, social and the needs of personal development. **Results.** The analysis has shown that the structure of motivational preferences for productive work hadn't changed significantly within the study period. The research of the attitude of the personnel towards the current incentive system was conducted using the following questions: Is the systems of material incentive clear? Is the moral incentive system fair? Is the labour incentive system effective? Are you satisfied with the salary? The analysis of the answers showed that the increase of the average scores in all the questions except for the question about the fairness of moral incentives. The inequality of the change in the integral score of labour motivation depending on the professional group was noted. The most significant increase in the scores was observed in paramedical personnel and administrative and managerial personnel, but was absent in the group of doctors. **Conclusions.** Thus, the fulfillment of obligations towards the personnel in general increases the personnel satisfaction with the incentive system of the organization, and the stability in the choice of incentives for the good work of the employees demonstrates the relevance of the motivational policy in the organization. The motivational policy should be targeted, taking into account the profession and specific incentive preferences of the employees.

**Key words:** motivation of personnel, moral and material incentives, sociological survey, questionnaire survey of employees, quality management system.

## Введение

Согласно п. 5.1 стандарта высшее руководство должно демонстрировать свое лидерство и приверженность в отношении системы менеджмента качества (СМК) посредством вовлечения, руководства и оказания поддержки участия работников в обеспечении результативности СМК (п.п. 5.1.1 (h)), а также ориентации на потребителей путем обеспечения повышения их удовлетворенности (п.п. 5.1.2 (c)) [1].

Современная парадигма управления человеческими ресурсами рассматривает персонал, с одной стороны, как важнейший специфический ресурс, определяющий успех и конкурентоспособность организации, а с другой стороны, как внутреннего потребителя системы менеджмента качества, который, соответственно, должен быть мотивирован и вовлечен в процессы организации [2].

Таким образом, организации, принявшие на себя обязательства по внедрению, поддержанию и совершенствованию СМК, принимают и обязательства по формированию мотивационной политики и реализации комплекса мер для обеспечения вовлеченности персонала. Система мотивации представляет собой комплекс материальных и нематериальных стимулов и воздействий, используемых для того, чтобы обеспечить качественную и результативную работу [3].

В данном исследовании мы исходим из того, что отношение персонала к действующей системе мотивации характеризует результативность руководства по обеспечению вовлеченности персонала при условии, что способы мотивации выбраны с учетом актуальных потребностей работников.

В связи с этим **целью исследования** является оценка отношения персонала к программам мотивации, реализуемым в СМК организации.

## Материалы и методы

Объект исследования – система мотивации организации, база исследования – ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Институт) [4]. Метод исследования – социологический опрос по оригинальной анкете, содержащей вопросы для изучения характера стимулов к результативному труду и отношения

сотрудников к системе мотивации в целом [5]. Анкетирование было проведено два раза, в 2012 и 2017 годах. Первый опрос – после внедрения СМК в Институте (на основе стандартов серии ИСО 9001), второй – для оценки результатов реализации мотивационной программы.

Объем исследования составил 312 и 339 человек (соответственно 73,8% и 72,1% от основного состава сотрудников, сплошная выборка основного персонала всех профессиональных групп учреждения). Оценка различий качественных показателей проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Ответы на вопросы о мотивации труда персонала кодировались по пятибалльной шкале: самому положительному ответу – 5 баллов, самому отрицательному – 1 балл. Далее рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Критическим уровнем статистической значимости принимался  $\leq 0,05$ . Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (лицензия № BXXR411G487425FA-C от 24.08.2011).

## Результаты исследования

Структура стимулов к результативному труду изучена на основе ответа на вопрос: «Что будет стимулировать Вас к хорошей работе?». Респонденты выбирали три наиболее важных для себя стимула.

При первичном опросе (2012 г.) первые пять ранговых мест, в порядке убывания их значимости, занимали следующие стимулы: «высокая заработная плата» (86,9%), «благоприятные и теплые отношения в коллективе» (39,7%), «возможность самореализации, удовлетворение научного интереса» (30,1%), «возможность повышать свою квалификацию, расширять кругозор» (26,6%), «достойные условия работы» (21,5%) и далее – «премии» (20,8%), «благодарность руководителя» (19,6%), «возможность пользоваться привилегиями» (служебный транспорт, льготные путевки в санаторий и пр.) (15,7%), возможность продвигаться по карьерной лестнице (8,7%).

В таблице 1 мотивирующие предпочтения персонала структурированы в три блока потребностей: финансово-

**ТАБЛИЦА 1.**  
Структура мотивационных предпочтений персонала к хорошей работе (% ответов)

Уровни потребностей	Варианты ответов	2012	2017	p
Базовый уровень. Финансово-материальные потребности (физическая и психологическая безопасность)	Высокая заработная плата	86,9	80,1	0,02
	Премии	20,8	32,7	0,0007
	Достойные условия работы, удобный, комфортабельный кабинет	21,5	20,5	0,77
	Возможность пользоваться привилегиями (служебный транспорт, бесплатное лечение, дорогостоящие процедуры, внеплановая и бесплатная переподготовка, льготные путевки в санаторий, ДМС)	15,7	19,9	0,16
<b>Средний вес уровня</b>		<b>36,2</b>	<b>38,3</b>	
<b>Относительный вес уровня (%)</b>		<b>51</b>	<b>54</b>	
Уровень социальных потребностей (отношения и социальная общность)	Благоприятные, теплые отношения в коллективе	39,7	36,3	0,37
	Благодарность руководителя	19,6	16,4	0,29
	Уважительные, доверительные отношения с администрацией	14,1	11,9	0,41
<b>Средний вес уровня</b>		<b>24,5</b>	<b>21,5</b>	
<b>Относительный вес уровня (%)</b>		<b>26</b>	<b>23</b>	
Уровень потребностей индивидуального развития	Возможность самореализации, удовлетворение научного интереса	30,1	27,4	0,44
	Возможность повышать свою квалификацию, расширять кругозор	26,6	28,0	0,69
	Возможность продвигаться по карьерной лестнице	8,7	8,9	0,90
<b>Средний вес уровня</b>		<b>21,8</b>	<b>21,4</b>	
<b>Относительный вес уровня (%)</b>		<b>23</b>	<b>23</b>	
Затруднились ответить		0,64	0	0,14

материальные, социальные и потребности индивидуального развития. Для каждого уровня рассчитаны показатели среднего веса (среднеарифметическая доля респондентов, указавших данный стимул как значимый) и относительного веса уровня (процент суммы долей этого уровня от общей суммы долей по всем ответам). Таким образом, в среднем 36,2% (2012 г.) и 28,3% (2017 г.) респондентов сообщили о ведущей мотивирующей значимости стимулов материально-финансового плана, что составило около 50% всех данных ответов, 24,5% (2012 г.) и 21,5% (2017 г.) указали на мотивирующую значимость потребностей социального плана (около четверти всех данных ответов); 21,8% (2012 г.) и 21,4% (2017 г.) респондентов отметили в качестве мотивирующих потребности индивидуального развития (четвертая часть всех ответов).

Полученные результаты были приняты во внимание при формировании мотивационной среды в учреждении и нашли отражение в основных документах: «коллективный договор», «руководство по качеству», «порядок выплат стимулирующего характера работникам», «положение о премировании работников».

Повторный опрос показал, что в 2017 г. первое и второе места среди стимулов по-прежнему заняли «высокая заработная плата» (80,1%,  $p=0,02$ ) и «благоприятные отношения в коллективе» (36,3%,  $p=0,37$ ), на третье место значимо переместились «премии» (32,7%,  $p=0,0007$ ), четвертое место сохранил стимул «возможность повышать свою квалификацию» (28,0%,  $p=0,69$ ), на пятое место «перешёл» стимул «возможность самореализации» (27,4%,  $p=0,44$ ), менее значимыми стали «достойные условия работы» (20,5%,  $p=0,77$ ), «возможность пользоваться привилегиями» (15,7%,  $p=0,16$ ), «благодарность руководителя» (16,4%,  $p=0,29$ ) и др. С точки зрения статистической значимости различий изменения зафиксированы только в отношении заработной платы (снижение важности) и премий (повышение важности), что связано с изменением тактики учреждения в отношении оплаты труда. Таким образом, можно констатировать, что структура мотивационных предпочтений на протяжении исследуемого периода принципиально не изменилась.

Для проверки гипотезы данного исследования о том, что отношение персонала к системе мотивации в учреждении характеризует результативность СМК организации, изучены отдельные вопросы. В частности: 1) понятна ли системы материального стимулирования? 2) справедлива ли система

морального стимулирования? 3) эффективна ли система мотивации труда? 4) удовлетворены ли Вы заработной платой? Оценка выполнена по пятибалльной шкале.

Анализ показал повышение средних оценок по всем вопросам в 2017 г. относительно 2012 г., кроме вопроса о справедливости морального стимулирования. В 2012 г. «Понятность системы материального стимулирования» была оценена в  $2,64 \pm 1,33$  балла, в 2017 г. –  $3,36 \pm 1,35$  балла,  $p=0,000009$ . Отмечен значимый рост оценок эффективности системы мотивации труда с  $3,19 \pm 1,08$  до  $3,65 \pm 1,13$  балла,  $p=0,000009$ , и удовлетворенности заработной платой с  $3,16 \pm 1,27$  до  $3,60 \pm 1,21$  балла,  $p=0,000025$ . Оценка справедливости морального стимулирования в динамике не имела тенденции к росту:  $3,48 \pm 1,31$  и  $3,58 \pm 1,28$  балла соответственно ( $p=0,35$ ). Однако следует отметить, что в 2012 г. оценка по данному фактору была достаточно высока и может считаться удовлетворительной. Прирост интегральной оценки мотивации труда в целом составил 0,43 балла (с  $3,12 \pm 0,79$  балла в 2012 г. до  $3,55 \pm 0,96$  в 2017 г.,  $p=0,00001$ ) (таблица 2).

Следует обратить внимание на некоторую неравномерность изменения интегральной оценки фактора мотивации труда в разных профессиональных группах. Так, наиболее значимый прирост оценок наблюдается в группах среднего медицинского и административно-управленческого персонала (разница между ответами 2012 и 2017 гг. 0,56 и 0,68 балла соответственно,  $p<0,05$ ), в то время как в группе врачей значимый рост оценок мотивации труда в динамике отсутствует ( $p=0,27$ ) (таблица 3).

### Обсуждение

Международный стандарт СМК не дает четкого алгоритма по способам мотивации персонала, поэтому руководство организации выбирает их в соответствии с интересами персонала [6].

Система мотивации направлена на побуждение работника к эффективному труду и должна базироваться не только на запросах внутренних потребителей путём выявления персональных стимулов сотрудников, но и на возможностях организации [7].

Обращает на себя внимание, что полученная в результате социологического опроса структура мотивационных предпочтений укладывается в иерархическую концепцию мотивации А. Маслоу [8]. Так, высокий приоритет стимула «заработная плата» в совокупности с другими финансово-материальными приоритетами соответствует уровням

**ТАБЛИЦА 2.**

*Интегральная оценка и средние значения ответов на вопросы о мотивации труда персонала, балл ( $M \pm SD$ )*

Вопросы	2012	2017	p
Оценка понятности системы материального стимулирования	$2,64 \pm 1,33$	$3,36 \pm 1,35$	0,000009
Оценка справедливости морального стимулирования	$3,48 \pm 1,31$	$3,58 \pm 1,28$	0,35
Оценка эффективности системы мотивации труда	$3,19 \pm 1,08$	$3,65 \pm 1,13$	0,000009
Удовлетворенность заработной платой	$3,16 \pm 1,27$	$3,60 \pm 1,21$	0,000025
Интегральная оценка фактора «мотивация труда»	$3,12 \pm 0,79$	$3,55 \pm 0,96$	0,000009
Врачи	$3,22 \pm 0,76$	$3,45 \pm 0,91$	0,23

**ТАБЛИЦА 3.**

*Значения фактора «мотивация труда работников» по категориям работников, балл ( $M \pm SD$ )*

Профессиональная группа персонала	2012	2017	Динамика	p
Административно-управленческий персонал	$3,23 \pm 0,68$	$3,91 \pm 0,91$	0,68	0,036
Средний медицинский персонал	$2,98 \pm 0,83$	$3,54 \pm 1,01$	0,56	0,00014
Работники прочих служб	$2,90 \pm 0,88$	$3,38 \pm 1,02$	0,48	0,029
Младший медицинский персонал	$3,18 \pm 0,86$	$3,60 \pm 0,82$	0,42	0,041
Научные сотрудники	$3,15 \pm 0,76$	$3,49 \pm 0,98$	0,34	0,0093
Врачи	$3,22 \pm 0,76$	$3,45 \pm 0,91$	0,23	0,27

базовых потребностей в физической и психологической безопасности. Второе ранговое место фактора «благоприятные, теплые отношения в коллективе» вместе с мотивами уважительных отношений с администрацией соответствует потребности в позитивной социальной принадлежности и любви. Верхние уровни «пирамиды потребностей» (в социальных достижениях и самоактуализации) соответствуют приоритетам мотивов удовлетворения научного интереса, продвижения по карьерной лестнице, возможности самореализации и повышения квалификации.

Стабильность на протяжении четырёх лет исследования структуры мотивационных предпочтений персонала свидетельствует об адекватности выбранных приоритетов. Стимулы, которые были актуальны для работников в 2012 г. (заработная плата, благоприятные отношения в коллективе, возможность самореализации), сохранили свою значимость и в 2017 г.

Вместе с тем оценка мотивации труда меняется со временем и зависит от профессиональной категории работника. В целом рост средних оценок понятности системы материального стимулирования, эффективности системы мотивации труда, удовлетворенности заработной платой и интегральной оценки мотивационной среды является подтверждением востребованности принятых руководством обязательств по отношению к персоналу.

#### Выводы

Стабильность стимулов к хорошей работе сотрудников свидетельствует об актуальности мотивационной политики в системе менеджмента качества организации. Мотивационную политику необходимо осуществлять адресно, руководствуясь непосредственными мотивационными предпочтениями работников и с учетом их профессиональной принадлежности. Исполнение обязательств в отношении персонала повышает удовлетворенность сотрудников системой мотивации учреждения, что подтверждается объективными результатами социологического исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Система менеджмента качества. Требования ISO 9001:2015. М.: Стандартинформ, 2015. 24 с.  
*Sistema menedzhmenta kachestva. Trebovaniya ISO 9001:2015. M.: Standartinform, 2015. 24 s.*
2. Можяева Т.П., Ерохина В.А. Управление мотивацией работников в СМК предприятия на основе идентификации персональных ценностей. Вестник Брянского государственного технического университета. 2012. № 2 (34). С. 132-139.  
*Mozhaeva T.P., Erokhina V.A. Upravlenie motivatsiej rabotnikov v SMK predpriyatiya na osnove identifikacii personal'nykh cennostej. Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo texnicheskogo universiteta. 2012. № 2 (34). S. 132-139.*
3. Гришина В.А. Мотивация персонала в рамках системы менеджмента качества промышленного предприятия. Социально-экономические явления и процессы. 2012. № 1 (35). С. 53-56.  
*Grishina V.A. Motivatsiya personala v ramkax sistemy menedzhmenta kachestva promyshlennogo predpriyatiya. Social'no-ekonomicheskie yavleniya i processy. 2012. № 1 (35). S. 53-56.*
4. Артамонова Г.В., Костомарова Т.С., Данильченко Я.В. и др. Анализ достижения целей СМК в НИИ КПССЗ СО РАМН за период 2011-2013 гг. Перспективы 2014 года. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 2. С. 56-65.  
*Artamonova G.V., Kostomarova T.S., Danil'chenko Ya.V. i dr. Analiz dostizheniya celej SMK v NII KPSSZ SO RAMN za period 2011-2013 gg. Perspektivy 2014 goda. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolovanij. 2014. № 2. S. 56-65.*
5. Морозова Е.А., Лузгарева О.И., Данильченко Я.В. и др. Социологическая методика оценки результативности труда персонала. Russian Journal of Management. 2017. № 5 (4). С. 625-633.  
*Morozova E.A., Luzgareva O.I., Danil'chenko Ya.V. i dr. Sociologicheskaya metodika ocenki rezul'tativnosti truda personala. Russian Journal of Management. 2017. № 5 (4). S. 625-633.*
6. Артамонова Г.В., Костомарова Т.С., Данильченко Я.В. и др. Итоги развития системы менеджмента качества Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний за 2014 год. Перспективы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015. № 2. С. 66-73.  
*Artamonova G.V., Kostomarova T.S., Danil'chenko Ya.V. i dr. Itogi razvitiya sistemy menedzhmenta kachestva Nauchno-issledovatel'skogo instituta kompleksnykh problem serdechno-sosudistykh zabolovanij za 2014 god. Perspektivy. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolovanij. 2015. № 2. S. 66-73.*
7. Бедорева И.Ю., Шальгина Л.С., Латуха О.А. Модель устойчивого развития научно-исследовательского учреждения здравоохранения, оказывающего высокотехнологичную медицинскую помощь. Бюллетень сибирской медицины. 2017. № 16 (4). С. 269-279.  
*Bedoreva I.Yu., Shalygina L.S., Latuxa O.A. Model' ustojchivogo razvitiya nauchno-issledovatel'skogo uchrezhdeniya zdravooxraneniya, okazyvayushhego vysokotexnologichnuyu medicinskuyu pomoshh'. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2017. № 16 (4). S. 269-279.*
8. Скворцов В.Н., Маклакова Е.А. Трудовая мотивация работников в современных условиях. Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина. 2013. № 1. С. 54-69.  
*Skvortcov V.N., Maklakova E.A. Trudovaya motivatsiya rabotnikov v sovremennykh usloviyax. Vestnik LGU im. A.S. Pushkina. 2013. № 1. S. 54-69.*

## ПРОФИЛАКТИКА КОНФЛИКТОВ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИКИ В ПРЕДСТАВЛЕНИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

М. В. Доютова<sup>1</sup>, Н. В. Самсонова<sup>2</sup>, Ю. М. Баранова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 50», г. Нижний Новгород.

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», г. Калининград

*Баранова Юлия Михайловна - e-mail: july-baranov@mail.ru*

Дата поступления  
23.08.2018

Нарушения в нормативно-правовом поле являются зачастую причиной большей части конфликтных ситуаций в сфере взаимоотношений врача и пациента. И хотя сама законодательная база является достаточно полной и обширной, непосредственное обращение к ней на уровне учреждений здравоохранения происходит уже по факту возникновения конфликтных ситуаций или при совершении правонарушений, что ставит особую актуальность вопросу обеспечения профилактики этико-правовых конфликтов на уровне административно-управленческого принятия решений. Данная статья является фрагментом большого исследовательского проекта, посвященного выявлению, изучению и развитию коммуникативной компетентности будущих врачей в ситуации конфликта. **Цель исследования:** изучить представления студентов 5-го курса медицинского университета о специфике конфликтов в сфере здравоохранения. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием самостоятельно разработанного нами опросника. В тестировании приняли участие 87 студентов 5-го курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России в возрасте 21–22 года. **Результаты и выводы.** В целом по итогам анализа результатов опроса, было выявлено, что студенты-медики не демонстрируют широкого видения причин и путей разрешения конфликтов, не учитывают всего спектра возможностей и инструментов конфликтологии. Основной причиной возникновения конфликтных ситуаций в сфере здравоохранения является недостаточная правовая подготовка. Эмоциональное выгорание медицинского персонала и повышенная эмоциональная лабильность пациентов зачастую являются причинами возникновения конфликтных ситуаций в сфере здравоохранения. Уже на этапе вузовского обучения будущих врачей необходимо введение курсов медиации и коммуникации, курсов по разрешению конфликтов, не только в рамках курсов психологии, но и в качестве самостоятельных учебных курсов. Необходимо со времен обучения в вузе формировать понимание конфликтных ситуаций и стратегий их разрешения, что будет в дальнейшем способствовать развитию эмоциональной стабильности у будущего врача, толерантности и уверенности в себе.

**Ключевые слова:** конфликт, пациент, давление, стратегии разрешения конфликтов, медиация.

Violations in the legal field are often the cause of most of the conflict situations in the field of doctor-patient relations. Although the legislative framework itself is quite complete and extensive, direct appeal to it at the level of health care institutions is already on the fact of conflict situations or when committing offenses, which puts a special urgency to ensure the prevention of ethical and legal conflicts at the level of administrative and managerial decision-making. This article is a fragment of a large research project devoted to the identification, study and development of communicative competence of future doctors in a conflict situation. **Purpose of the study** is to study the views of the 5<sup>th</sup> year students of the Medical University about the specifics of conflicts in the field of health care. **Materials and methods.** The study was conducted using a self-developed questionnaire. 87 students of the 5<sup>th</sup> course of the Privolzhsky Research Medical University at the age of 21–22 years took part in the testing. **Results and conclusions.** In General, the analysis of the survey results revealed that medical students do not demonstrate a broad vision of the causes and ways of conflict resolution, do not take into account the full range of opportunities and tools of conflict management. We have found that the main cause of conflict situations in the health sector is the lack of legal training. Emotional burnout of medical personnel and increased emotional lability of patients are often the cause of conflict situations in the health sector. Already at the stage of higher education of future doctors, it is necessary to introduce courses of mediation and communication, courses on conflict resolution, not only in the framework of psychology courses, but also as independent training courses. It is necessary to form an understanding of conflict situations and strategies of their resolution from the time of study at the University, which will further contribute to the development of emotional stability of the future doctor, tolerance and self-confidence.

**Key words:** conflict, patient, pressure, conflict resolution strategies, mediation.

### Введение

При оценке психогигиены труда медицинских работников особое беспокойство вызывает увеличение количества и интенсивности конфликтов между врачами и пациентами.

В настоящее время нормативно-правовая база в сфере регулирования отношений врача и пациента достаточно

широко представлена в сфере российского законодательства. Основными нормативными документами, актуальными для темы исследования, являются:

- Федеральный закон от 22 июля 1992 г. № 54871 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (статьи 30, 31), регулирующий общие

права пациента, право граждан на информацию о состоянии здоровья [1].

- Федеральные законы, регулирующие специальные и особые права пациентов на оказание медицинской помощи несовершеннолетним пациентам, инвалидам, лицам, страдающим психическими заболеваниями, больным туберкулезом и другим отдельным категориям граждан.

- Гражданский кодекс РФ, представляющий дополнительные права пациентов (консьюмеристские, потребительские, клиентские) [2].

По нашему мнению, именно нарушения в нормативно-правовом поле являются причиной большей части конфликтных ситуаций в сфере взаимоотношений врача и пациента. И хотя сама законодательная база является достаточно полной и обширной, непосредственное обращение к ней на уровне учреждений здравоохранения происходит уже по факту возникновения конфликтных ситуаций или при совершении правонарушений, что делает особенно актуальным вопрос обеспечения профилактики этико-правовых конфликтов на уровне административно-управленческого принятия решений [3, 4].

В целях обеспечения психогигиены труда врачей и профилактики конфликтов необходимо первоочередное внимание уделять повышению правовой грамотности персонала и пациентов, в том числе посредством специального информационно-методического обеспечения, разрабатываемого с учетом специализации медицинских учреждений.

Нам представляется важным, вслед за А. Анцуповым и С. Баклановским [5], при управлении межличностными конфликтами в сфере здравоохранения также учитывать:

- владение руководителем учреждения алгоритмом управления конфликтом;

- возможность вмешательства в управление конфликтной ситуацией компетентных специалистов (медиатор, психолог, юрист);

- ориентацию на сотрудничество и компромисс как основу общей мотивации врача и пациента на восстановление здоровья.

По нашему мнению, особую актуальность приобретает работа по профилактике конфликтных ситуаций врача и пациента еще на этапе вузовского обучения будущих специалистов-врачей. Само понимание природы конфликта, причин и способов разрешения конфликтных ситуаций в профессиональной деятельности позволит снизить количество конфликтов врачей с пациентами в будущем и повысит эффективность труда специалистов. Именно поэтому нам представляется важным изучить отношение будущих врачей к данной проблеме для дальнейшей выработки приемов обучения студентов разрешению конфликтных ситуаций в профессиональной деятельности и нивелирования количества конфликтов, связанных с самими врачами.

## Цель исследования

Данная статья является фрагментом большого исследовательского проекта, посвященного выявлению, изучению и развитию коммуникативной компетентности будущих врачей в ситуации конфликта.

Цель представленного исследования – изучить представления студентов 5-го курса медицинского университета о специфике конфликтов в сфере здравоохранения.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием самостоятельно разработанного нами опросника. В тестировании приняли участие 87 студентов 5-го курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России в возрасте 21–22 года.

## Результаты и их обсуждение

Обратимся к результатам исследования.

Первоначально нами изучался вопрос понимания проблемы – что такое «конфликт». Большинство студентов (64%) отмечают, что конфликт – это «разногласие между людьми (разные точки зрения)», другие варианты ответов также оказались близкими по значению, но с некоторыми дополнениями, например: «нет взаимодействия между людьми», «столкновение нескольких сторон при нежелании и неумении понять друг друга», «возникновение спорных ситуаций между людьми, в которых обе стороны не хотят принимать сторону другого», «отсутствие взаимопонимания между пациентом и врачом» и другие.

В целом, можно отметить, что среди студентов нет точного и единого понимания, что такое конфликт. Во многом представление о конфликте является бытовым среди студентов, что указывает на особую необходимость дополнительной работы преподавательского состава и психологической службы вуза со студентами по вопросам коммуникативной компетентности врача и стратегий разрешения конфликтов.

Далее нами было выявлено, что значительная часть студентов (54%) готовы в той или иной ситуации пойти на конфликт с пациентом. Достаточными основаниями для этого, по их мнению, могут являться такие ситуации, которые угрожают жизни и здоровью врача: «есть предел терпению, нервы не железные, оставаться в стороне – значит допускать вседозволенность», «пациент просит меня совершить противоправное действие, покушается на мою жизнь и здоровье», «пациент оскорбляет меня, нецензурно выражается, угрожает мне и моей семье», «пациент не прав», «когда пациент допускает лишнее в своем поведении», «когда происходит ущемление моих прав» или «если пациент активно требует конфликта».

Особую озабоченность вызывает такая позиция студентов, которая демонстрирует противоположную точку зрения на возможные причины конфликтов, связанные с излишне альтруистичной позицией студентов, например: «хочу сделать для него лучше», «я знаю, что для него лучше», «хочу добиться его выздоровления; должен доказать необходимость лечения и прием определенного препарата», «его поведение может ухудшить его здоровье». Данную позицию демонстрируют почти треть студентов – 24%.

Также почти треть студентов (22%) отмечают, что не будут вступать в конфликт ни при каких обстоятельствах и всеми силами будут стремиться к уходу их конфликтной ситуации.

На вопрос, оценивающий категории пациентов, которые доставляют наибольшее количество проблем и трудностей в общении ввиду своей конфликтности, студенты выделили следующие типы пациентов:

- пациенты, которые не выполняют предписаний врача и жалуются, что он их не лечит;

- предпочитают лечиться по рекомендации интернета, а не врача;

• занимаются самолечением и не выполняют предписание врача (больше доверяют соседу, телевизионной программе, статье или отзыву в сети Интернет»);

- лгут;
- не уважают врача; относятся без уважения к врачу;
- нагло ведут себя по отношению к врачу либо находятся в состоянии алкогольного, наркотического опьянения, психически больные;
- агрессивно реагируют на замечание, грубят, острят, не отвечают на конкретно поставленные вопросы, не соблюдают назначенного лечения;
- нарушают режим ЛПУ;
- жалуются административным органам.

Анализ данных ответов позволил выявить типы наиболее сложных пациентов, к работе с которыми необходимо готовить будущих врачей особенно, чтобы в начале своей практики врачи были готовы к работе с данными типами пациентов и, тем самым, снижали конфликтность ситуации общения с данной категорией пациентов.

Далее были проанализированы представления студентов по вопросу тактического урегулирования споров с пациентами.

Так, по вопросу возможности применения физического насилия, значительная часть студентов (45%) отметили, что допускает применение физического насилия, например в таких ситуациях, когда «пациент с каким-либо психическим расстройством, когда от него возникает опасность окружающим и ему самому (фиксация пациента)» или «если мне угрожают, используя при этом посторонние предметы или грубую силу». Также значительная часть студентов (55%) ответили, что не будет применять физическое воздействие ни при каких обстоятельствах, так как это не безопасно и наказуемо.

По поводу психологического насилия 100% студентов высказались, что либо «не знают, как это делать», либо «постараются избегать подобного» и «не будут использовать данный прием никогда».

Прием давления студенты предполагают возможным использовать в 38% случаев, например, «в случае оскорбления при выполнении профессиональной деятельности в качестве доказательства нарушения прав», «когда пациенты используют такую же тактику» или «в исключительных ситуациях для принудительной госпитализации пациента при жизнеугрожающих состояниях (родители не хотят лечить смертельно больного ребенка или родственника)». Большая часть студентов (62%) отметили, что не будут использовать данную стратегию разрешения конфликтов.

Использование демонстративных действий находят возможным 43% студентов, обосновывая свой ответ такими примерами ситуаций: «если пациент не согласен с лечением и требует другой терапии, можно попросить написать отказ от госпитализации», «отказ от обязательств, когда пациент не выполняет мои указания», «в воспитательных целях, чтобы осадить пациента и сбить спесь в эмоциональном конфликте». 57% студентов отказываются использовать данный прием.

Санкционирование отмечается многими студентами в качестве эффективного инструмента разрешения конфликтов. Большая часть студентов (72%) отмечают, что можно использовать санкционирование, например, в та-

ких ситуациях, как «наложение запрета на употребление алкоголя при выходе на прогулку на территории больницы, установить запрет на выход из отделения», «в случае, когда нарушение режима лечения может привести к неблагоприятному исходу (смерти) пациента», «при неисполнении указаний врача», «при нанесении тяжкого ущерба здоровью пациента, коллегам».

К приему коалиции можно и следует прибегнуть, по мнению студентов, в таких ситуациях: «при усугублении конфликта, например при подаче заявления в прокуратуру», «при увеличении группы поддержки за счет друзей или со стороны пациента, например, при серьезных заболеваниях, трансплантологии, неизлечимом заболевании, когда пациента надо поддержать», «увеличение группы поддержки за счет руководителя/ в случае хамства пойду/направлю к главному врачу», «если пациенту не нравится лечение», «когда пациент обещает привлечь иные инстанции (знакомых, друзей)», «в случае необоснованных жалоб». 23% студентов отмечают, что не будут использовать данный прием в своей практике.

Все студенты высказались за использование приема «Фиксация своей позиции», например, в ситуациях необходимости убеждения в необходимости определенного лечения, отказе от вредных привычек, в нужной тактике лечения, если на этой почве разразился конфликт, в случае дружественного настроения пациента, недопонимания; любая повседневная ситуация недопонимания между врачом и пациентом или когда логика, факты и здравый смысл неэффективны.

Также все 100% опрошенных студентов отметили, что необходимо использовать прием «дружелюбие». Но 83% отметили, что использовать данный прием нужно всегда, а 17% выдвинули особые условия для его использования, например: «если видно, что пациент заинтересован в лечении», «когда у человека тревожное состояние из-за болезни, страх», «когда пациент комплаентный и его интересы действительно были ущемлены (задержка назначенного приема, ошибка в анамнезе /его утеря и пр.)» либо в случае извинения, если врач действительно был не прав.

Также значительная часть студентов (67%) отметили, что готовы использовать прием «сделка» на основе взаимных уступок, например, если идет взаимный обмен обещаниями, уступками, извинениями, «когда заносчивый пациент начинает наступательную тактику в отношении врача, в ситуации, когда без этого можно было обойтись» или «если это не вредит ни пациенту, ни врачу и не выглядит абсурдно, а нацелено на выздоровление пациента»; «извинение в случае резкого поведения со стороны врача», «если пациент признает свою ошибку, настроен позитивно по отношению к врачу».

В целом, по итогам анализа результатов опроса, было выявлено, что студенты-медики не демонстрируют широкого видения причин и путей разрешения конфликтов, не учитывают всего спектра возможностей и инструментов конфликтологии.

### Выводы

**1.** Основной причиной возникновения конфликтных ситуаций в сфере здравоохранения является недостаточная правовая подготовка. В целях профилактики конфликтов и обеспечения психогигиены труда медицин-

ского персонала необходимо на административном уровне уделять больше внимания нормативно-правовому обучению персонала и пациентов медицинского учреждения. Руководителю необходимо иметь понимание «алгоритма конфликта» и быть готовым к привлечению компетентных специалистов, прежде всего медиатора, психолога или юриста, для вмешательства в управление конфликтом.

**2.** Эмоциональное выгорание медицинского персонала и повышенная эмоциональная лабильность пациентов зачастую являются причиной возникновения конфликтных ситуаций в сфере здравоохранения. Врач всегда должен быть активно включен во взаимодействие с клиентом, сочувствовать ему, каждый раз пытаться войти в его состояние, уметь справляться с «энергетическими разрядами» клиента. Помимо этого, от специалиста требуется быстрое решение возникших проблем, что, безусловно, является ресурсозатратной деятельностью и ведет к ощущению перегрузки, к тому же подключается повышенная ответственность за исполняемые функции и операции.

Специалист несет нравственную, а в случае медицинской помощи еще и юридическую ответственность за вверяемого ему человека. Представители данного типа профессий работают под двойным контролем: внешним и внутренним. Внешний контроль представлен различными социальными институтами, регламентирующими ту или иную сферу деятельности с помощью конкретных предписаний, норм, законов, что, безусловно, является дополнительным стрессовым фактором. Эмоциональное и физическое перенапряжение – это та цена, которую платят специалисты за возможность быть причастными к своей профессии. Помимо этого, фактором эмоционального выгорания является еще и дестабилизирующая организация деятельности врача (бюрократизация, недостаток оборудования, нечеткая организация и планирование деятельности). Все эти факторы могут дополнительно фрустрировать профессионала, что негативно скажется на его взаимоотношениях и качестве оказываемых услуг клиенту.

Именно поэтому необходимо больше внимания уделять вопросу профилактики эмоционального выгорания специалистов, необходимы поддерживающие психологические программы, реализуемые на базе медицинского уч-

реждения – тренинги, индивидуальные консультации психолога, Балинтовские группы и другие.

**3.** Уже на этапе вузовского обучения будущих врачей необходимо введение курсов медиации и коммуникации, курсов по разрешению конфликтов, не только в рамках курсов психологии, но и в качестве самостоятельных учебных курсов. По итогам анализа результатов ответов студентов-будущих врачей по вопросам конфликтных ситуаций с пациентами было выявлено, что необходимо особый акцент в педагогической деятельности делать на психологию общения и разрешения конфликтов. Данный навык должен стать основой коммуникативной компетентности будущего врача. Необходимо со времен обучения в вузе формировать понимание конфликтных ситуаций и стратегий их разрешения, что будет в дальнейшем способствовать развитию эмоциональной стабильности у будущего врача, толерантности и уверенности в себе.

#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Федеральный закон от 22 июля 1993 г. № 5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». 1993.

*Federal'nyj zakon ot 22 iyulya 1993 g. № 5487-1 «Osnovy zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii ob oxrane zdorov'ya grazhdan». 1993.*

**2.** Самсонова Н.В. Конфликтологическая культура специалиста и технология ее формирования в системе вузовского образования: Монография. 2002. С. 143-144.

*Samsonova N.V. Konfliktologicheskaya kul'tura specialista i tehnologiya ee formirovaniya v sisteme vuzovskogo obrazovaniya: Monografiya. 2002. S. 143-144.*

**3.** Самсонова Н.В., Садовская Т.А. Профессиональный конфликт как предмет педагогического исследования. Вестник Российского государственного университета им. И. Канта. 2009. Вып. 5. С. 7-10.

*Samsonova N.V., Sadovskaya T.A. Professional'nyj konflikt kak predmet pedagogicheskogo issledovaniya. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo universiteta im. I. Kanta. 2009. Vyp. 5. S. 7-10.*

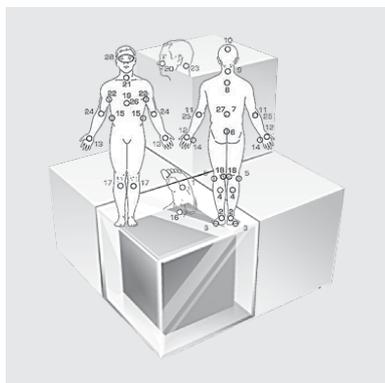
**4.** Шевцова Ю.В., Емелина А.В., Захарова Е.А. К вопросу о конфликтах между врачами и пациентами и психологической готовности врачей к работе. Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 36-39.

*Shevcova Yu.V., Emelina A.V., Zaxarova E.A. K voprosu o konfliktax mezhdru vrachami i pacientami i psixologicheskoy gotovnosti vrachej k rabote. Medicinskij al'manax. 2011. № 5. S. 36-39.*

**5.** Анцупов А.Я., Баклановский С.В. Конфликтология. Учебное пособие. 2013. С. 35-37.

*Ancupov A.Ya., Baklanovskij S.V. Konfliktologiya. Uchebnoe posobie. 2013. S. 35-37.*





# НЕВРОЛОГИЯ

УДК: 616.89(092)

Код специальности ВАК: 07.00.10

## АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ ПИСНЯЧЕВСКИЙ — ОСНОВАТЕЛЬ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ И ДУШЕВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ПОСВЯЩАЕТСЯ 100-ЛЕТИЮ ПИМУ)

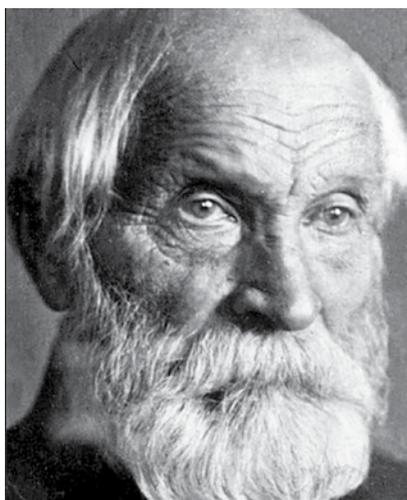
**В. Д. Трошин, О. О. Салтыкова,**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

**А**лександр Иосифович Писнячевский внес славную страницу в развитие педиатрической науки, неврологической помощи в Нижегородской области и становление кафедры нервных и душевных болезней Приволжского исследовательского университета [1].

Александр Иосифович родился 30 августа 1863 года в г. Каменец-Подольский. Окончил Московский университет в 1887 году. Прошел курс обучения в Германии у известного психиатра профессора Ю. Л. А. Коха. В 1887–1890 годах А. И. Писнячевский работал земским врачом в Смоленском уезде Смоленской губернии, в селе Гнездове, потом – ординатором в Смоленской психиатрической лечебнице. В последующем заведовал Полтавской колонией для душевнобольных, был помощником директора Костюженской психиатрической больницы Бессарабского губернского земства.

В тех учреждениях, в которых работал, создавал лаборатории, где детально изучал анатомию нервной системы, проводил клинические лабораторные исследования. Посещал отечественные и зарубежные научные центры, использовал их опыт в своей деятельности. Участвовал в съездах специалистов, научных конференциях, заседаниях научных обществ. В конце 1904 года известный российский психиатр П. П. Кащенко, много лет возглавлявший психиатрическую службу в Нижнем Новгороде, переехал в Москву. Нижегородское губернское земство по его рекомендации пригласило на должность руководителя психиатрических учреждений А. И. Писнячевского, который проработал в этой должности 26 лет (13 лет – до Великой Октябрьской социалистической революции и 13 лет – после). А. И. Писнячевский взялся за дальнейшее совершенствование системы психиатрической помощи в Нижегородской губернии. Он продолжил строительство Ляховской колонии для душевнобольных, по окончании которого занял должность директора.



Свободно владея иностранными языками, он не ограничивался изучением доступной ему зарубежной литературы по вопросам избранной специальности, посещением отечественных научных центров. Александр Иосифович посетил психиатрические клиники Германии, Австрии, Италии и Швейцарии и познакомился с постановкой лечебной работы в этих учреждениях. По возвращении на родину А. И. Писнячевский внес изменения и дополнения в план строительства психиатрической лечебницы: устройство вентиляции, ванн и водопровода. К 1910 году ему удалось создать общее управление городской лечебницы на 100 мест, Ляховской больницы-колонии почти на 400 мест и посемейного патронажа в Балахнинском уезде на 600 мест с приемным покоем. В Город-

ской лечебнице, одновременно выполнявшей функции распределителя, имелась психотерапевтическая амбулатория с «электротерапевтическим кабинетом». В Ляхове трудотерапией был занят 51 процент больных, функционировали шесть мастерских, осуществлялись различные садово-огородные работы. Для больных устраивались чтения с туманными картинками (кинематограф), спектакли, вечера и т. д., выписывались газеты и журналы, имелась библиотека. Удовлетворялись также религиозные потребности пациентов. Для совершения служб и треб в колонию приезжал местный приходской священник.

Кроме того, более спокойные больные ходили в приходскую церковь села Ближнее Константиново. Всякие меры стеснения были принципиально устранены. Помещение в изолятор, хотя и не было совершенно исключено, было крайне ограничено и применялось по большей части как помещение в отдельную комнату. К 1912 году больницу-колонию в Ляхове по плану архитектора П. П. Малиновского расширили до 600 «штатных мест» и организовали неподалеку семейный патронаж с приемным покоем. Кроме того, выделялись деньги для содержания больных, живших

вне психиатрических больниц, и патронажа. В 1909 году земство ассигновало 600 рублей на содержание пациентов, живущих вне больницы, а в 1910 году – 800 рублей.

Большое неудобство для функционирования Балахнинского патронажа составляли весенние разливы Волги, во время которых большая часть села Кубинцева, где жили больные, заливалась водой. Сообщение приемного покоя в Балахне с селом во время разливов было крайне затруднено и поддерживалось только на лодках. Это приводило к несчастным случаям не только с больными, но и со служащими. Врачи поставили вопрос о строительстве между Балахной и Кубинцевом незаливаемой дамбы. Губернское земское собрание ассигновало на ее строительство 6500 рублей. Дамба была сооружена в 1909 году и обошлась в 10 661 рубль.

В 1910 году А. И. Писнячевский поднял вопрос об устройстве приюта для алкоголиков. Он указывал, что приют для алкоголиков должен создаваться при участии города, земства, попечительства о народной трезвости и местного общества трезвости. Более того, он настаивал на том, чтобы съезд врачей принципиально высказался за создание в Нижнем Новгороде специальной больницы для алкоголиков, которая бы и явилась началом дальнейшей организации лечения и призрения алкоголиков в губернии. Этот план ему удалось реализовать в 1913 году, когда он основал (вместе с С. И. Мицкевичем) в Нижегородской губернии больницу для алкоголиков. Она находилась в Лисьих Ямках (современный Богородский район).

А. И. Писнячевский создал один из первых в России приют для умственно отсталых детей (1911). Также он стоял у истоков создания Нижегородской больницы Российского общества Красного Креста.

Александр Иосифович не только принимал пациентов психиатрического профиля, но и активно консультировал по вопросам нервных болезней в различных больницах и лазаретах, выступал экспертом в судах. Придавая исключительное значение изучению распространенности психических заболеваний, он провел вторую (1912) перепись душевнобольных в Нижегородской губернии. В Нижнем Новгороде попытались учесть еще и невротиков. Было выявлено от 3,7 до 10,8 больных на 1000 населения.

А. И. Писнячевский, как и многие его современники, являлся сторонником теории дегенерации (вырождения). Согласно этой теории, сформулированной французскими психиатрами Б. О. Морелем и Моро де Туром, ухудшение жизненных условий ведет к росту болезней населения. Накапливаясь в поколениях одной семьи, физические и психические болезни могут, в конечном счете, привести к вымиранию и вырождению человеческого рода в целом. Патологические изменения (или «стигматы») вырождения проявляются сначала в виде повышенной нервности, алкоголизма, а на поздних стадиях – телесными уродствами, идиотией, рождением нежизнеспособных детей. Многие состояния, считавшиеся патологическими – неврастения, истерия, наркомания, гомосексуализм – были признаны стадиями вырождения. Теория дегенерации ценилась психиатрами за то, что помогла упорядочить пеструю картину психических болезней и патологических состояний. Связывая душевные болезни с наследственностью и физическими особенностями организма, эта теория претендовала на научность. В конце века она получила такое распространение, что во Франции, например, большинство диагнозов начинались словами «психическое вырождение, с» после чего перечислялись основные симптомы. На первый план А. И. Писнячевский ставил изучение условий «вырождения» населения Нижегородской губернии, «так как дегене-

ративные формы преобладали в больнице», а также разработку профилактических мероприятий. Он писал, что условия развития нищеты, пьянства, сифилиса, острых инфекционных заболеваний и других «истощающих моментов» должны быть изучены в связи с развитием душевных заболеваний. Он вел большую разъяснительную работу по вопросам венерических заболеваний, пьянства. Александр Иосифович впервые на территории Нижегородской губернии поставил и изучил реакцию Вассермана (на сифилис).

Если иностранные авторы теории дегенерации упоминали в числе причин вырождения факторы социальные – бедность, алкоголизм, отсутствие гигиены, то их русские коллеги – в первую очередь репрессивный общественно-политический строй. Психиатр Н. И. Мухин не оставлял сомнений в том, что неврастения и вырождение – продукт «унижения», бедности и репрессий. А в 1908 году на собрании, посвященном Б. О. Морелю – создателю теории дегенерации, В. М. Бехтерев назвал главной причиной вырождения русского народа капитализм, конкуренцию и расслоение общества на богатых и бедных. Возможно, подобные взгляды стали одной из причин того, что А. И. Писнячевский относился к революционерам с симпатией, помогал им.

В 1906–1910 годах психиатрическая больница губернского земства была «очагом революционной подпольной деятельности». Врач П. Д. Трайнин не был членом РСДРП (б), но во всем помогал революционерам-подпольщикам. У фельдшера И. И. Ширкеса – социал-демократа, большевика – в квартире хранилась нелегальная партийная литература и укрывались подпольщики. Смотрителем больницы работал В. М. Косарев, вернувшийся из заграницы, где он прошел у В. И. Ленина в Лонжю (около Парижа) марксистскую школу. Также служителем больницы являлся С. И. Евдокимов, участник Лондонского съезда. У него была кличка «Сережа Лондонский». Кроме того, в 1906–1914 годах в больнице-колонии в Лякове, а затем в Городской психиатрической больнице работал упоминавшийся уже С. И. Мицкевич – старый большевик, который впоследствии стал первым директором Музея Революции СССР. Надзирательница Н. В. Золотницкая хранила в своей квартире при женском отделении нелегальную литературу и оружие. На территории больницы под видом душевнобольных прятались революционеры (Н. А. Семашко и др.); большевик П. А. Львов симулировал с помощью врачей психическое расстройство, чтобы избежать смертной казни.

На период руководства А. И. Писнячевского пришелся самый, пожалуй, тяжелый этап функционирования больницы – период Гражданской войны и военного коммунизма. События 1917 года породили социально-политический,



управленческий и финансовый кризис. Сотрудники больниц не получали зарплату, поэтому либо бросали работу и уезжали к родным в деревню, либо искали другие способы выжить. В психиатрических лечебницах больных кормить было нечем, помещения не отапливались, пациенты стали умирать от холода и голода. Существовал также острый недостаток медикаментов, медицинского персонала. Вся система психиатрической помощи, как и медицинской помощи в целом, начала разрушаться. На Александра Иосифовича легли тяжкие заботы о сохранении больницы от полного разрушения.

В нашем распоряжении есть несколько фактов, дающих возможность понять, в каких условиях, в какой ситуации были вынуждены жить и работать нижегородские врачи-психиатры. В августе 1919 года у А. И. Писнячевского изъяли пистолет системы Д. Браунинга. Александр Иосифович потребовал губернскую чрезвычайную комиссию по борьбе с контрреволюцией и саботажем ВЧК при Совнаркоме РСФСР вернуть его, подключив к этому конфликту губернский отдел народного здоровья. Свою просьбу он мотивировал тем, что при служебных поездках по уездам ему необходимо иметь оружие для самообороны.

В этот период времени резко возросла смертность среди больных. В течение 1919 года в больнице-колонии в Ляхове умерло 229 человек, что значительно превышало смертность за все дореволюционные годы. При этом следует учитывать, что к 1 января 1919 года в больнице находилось 267 пациентов (105 мужчин и 162 женщины). В течение 1919 года в больницу поступил 271 пациент (158 мужчин и 113 женщин). Таким образом, из 538 человек, находившихся в больнице к 1 января 1919-го и поступивших в течение 1919 года, умерло 42,6 процента пациентов. В октябре 1918 года больничным советом колонии в Ляхове констатировано катастрофическое положение больных, связанное с недостаточным питанием. Было заявлено, что больные под влиянием постоянного голода вынуждены «поедать испражнения».

В трудном положении находился и персонал. Так, у сиделки первого отделения обнаружили симптомы цинги. Наблюдался высокий уровень заболеваемости и массовый уход сотрудников со службы. Уходили даже служащие, проработавшие в колонии около 15 лет. В другом документе отмечалось, что служащие больницы «живут в страшно тесной и антигигиеничной обстановке, вследствие чего среди них развиваются болезни».

А. И. Писнячевский смог сохранить городскую больницу-колонию в Ляхове, но патронаж (колонии посемейного призрения в Балахне) был ликвидирован 1922 году под влиянием обстоятельств.

После окончания Гражданской войны он выступил одним из инициаторов создания медицинского факультета Нижегородского университета, создал и возглавил (был избран председателем) в 1920 году кафедру нервных и психических болезней (психоневрологии), которой заведовал до 1930 года. В 1923 году он начал читать первые лекции на базе Клиники нервных болезней (на ул. Больничной в Ляхове). Это период организационного становления кафедры, когда к преподаванию психиатрии приглашались лучшие врачи-практики, не имевшие, однако, опыта педагогической и научной работы.

Будучи крупным нейростологом, А. И. Писнячевский создал на кафедре коллекцию препаратов, некоторые из которых готовил сам. Одновременно с руководством больницей и кафедрой он после отъезда профессора В. А. Бешенина взял на себя чтение лекций по физиологии нервно-мышечной системы и органов чувств. Также он

преподавал в Нижегородском педагогическом институте (НПИ). Александр Иосифович читал психологию на первом курсе студентам всех специальностей, психопатологию и дефектологию на третьем курсе всех отделений, был зачислен (1921) на должность профессора НПИ. Являлся консультантом страховой кассы.

В 1926 году А. И. Писнячевский провел третью перепись душевнобольных. Впоследствии (1928) по его инициативе попытались учесть всех психически больных в Нижегородской губернии, а по Нижнему Новгороду – и невротиков. Листки общей переписи, в которых имелась пометка о психическом заболевании переписываемого, были скопированы; этот материал дополнялся данными невропсихиатрических стационаров, амбулаторий и диспансеров, анкетами по врачебным участкам. Нигде в стране, кроме Нижегородской губернии, подобной попытки поличного учета всех психически больных не делалось. В 1931 году А. И. Писнячевский опубликовал статью «О переписи душевнобольных в Нижегородской губернии». Выполненная работа явилась прообразом психиатрических эпидемиологических исследований. А. И. Писнячевский – профессор по нервным и психическим болезням, автор 14 печатных работ. Наиболее важными из них были «Историческая справка о надзирательском персонале в Германии», «К учению о громком мышлении», «О происхождении кататонии».

Большое внимание он уделял подготовке учеников – неврологов и психиатров. В 1930 году им были организованы регулярные научные собрания, которые положили начало Нижегородскому научному обществу неврологов и психиатров.

Под руководством А. И. Писнячевского в больнице началась разработка социально-профилактического направления психиатрической помощи – появились внебольничные трудовые мастерские, производственные артели инвалидов, диспансер, один из первых в СССР профилакторий (созданные совместно с В. М. Чегодаевой, ученицей В. М. Бехтерева). Была основана Клиника нервных болезней.

Развитие Нижегородской неврологии тесно связано с организацией кафедры. Кафедра нервных и душевных болезней была создана на медицинском факультете Нижегородского университета 23 февраля 1921 года. А. И. Писнячевский был основателем и первым руководителем кафедры до 1931 года. Питомец московского университета, А. И. Писнячевский был человеком высокой культуры, широко образованным врачом-гуманистом, общественником, организатором медицинской помощи.

Небольшой коллектив кафедры положил много усилий в подготовке не только молодых врачей, но и специалистов-неврологов, т. к. в начале двадцатых годов прошлого века в Нижнем Новгороде насчитывалось всего девять врачей неврологов-психиатров, а в Нижегородской губернии их вообще не было. В 1930 году А. И. Писнячевский сплотил вокруг себя этот небольшой коллектив врачей, организовал регулярные собрания, положив тем самым начало обществу неврологов и психиатров.

А. И. Писнячевский умер в возрасте 74 лет в 1938 году от рака легких, похоронен на лютеранском кладбище (рядом с Петропавловским) в Нижнем Новгороде (кладбище не сохранилось, ныне это территория парка Кулибина).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трошин В.Д., Семенова Е.П., Густов А.В., Куркина С.А. Нижегородская школа неврологов. Н. Новгород, НГМА, 2002. 250 с.  
*Troshin V.D., Semenova E.P., Gustov A.V., Kurkina S.A. Nizhegorodskaya shkola nevrologov. N. Novgorod, NGMA, 2002. 250 s.*



## I. Цереброваскулярная патология

УДК: 616.61-002.2

Код специальности ВАК: 14.01.11

### ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА ДОДИАЛИЗНОГО ПЕРИОДА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ

А. А. Никитина, А. Е. Хрулёв,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Никитина Анастасия Александровна – e-mail: asia333@yandex.ru*Дата поступления  
18.07.2018

В статье освещена проблема цереброваскулярных нарушений, возникающих при хронической болезни почек (ХБП) в додиализный период заболевания. Морфологические изменения головного мозга у пациентов с ХБП могут быть представлены лейкоареозом, возникновением лакунарных ишемических очагов, атрофии коры и белого вещества головного мозга, увеличением периваскулярных пространств, артериолосклерозом, микрокровоизлияниями, геморрагическими инсультами и субарахноидальными кровоизлияниями, различными патогенетическими вариантами ишемических инсультов, развивающихся на фоне злокачественного атеросклероза и кальцификации сосудов головного мозга. Клиническими проявлениями вышеперечисленных морфологических и васкулярных изменений считаются хроническая ишемия головного мозга в сочетании с церебральной амилоидной ангиопатией и/или кальцифицирующей уремической артериолопатией, ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния. Основываясь на результатах последних исследований, выделены «традиционные» и «нетрадиционные» (специфические) факторы риска развития цереброваскулярных нарушений при ХБП в додиализный период. Артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обменов, возникающие и усиливающиеся в условиях ХБП, рассматриваются как «традиционные» факторы риска возникновения сосудистых церебральных нарушений. Специфические факторы риска церебральных сосудистых расстройств при ХБП появляются в связи с нарушением экскреторной функции почек, накоплением патологических продуктов обмена, нарушением метаболических и синтетических процессов в почках. К специфическим факторам риска относят эндотелиальную дисфункцию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификацию сосудистой стенки, повышение уровней в крови гомоцистеина и  $\beta_2$ -микроглобулина, накопление уремических токсинов, анемию, дисфункцию форменных элементов крови, оксидативный стресс, хроническое воспаление и другие факторы. Дальнейшее изучение роли каждого из факторов риска развития церебральных сосудистых нарушений позволило бы снизить риск инвалидизации и смертности от церебральных сосудистых катастроф среди этих пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; цереброваскулярные нарушения; инсульт; факторы риска; церебральная амилоидная ангиопатия; кальцифицирующая уремическая артериолопатия;  $\beta_2$ -микроглобулинемия; гипергомоцистеинемия; ко-рецептор фактора роста фибробластов klotho.

Cerebrovascular disorders in patients with pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) are highlighted in the article. Morphological changes of the brain in patients with CKD are represented by leukoariosis, appearance of lacunar ischemic foci, atrophy of the cortex and white matter of the brain, increase in perivascular spaces, arteriolosclerosis, microbleeds, hemorrhagic strokes and subarachnoid hemorrhages, various pathogenetic variants of ischemic strokes, evolving for a reason of malignant atherosclerosis and calcification of cerebral vessels. Clinical manifestations of morphological and vascular changes are considered to be a chronic cerebral ischemia in combination with cerebral amyloid angiopathy and/or calcifying uremic arteriopathy, ischemic and hemorrhagic strokes, transient ischemic attacks, subarachnoid hemorrhage. Based on the results of recent studies, «traditional» and «non-traditional» (specific) risk factors for the development of cerebrovascular disorders in pre-dialysis CKD patients were identified. Arterial hypertension, hyperglycemia and hypercholesterinemia are «traditional» risk factors for vascular cerebral disorders, its occur and are enhanced by CKD. Specific risk factors for cerebral vascular disorders in CKD appear for a reason impaired renal excretory function, accumulation of pathological metabolic products, impaired metabolic and synthetic processes in the kidneys. Specific risk factors include endothelial dysfunction, disorders of calcium-phosphorus metabolism and calcification of the vascular wall, increased blood levels of homocysteine and  $\beta_2$ -microglobulin, accumulation of uremic toxins, anemia, dysfunction of blood elements, oxidative stress, chronic inflammation and other factors. Further study of the risk factors role for cerebral vascular disorders would allow to reduce the risk of disability and mortality from cerebral vascular accidents in these patients.

**Key words:** chronic kidney disease; cerebrovascular disorders; stroke; risk factors; cerebral amyloid angiopathy; calcifying uremic arteriopathy;  $\beta_2$ -microglobulinuria; hyperhomocysteinemia; co-receptor of fibroblast growth factor klotho.

## Введение

Концепция хронической болезни почек (ХБП) была принята по инициативе ассоциаций нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI)) в 2002 году и постепенно заменила термин «хроническая почечная недостаточность». Современная трактовка понятия ХБП подразумевает наличие повреждения почек в течение трех и более месяцев в виде структурных или функциональных нарушений с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение указанного периода однозначно свидетельствует о наличии ХБП. На основании уровня клубочковой фильтрации и степени альбуминурии выделяют пять стадий ХБП (таблица 1).

Уровень СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и развитие терминальной почечной недостаточности определяют необходимость перевода пациента на заместительную почечную терапию (программный гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) и начало диализного периода ХБП. Пациенты, находящиеся на 1–5-й стадиях ХБП и не получающие заместительную почечную терапию, относятся к додиализному периоду ХБП.

### Распространенность и актуальность

По данным ряда крупномасштабных исследований распространенность ХБП в общей популяции очень высока, независимо от уровня доходов и качества жизни населения в государстве (таблица 2). Частота встречаемости ХБП сопоставима с таковой при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете (СД), ожирении и составляет по данным разных источников 12,4–17,6% [2]. В РФ признаки ХБП отмечаются у 36% населения в возрасте старше 60 лет, у 16% лиц трудоспособного возраста, а при наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний – в 26% случаев [3–5].

Инвалидизация и смертность при ХБП связаны, в первую очередь, не с самой почечной недостаточностью, которая успешно купируется с помощью методов заместительной терапии, а с сердечно-сосудистыми осложнениями, частота которых значительно повышается уже на ранних стадиях ХБП [6]. Условно сердечно-сосудистые осложнения можно разделить на кардиальные, церебральные и патологию периферического кровотока. Необходимо отметить, что кардиальные осложнения, факторы риска их

развития, стратегии кардио-нефропротекции при ХБП изучены в достаточном объеме [7–9]. В то же время суждения о цереброваскулярных неврологических расстройствах в основном экстраполируются на основании изучения кардиоренальных взаимоотношений. Сами по себе цереброренальные факторы и особенности возникновения цереброваскулярных заболеваний при ХБП в додиализный период мало освещены в мировой литературе и требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на недостаточную изученность данной проблемы, известно, что среди пациентов с ХБП додиализного периода риск как ишемического, так и геморрагического инсультов значительно выше, чем в общей популяции [10]. Приводятся данные о том, что снижение СКФ и альбуминурия взаимосвязаны с высокой инвалидизацией пациентов, худшим функциональным восстановлением и более высокой краткосрочной и отдаленной смертностью в результате церебральных сосудистых событий [11]. Считается, что качество жизни больных ХБП также значительно снижается вследствие хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне возможных патоморфологических перестроек сосудистого русла.

### Морфологические и клинические проявления цереброваскулярных нарушений при ХБП додиализного периода

Морфологическими предпосылками к развитию цереброваскулярных нарушений при ХБП являются формирующиеся микро- и макроангиопатии. Развитию микроангиопатии в основном способствует гиалиновый артериолосклероз, при котором протеины плазмы крови оседают в подэндотелиальном пространстве артериол, часто распространяясь в медию. По мнению большинства авторов, морфологические изменения головного мозга при микроангиопатии у пациентов с ХБП не имеют специфических признаков и сопровождаются разряжением белого вещества (лейкоареозом), возникновением лакунарных ишемических очагов, атрофии коры и белого вещества головного мозга, увеличением периваскулярных пространств, артериолосклерозом, микроркровоизлияниями, геморрагическими инсультами и субарахноидальными кровоизлияниями. Морфологическим следствием макроангиопатий в основном являются макрососудистые патогенетические варианты ишемических инсультов, развивающиеся на фоне злокачественного атеросклероза и кальцификации средних и крупных сосудов головного мозга [12].

**ТАБЛИЦА 1.**

**Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений**

Стадия ХБП	Уровень скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		Уровень альбуминурии		
			A1	A2	A3
			Нормальный и незначительно повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
			<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
C 1	Высокая или оптимальная	≥ 90	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
C 2	Незначительно сниженная	60 - 89	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
C 3a	Умеренно сниженная	45 - 59	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
C 3b	Существенно сниженная	30 - 44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C 4	Значительно сниженная	15 - 29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C 5	Терминальная почечная недостаточность	< 15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Клиническими проявлениями вышеперечисленных морфологических и васкулярных изменений являются церебральные сосудистые расстройства. Считается, что цереброваскулярные нарушения при ХБП додиализной стадии включают дисциркуляторную энцефалопатию (хроническую ишемию головного мозга) в сочетании с церебральной амилоидной ангиопатией и/или кальцифицирующей уремической артериолопатией, ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния.

Трудности своевременной диагностики цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП додиализного периода связаны с возможным наличием дисметаболической энцефалопатии. Большинство авторов к ранним проявлениям дисметаболической уремической энцефалопатии относят астенический синдром, апатию, эмоциональную лабильность, инверсию сна, вегетативные расстройства (нарушения потоотделения, постуральная гипотензия, импотенция, гастроинтестинальные расстройства) и др. При прогрессировании дисметаболических нарушений могут развиваться экстрапирамидные, поведенческие и психотические нарушения в виде миоклоний, астериксиса, тремора, лобной психики, зрительных галлюцинаций, делирия [13, 14]. Практикующие врачи в большинстве случаев связывают эти церебральные проявления у больных додиализного периода ХБП с уремической энцефалопатией. Однако под маской дисметаболических церебральных расстройств могут также скрываться вышеописанные цереброваскулярные нарушения.

Клиническими особенностями проявлений хронических цереброваскулярных и дисметаболических расстройств головного мозга, возникающих на фоне ХБП, являются относительно медленное нарастание неврологического дефицита, длительная компенсация неврологических нарушений и быстрое их купирование при своевременном лечении основного заболевания [15]. Острое возникновение церебральных неврологических нарушений у пациентов с ХБП в большинстве случаев свидетельствует о сосудистом генезе данных расстройств.

#### Факторы риска развития цереброваскулярных событий додиализного периода ХБП

По мнению большинства авторов, факторы риска церебральных сосудистых нарушений при ХБП делятся на «традиционные» и «нетрадиционные» (специфические) [16]. К традиционным факторам риска цереброваскулярных нарушений додиализного периода ХБП относят АГ, СД, гиперхолестеринемия (ГХ). В популяционном мультицентровом исследовании NEPHRONA, проведенном в 2014 г. в Испании, было проанализировано 2445 пациентов с ХБП додиализной стадии и подтверждено, что «традиционные» церебральные факторы риска встречаются при ХБП додиализного периода значительно чаще, чем в общей популяции [17]. В данном наблюдательном исследовании изучались частота и распространенность «традиционных» факторов риска при ХБП; оценка их влияния на риск цереброваскулярных событий не проводилась.

Под воздействием «традиционных» факторов риска у пациентов с ХБП в головном мозге создаются условия для структурных перестроек церебрального сосудистого русла и развития микро- и/или макроангиопатии. Микроангио-

патия может способствовать как ишемическим, так и геморрагическим событиям. Замещение гладкой мускулатуры артериол гиалином ухудшает ауторегуляцию мозгового и почечного кровотока, перфузию органов-мишеней. Считается, что утрата ауторегуляции предрасполагает к церебральным и ренальным ишемическим событиям [18, 19]. Кроме ишемических церебральных катастроф на фоне микроангиопатии, «традиционные» факторы риска могут способствовать развитию кровоизлияний [20, 21]. Макроангиопатия под влиянием «традиционных» факторов риска проявляется в виде злокачественного атеросклероза, кальцификации средних и крупных сосудов головного мозга, что повышает риск развития транзиторных ишемических атак и инсультов у пациентов ХБП в додиализный период.

Результаты исследования PROGRESS (The Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, 2007 г., 6105 пациентов) показывают, что успешная и своевременная коррекция таких традиционных факторов риска, как АГ и гипергликемия, у пациентов с ХБП достоверно уменьшает риск развития церебральных событий [22–24]. Данные о применении статинов у пациентов ХБП противоречивы. Несколько исследований, таких как JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 2010 г.), Study of Heart and Renal Protection, 2011 г. [25, 26], а также мета-анализов, проведенных в 2014 г. [27, 28], показали, что снижение ЛПНП у пациентов ХБП на фоне терапии статинами приводит к снижению сердечно-сосудистого риска, включая цереброваскулярный. По другим данным, в том числе систематического обзора и мета-анализа, проведенных в 2013 г., терапия статинами, снижая частоту основных сердечно-сосудистых заболеваний, не влияет на риск развития инсульта [29].

В додиализном периоде ХБП кроме «традиционных» выделяют специфические факторы риска цереброваскулярных неврологических расстройств. К ним относят эндотелиальную дисфункцию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификацию сосудистой стенки, повышение уровня в крови гомоцистеина (ГЦ) и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -М), накопление уремических токсинов, анемию, дисфункцию форменных элементов крови, оксидативный стресс, хроническое воспаление и другие факторы.

Некоторые из этих факторов возникают в связи с нарушением экскреторной функции почек и патологическим накоплением продуктов обмена. Так, например, избыточное накопление ГЦ оказывает повреждающее действие на

**ТАБЛИЦА 2.**  
Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований

Страна	Исследование	Распространенность 1-5-й стадий ХБП, %	Распространенность 3-5-й стадий ХБП, %
США	NHANES 1999-2006	15	8,1
Нидерланды	PREVEND 2005	17,6	-
Испания	EPIRCE 2005	12,7	-
Китай	Beijing study 2008	14	6,5
Япония	Imai и соавторы 2007	-	18,7
Австралия	AusDiab 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study 2009	12,4	8

эндотелий сосудистого русла, приводя к ускоренному формированию злокачественного атеросклероза и нарушению свертываемости крови [30]. Снижение экскреции  $\beta_2$ -М способствует развитию церебральной амилоидной ангиопатии с увеличением риска нетравматических церебральных кровоизлияний у пациентов с ХБП [31]. Неадекватная экскреция фосфатов почками в условиях ХБП запускает ряд нарушений фосфорно-кальциевого обмена, приводя к патологической кальцификации артериального русла и повышению частоты ишемических и геморрагических катастроф среди пациентов с ХБП [32]. Накопление уремических токсинов также может оказывать неблагоприятное воздействие на церебральное сосудистое русло, усугубляя эндотелиальную дисфункцию, и оксидативный стресс [33], а также повышение проницаемости кишечной стенки для токсинов кишечных бактерий, уровень которых в крови коррелирует с маркерами системного сосудистого воспаления, ригидностью сосудистой стенки и повышенным риском смерти пациентов ХБП [34].

Другие специфические факторы церебральных сосудистых расстройств при ХБП связаны с нарушением метаболических и синтетических функций почек. Так, снижение синтеза эритропоэтина способствует развитию анемии и дисфункции тромбоцитов, что создает условия для увеличения числа ишемических церебральных событий у пациентов ХБП [35]. Кроме того, почками в норме синтезируются ингибиторы кальцификации артериальной стенки, такие как корцептор фактора роста фибробластов 23 *klotho*, защитное действие которых достоверно снижается при ХБП [36].

Обобщая цереброваскулярные специфические нарушения при ХБП, можно выделить структурные и функциональные изменения артериальной стенки. Считается, что структурные специфические изменения начинаются уже на ранних стадиях ХБП в виде раннего атеросклеротического ремоделирования сосудов в сочетании с кальцификацией [37]. Функциональные изменения сосудистой стенки в додиализном периоде ХБП представлены системной эндотелиальной дисфункцией в виде нарушения продукции эндотелиальных факторов и невозможности полноценно поддерживать гемореологический баланс крови [38]. Обсуждается роль специфических факторов в формировании ускоренного атеросклероза посредством индукции экспрессии молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов [39]. Увеличение площади атеросклеротического поражения кровеносного русла, нарушение реологических свойств крови могут способствовать снижению компенсаторных возможностей мозгового кровообращения и прогрессированию ишемии головного мозга [38]. В. Stengel с соавт. (2016) считают, что каждый из специфических факторов может способствовать повышению распространенности цереброваскулярных заболеваний у пациентов ХБП [40]. Больших убедительных научных изысканий по поводу роли специфических факторов риска в развитии церебральных сосудистых нарушений при ХБП не приводится, что требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Необходимо подчеркнуть, что ХБП является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, включая церебральные сосудистые нарушения. Характерными морфологическими изменениями головного мозга при ми-

кроангиопатии у пациентов ХБП являются лейкоареоз, лакунарные ишемические очаги, атрофия коры и белого вещества головного мозга, увеличение периваскулярных пространств, артериолосклероз, микрокровоизлияния, геморрагические инсульты и субарахноидальные кровоизлияния. Морфологическим следствием макроангиопатий в основном являются ишемические инсульты на фоне злокачественного атеросклероза и кальцификации средних и крупных сосудов головного мозга.

Клиническими проявлениями цереброваскулярных нарушений при ХБП додиализной стадии принято считать хроническую ишемию головного мозга в сочетании с церебральной амилоидной ангиопатией и/или кальцифицирующей уремической артериолопатией, ишемический и геморрагический инсульты, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния.

Факторы риска развития цереброваскулярных расстройств при ХБП делятся на «традиционные» (АГ, СД, ГХ) и «нетрадиционные» (специфические). Специфические факторы цереброваскулярного риска включают эндотелиальную дисфункцию, кальцификацию сосудистой стенки и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гипергомоцистеинемию,  $\beta_2$ -микроглобулинемию, накопление уремических токсинов, анемию, дисфункцию форменных элементов крови, оксидативный стресс, хроническое воспаление и другие факторы.

Необходимо также отметить, что данные о влиянии различных факторов на церебральное сосудистое русло в основном экстраполируются на основании исследований кардиальных рисков. Церебральный кровоток и возможные его нарушения при ХБП имеют определенные особенности. В этой связи, с целью своевременной профилактики и совершенствования лечения пациентов с ХБП требуется дальнейшее изучение особенностей цереброваскулярных неврологических расстройств и факторов риска их развития у пациентов с ХБП в додиализный период.

### ЛИТЕРАТУРА

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am. J. of Kidney Diseases*. 2002. Vol. 39. P. 2.
2. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012. Т. 16., № 1. С. 89-115.  
*Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. i dr. Nacional'ny'e rekomendacii. Xronicheskaya bolezni' pochek: osnovny'e principy' skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podxody' k lecheniyu. Nefrologiya. 2012. T. 16., № 1. S. 89-115.*
3. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Терапевтический архив*. 2004. №76. С. 57-61.  
*Dobronravov V.A., Smirnov A.V., Dragunov S.V. i dr. Epidemiologiya xronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti v Severo-Zapadnom regione Rossii: na puti k sozdaniyu registra xronicheskoy pochechnoj bolezni. Terapevticheskij arxiv. 2004. № 76. S. 57-61.*
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004. № 8. С. 7-14.  
*Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M. i dr. Preventivnyj podxod v sovremennoj nefrologii. Nefrologiya. 2004. № 8. S. 7-14.*
5. Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.

(Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009. № 11. С. 144-233.

Bikbov B.T. *Sostoyanie zamestitel'noj terapii bol'ny'x s xronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'yu v Rossijskoj Federacii v 1998–2007 gg. (Analiticheskij otchet po dannym Rossijskogo registra zamestitel'noj pochechnoj terapii)*. *Nefrologiya i dializ*. 2009. № 11. С. 144-233.

6. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2017. № 3. С. 75-80.

Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Sabirov I.S. *i dr. Xronicheskaya bolezni' pochek i cerebrovaskulyarnaya patologiya. Dnevnik Kazanskoy medicinskoj shkoly'*. 2017. № 3. С. 75-80.

7. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010. V. 375. I.9731. P. 2073-2081.

8. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. 2016. V.4. I. 5. P. 307-319.

9. Hung S.-C., Kuo K.L., Peng C.H. et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. 2014. V. 85. I. 3. P. 703-709.

10. Nayak-Rao S., Shenoy M. P. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease: How do we Approach and Manage it? *Indian Journal of Nephrology*. 2017. V. 27. I. 3. P. 167-171.

11. Ovbagele B., Sanossian N., Liebeskind D.S. et al. Indices of kidney dysfunction and discharge outcomes in hospitalized stroke patients without known renal disease. *Cerebrovascular Diseases*. 2009. № 28. P. 582-588.

12. Lau W.L., Huisa B.N., Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl. Stroke Res*. 2017. № 8. P. 67-76.

13. Aminoff M. Neurological dysfunction and kidney disease. In: Aminoff M.G. (ed.). *Neurology and General Medicine* 4th ed. Chapter 18. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2008. P. 327-346.

14. Raskin N.H. Renal disease. In: Merritt's Neurology. Tenth edition. Ed. by L.P.Rowland. Section XXII. Chapter 151. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. P. 886-889.

15. Дамулин И.В., Воскресенская О.Н. Неврологические нарушения при хронической болезни почек. *Неврологический вестник*. Т. XLIX. 2017. Вып. 1. С. 34-39.

Damulin I.V., Voskresenskaya O.N. *Nevrologicheskie narusheniya pri xronicheskoj bolezni pochek. Nevrologicheskij vestnik. T. XLIX. 2017. Vy'p. 1. S. 34-39.*

16. Madero M., Gul A., Sarnak M.J. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2008. № 21. P. 29-37.

17. Betriu A., Martinez-Alonso M., Arcidiacono M.V. et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease. the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. № 29. P. 1415-1422.

18. Bernbaum M., Menon B.K., Fick G. et al. Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015. № 35 (10). P. 1610-1615.

19. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012. № 78 (14). P. 1043-1050.

20. Liu W., Liu R., Sun W. [et al.] Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke*. 2012. № 43 (11). P. 2916-2922.

21. Flythe J.E., Brunelli S.M. Blood pressure variability and dialysis: variability may not always be the spice of life. *J Am Soc Nephrol*. 2014. № 25 (4). P. 650-653.

22. Perkovic V., Ninomiya T., Arima H. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol*. 2007. № 18. P. 2766-2772.

23. Ninomiya T., Perkovic V., Gallagher M. et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int*. 2008. № 73. P. 963-970.

24. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephro*. 2011. № 22. P. 2313-2321.

25. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011. № 377. P. 2181-2192.

26. Ridker P.M., MacFadyen J., Cressman M. et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010. № 55. P. 1266-1273.

27. Zhang X., Xiang C., Zhou Y.H. et al. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014. № 14:19. P. 1-12.

28. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C. et al. HMGCoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. № 5. P. 77-84.

29. Hou W., Lu J., Perkovic V. et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013. № 34. P. 1807-1817.

30. Зобова Д. А., Козлов С. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. *Медицинские науки*. 2016. № 3. С. 132-144.

Zobova D. A., Kozlov S. A. *Rol' gomocisteina v patogeneze nekotory'x zabolevanij. Medicinskie nauki*. 2016. № 3. С. 132-144.

31. Кузьмичев Д.Е., Скребов П.В., Чирков С.В. и др. Амилоидоз. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2016. № 1. С. 59-64.

Kuz'michev D.E., Skrebov P.V., Chirkov S.V. *i dr. Amiloidoz. Zdravooxranenie YUgry: opyt i innovacii*. 2016. № 1. С. 59-64.

32. Lau W.L., Ix J.H. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol*. 2013. № 33 (2). P. 93-105.

33. Watanabe K., Watanabe T., Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*. 2014. № 44. P. 184-193.

34. Rossi M., Campbell K.L., Johnson D.W. et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Arch Med Res*. 2014. № 45 (4). P. 309-317.

35. Chang Y.L., Hung S.H., Ling W. et al. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS One*. 2013. № 8 (12). P. 1-7.

36. Chen T., Mao H., Chen C. et al. The role and mechanism of  $\alpha$ -Klotho in the calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biomed Res Int*. 2015. № 2015. P. 1-7.

37. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Реджапова Н.А. и др. Нейро- и церебропротекция при хронической болезни почек: возможности кандесартана. *Кардиология*. 2017. № 6. С. 69-75.

Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Redzhapova N.A. *i dr. Nefro- i cerebroprotekcija pri xronicheskoj bolezni pochek: vozmozhnosti kandesartana. Kardiologiya*. 2017. № 6. С. 69-75.

38. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2017. № 3. С. 75-80.

Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Sabirov I.S. *i dr. Xronicheskaya bolezni' pochek i cerebrovaskulyarnaya patologiya. Dnevnik Kazanskoy medicinskoj shkoly'*. 2017. № 3. С. 75-80.

39. Lee M. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: metaanalysis. *BMJ*. 2010. № 341. P. 4249-4259.

40. Chillon J.-M., Massy Z. A., Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. № 31. P. 1606-1614.

## НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ РУКИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛАКУНАРНЫМ ИНСУЛЬТОМ

Т. Н. Семенова, В. Н. Григорьева,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Семенова Татьяна Николаевна – e-mail: neurotmdoc@gmail.com

Дата поступления  
02.08.2018

**Введение.** 70% пациентов после перенесенного инсульта имеют функциональный дефицит в руке. Частота встречаемости и неврологическая структура дисфункции руки при лакунарном варианте инсульта (ЛИ) изучены недостаточно. **Целью работы** явилось изучение структуры, частоты встречаемости и тяжести нарушения функции руки у больных с лакунарным инсультом. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов в остром периоде впервые развившегося симптомного ЛИ. Диагноз ЛИ верифицировался на основании результатов магнитно-резонансной томографии. Всем пациентам проведен клинико-неврологический осмотр с количественной оценкой мышечной силы, чувствительности, координации рук, праксиса, а также с оценкой функции руки по Action Research Arm Test. **Результаты.** Мануальная дисфункция выявлена у большинства (в 87%) пациентов с ЛИ. Более чем у четверти больных нарушение функции верхней конечности достигало тяжелой степени и значительно ограничивало повседневную активность. Установлено, что дисфункция руки наиболее часто встречается при таких вариантах лакунарного инсульта, как сенсомоторный, изолированный моторный, апрактический, лакунарный инсульт с дизартрией-неловкой рукой, и лакунарный инсульт с атактическим гемипарезом. «Апрактический» вариант лакунарного инсульта, характеризующийся доминированием в клинической картине кинестетической апраксии, был выделен авторами впервые на основании применения при клиническом обследовании больных, высокочувствительных к данному расстройству тестов. **Заключение.** У девяти из десяти пациентов с ЛИ диагностируется дисфункция руки, у каждого четвертого она достигает выраженной степени. Ведущим вариантом ЛИ у пациентов с нарушением мануальных возможностей является сенсомоторный вариант ЛИ. Одной из причин мануальной дисфункции у пациентов с ЛИ может являться кинестетическая апраксия. Идентификация клинического варианта лакунарного инсульта помогает уточнить структуру неврологических нарушений, лежащих в основе нарушения функции руки, и имеет важное значение для разработки индивидуальных программ реабилитации данной категории больных.

**Ключевые слова:** нарушение функции руки, мануальная дисфункция, апраксия, лакунарный инсульт, лакунарный синдром.

**Introduction.** 70% poststroke patients have the upper extremity dysfunction. The problem of manual dysfunction after lacunar stroke (LS) is insufficiently studied. **Purpose of the study** was to evaluate the incidence and severity of the hand dysfunction in patients with acute lacunar stroke. **Materials and methods.** 60 patients with acute LS were examined. The neurological examination included the assessment of muscle strength, sensitivity, coordination of arm, praxis and the evaluation of the upper extremity function with Action Research Arm Test. **Results.** High prevalence (86,6%) of the manual dysfunction in these patients was revealed. The severe upper extremity dysfunction was present in more than a quarter of patients. It was suggested to distinguish the apraxic type of the LS along with other its typical and atypical variants. This variant is characterized by the prevalence of kinesthetic apraxia in the clinic. It was found that the hand dysfunction is most often occurred in such LS as sensory-motor, isolated motor, apraxic, dysarthria-clumsy hand and ataxic hemiparesis LS. **Conclusion.** Up to 87% of patients with LS have hand dysfunction, in every fourth person it reaches a severe degree. The leading variant of LS in patients with impairment of the manual capabilities is the sensory-motor variant of LS. One of the causes of the manual dysfunction in patients with LS may be the kinesthetic apraxia. Thus, it is advisable to include tests for praxis in an examination of patients with LS. The identification of the clinical variant of LS helps to clarify the structure of the neurological disorders underlying the impairment of upper extremity function, and it is important for the development of individual rehabilitation programs for these patients.

**Key words:** upper extremity dysfunction, manual dysfunction, apraxia, lacunar stroke, lacunar syndrome.

### Введение

Инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения [1, 2]. Одним из очень значимых факторов нарушения трудоспособности после инсульта служит нарушение функции руки, которое встречается у 70% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [3–5].

До 15–30% всех инсультов составляет его лакунарный вариант [6–9]. Частота встречаемости дисфункции руки и приводящие к ней неврологические расстройства у пациентов с лакунарным инсультом (ЛИ) не изучены. В то же

время исследование данного вопроса имеет важное значение для оптимизации подходов к нейрореабилитации перенесших инсульт больных [10].

**Целью исследования** являлось изучение частоты встречаемости и выраженности дисфункции руки у пациентов с разными вариантами острого лакунарного инсульта.

### Материалы и методы

Мы наблюдали 60 человек (34 мужчины, 26 женщин) в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст 64,3±11,1 года), поступивших в остром периоде лакунарного ишемического

инсульта в Региональный сосудистый центр ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» с января по декабрь 2017 года.

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных от 18 до 80 лет; острый период лакунарного ишемического инсульта; развитие инсульта впервые в жизни, способность понимать обращенную речь. Критериями исключения служили: геморрагический характер инсульта, преморбидная соматическая и/или психическая патология в стадии декомпенсации и выраженное когнитивное снижение, делающее невозможным понимание инструкций.

Всем пациентам в остром периоде инсульта (3–5-е сутки) проводились клинико-неврологическое, нейровизуализационное, инструментальное и лабораторное обследование в соответствии со стандартами оказания помощи больным с острой цереброваскулярной патологией в сосудистых центрах.

Классический неврологический осмотр дополнялся количественной оценкой поверхностной и глубокой чувствительности (от 0 баллов – полная утрата чувствительности, до 4 баллов – сохранная чувствительность); координации рук по результатам проведения пальце-носовой пробы (от 0 – выраженная дисметрия, до 4 баллов – сохранная координация); силы мышц проксимальных и дистальных отделов руки с помощью Скандинавской шкалы инсульта (Scandinavian Stroke Scale, или сокращенно SStSc, англ.) [11, 12]; темпа и объема движений в руках и выраженности гипокинезии по 23–25 пунктам третьего раздела Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale или сокращенно UPDRS, англ.) [13], а также кинестетического праксиса.

Пробы на кинестетическую апраксию включали тест «Копирование положений кисти руки экзаменатора» (КПКРЭ), содержащий шесть заданий на копирование поз [14], и тест «Воспроизведение позы пальцев руки» (ВППР), включавший три задания [15, 16].

Также применялись тесты для диагностики и других апраксий, однако акцент делался на кинестетическую апраксию, поскольку из всех видов нарушений праксиса именно она в наибольшей степени определяет дисфункцию руки.

С целью интегральной оценки тяжести неврологической симптоматики инсульта применялась Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, или сокращенно NIHSS, англ.) [17].

Функция руки исследовалась с помощью следующих тестов: Тест исследования функции руки [18] и Интегральный тест на праксис верхней конечности [19].

Тест исследования функций руки (Action Research Arm Test, сокращенно ARAT, англ.) представляет собой стандартизованную шкалу, оценивающую двигательную функцию верхней конечности. Суммарный результат составляет от 0 до 57 баллов, при этом более высокий балл отражает более сохранную функцию руки.

Интегральный тест на апраксию верхней конечности (Test of Upper Limb Apraxia, сокращенно TULIA., англ.) используется для комплексной количественной оценки праксиса и включает в себя 12 заданий на воспроизведение абстрактных и символических жестов, в которых за каждое верное выполнение одного задания дается 1 балл.

На основании вышеописанных количественных шкал у пациентов установлены следующие неврологические синдромы.

Парез/паралич диагностировался при снижении силы мышц проксимальных и дистальных отделов руки по данным шкалы SStSc до 4 баллов и менее, а клинически значимое нарушение поверхностной и/или глубокой чувствительности – при снижении соответствующей количественной оценки до 3 баллов и ниже.

Нарушение координации движений в руке (атаксия) диагностировалось при наличии дисметрии по данным пальце-носовой пробы (3 балла и менее) при условии сохранности мышечной силы или легком парезе (оценка по шкале SStSc не менее 4 баллов) и отсутствии выраженных нарушений поверхностной чувствительности (количественная оценка чувствительности не менее 3 баллов), а при наличии нарушений глубокой чувствительности (3 балла и менее) – ставился сенситивный вариант атаксии.

Апраксия диагностировалась по данным TULIA (оценка менее 9 баллов) и при отсутствии первичного неврологического дефицита (пареза, чувствительных расстройств, атаксии) либо при его легкой выраженности, не объяснявшей наличие у больного мануальной дисфункции; кинестетический вариант апраксии выявлялся по тесту КПКРЭ (оценка менее 4 баллов) и ВППР (оценка менее 2 баллов).

Гипокинезия диагностировалась в случае, если суммарная оценка по 23–25 пунктам третьего раздела UPDRS составляла 2 и более балла при условии относительной сохранности силы руки (оценка по SStSc составляла не менее 4 баллов).

Нарушение функции руки устанавливалось в том случае, если у больного имелись жалобы на снижение возможности владеть рукой в сочетании с одним или несколькими из следующих пунктов: 1) оценка по UPDRS – 2 балла и более (как встречающаяся менее чем у 5% здоровых лиц); 2) оценка по тесту КПКРЭ – 3 балла и менее и тесту ВППР – 1 балл и менее, а суммарный результат по TULIA составил менее 9 баллов; 3) снижение суммарного показателя по ARAT – менее 55 баллов [20].

Выраженность нарушения функции руки оценивалась следующим образом: суммарная оценка по ARAT от 0 до 10 баллов соответствовала резко выраженной, от 11 до 21 балла – выраженной, от 22 до 42 баллов – умеренной, от 43 до 54 баллов – легкой дисфункции руки [20]. Кроме того, в том случае, когда суммарная оценка по ARAT составляла более 54 баллов, но по данным других тестов выявлялось нарушение функции руки, то оно расценивалось как легкое.

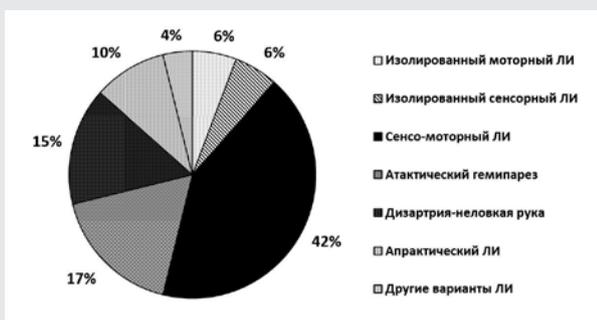
Диагноз ЛИ верифицировался по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и устанавливался в случае выявления очага острой ишемии диаметром менее 15 мм в режимах DWI и FLAIR [9].

Клинический вариант ЛИ диагностировался в зависимости от наличия/отсутствия у больного пареза, гипестезии, атаксии и кинестетической апраксии в руке, а также с учетом присутствовавшей/отсутствовавшей в клинической картине дизартрии и центрального прозопареза.

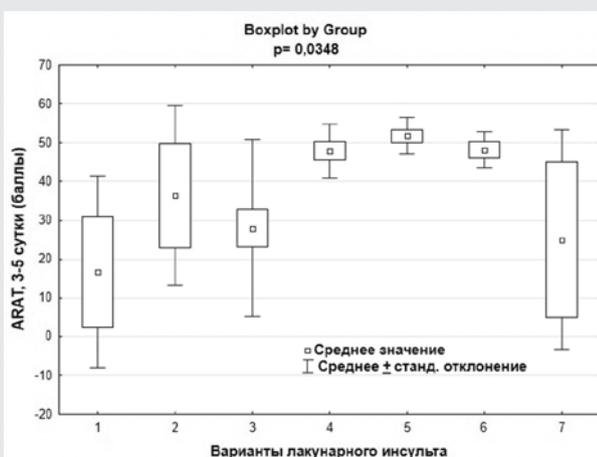
Были выделены следующие варианты ЛИ: изолированная контралатеральная геми/моногипестезия (далее – «изолированный сенсорный вариант» ЛИ); изолированный контралатеральный геми/монопарез (далее –

«изолированный моторный вариант» ЛИ); контралатеральный парез и гипестезия («сенсомоторный» ЛИ); гемипарез в сочетании с контралатеральной атаксией («атактический гемипарез»); дизартрия с гипокинезией и атаксией руки, сочетавшаяся или не сочетавшаяся с легким монопарезом и/или моногипестезией руки («дизартрия-неловкая рука»), дизартрия-центральный прозопарез; контралатеральный гемипарез и ипсилатеральная гемиатаксия, сочетавшиеся с поражением черепномозговых нервов; контралатеральная гемигипестезия и ипсилатеральная гемиатаксия, сочетавшиеся с поражением черепно-мозговых нервов; контралатеральная кинестетическая апраксия, как сочетавшаяся, так и не сочетавшаяся с легким монопарезом и/или моногипестезией (далее – «апрактический» ЛИ) [21–23].

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета прикладных программ Statistica\_v\_10. Нормальное распределение результатов описывалось средними значениями и среднеквадратическими отклонениями. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с указанием медианы и межквартильного интервала в виде 25% и 75%



**РИС. 1.**  
*Частота встречаемости различных вариантов лакунарного инсульта, сопровождающихся дисфункцией руки.*



**РИС. 2.**  
*Средние показатели дисфункции руки по ARAT при различных вариантах лакунарного инсульта, сопровождающихся дисфункцией руки. Варианты ЛИ: 1 – изолированный моторный вариант ЛИ, 2 – изолированный сенсорный вариант ЛИ, 3 – сенсомоторный вариант ЛИ, 4 – атактический гемипарез, 5 – дизартрия-неловкая рука, 6 – апрактический вариант ЛИ, 7 – другие варианты ЛИ.*

процентилей. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался W-критерий Вилкоксона. Для проверки гипотез о равенстве средних количественных порядковых признаков более чем в двух независимых выборках использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускала – Уоллиса.

### Результаты исследования

Неврологические нарушения имелись в клинической картине у всех больных с ЛИ. Средняя оценка по NIHSS у них составила  $4,6 \pm 2,2$  балла.

Изолированный моторный вариант ЛИ был выявлен у 3 из 60 (5%), изолированный сенсорный вариант – у 8 из 60 (13,3%), сенсомоторный вариант – у 22 из 60 (36,7%), атактический гемипарез – у 10 из 60 (16,7%), дизартрия-неловкая рука – у 8 из 60 (13,3%), апрактический вариант – у 5 из 60 (8,3%), другие варианты ЛИ – у 4 из 60 (6,7%) пациентов.

Таким образом, наиболее распространенным вариантом ЛИ являлся сенсомоторный, который встречался статистически значимо чаще, чем изолированный моторный вариант ( $p=0,0000$ ), апрактический вариант ( $p=0,0002$ ), изолированный сенсорный вариант ( $p=0,0034$ ), дизартрия-неловкая рука ( $p=0,0034$ ) и атактический гемипарез ( $p=0,007$ ).

Нарушение функции руки обнаружено у 52 из 60 пациентов (86,6%) с ЛИ. Дисфункция руки отмечалась при большинстве ЛИ, за исключением ЛИ с дизартрией-центральный прозопарезом, ЛИ с контралатеральной гемигипестезией и ипсилатеральной гемиатаксией. Нарушение функции верхней конечности встречалось у всех больных с изолированным моторным ЛИ (3 из 3, или 100% случаев), сенсомоторным ЛИ (22 из 22, или 100% больных), ЛИ с дизартрией-неловкой рукой (8 из 8, или 100% больных) и апрактическим ЛИ (5 из 5, или 100% больных). Из числа пациентов с атактическим гемипарезом мануальная дисфункция присутствовала в 9 из 10 (90%), а при изолированном сенсорном варианте ЛИ – в 3 из 8 (37,5%) случаев.

Те больные, у которых возникло нарушение функции руки, чаще всего (в 22 из 52, или 42,3% случаев) имели сенсомоторный вариант ЛИ (рис. 1).

В структуре причин дисфункции руки отмечалось статистически значимое преобладание сенсомоторного варианта ЛИ над атактическим гемипарезом ( $p=0,0062$ ), а также над такими вариантами ЛИ, как дизартрия-неловкая рука ( $p=0,0029$ ), апрактический ЛИ ( $p=0,0000$ ), изолированный сенсорный ЛИ ( $p=0,0000$ ) и изолированный моторный ЛИ ( $p=0,0000$ ).

Из числа 52 пациентов с ЛИ, которые имели нарушение функции руки, резко выраженная дисфункция наблюдалась у 10 (19,2%) человек, выраженная – у 5 (9,6%), умеренная – у 4 (7,7%) и легкая – у 33 (63,5%). Имелась статистически значимая зависимость степени тяжести дисфункции руки от варианта ЛИ ( $p=0,03$ ) (рис. 2). Наибольшая выраженность мануальной дисфункции отмечалась при изолированном моторном варианте и сенсомоторном варианте ЛИ.

### Обсуждение

Лакунарный инфаркт является одним из фенотипических подтипов болезни малых сосудов головного мозга и представляет собой небольшой церебральный инфаркт (диаметром менее 15 мм), возникающий в зоне кровоснабжения лентикюлостриарных, таламогеникулярных,

таламоперфорирующих и парамедианных понтинных артерий/артериол [7, 21, 22]. Он составляет 15–30% всех острых мозговых инсультов [6–9]. Несмотря на большое внимание к ЛИ, проблема нарушений функции руки при ЛИ до сих пор изучена мало, что и определяет актуальность представленного исследования данной проблемы.

Термин «лакунарный инсульт» мы используем для обозначения лакунарного ишемического инсульта. В этой связи следует отметить, что ЛИ может быть не только ишемическим, но и геморрагическим [24]. Мы избегаем применения термина «лакунарный синдром», поскольку «лакунарные синдромы» описаны как при лакунарных, так и при обширных инсультах [8]. Кроме того, ЛИ может манифестироваться не только лакунарными синдромами, так, например, до 20% острых лакунарных инфарктов характеризуются развитием таких клинических проявлений, которые ранее объяснялись лишь поражением коры головного мозга (хотя ЛИ никогда не имеет кортикальной локализации) [25]. Клинические разновидности ЛИ мы обозначаем как «варианты ЛИ» [6].

Применение в комплексном обследовании больных методик детальной оценки праксиса позволило нам впервые выделить апрактический вариант ЛИ, характеризующийся доминированием в клинической картине кинестетической апраксии. Полученные данные согласуются с исследованиями последних десятилетий, указывающими на возможность возникновения нарушений праксиса при поражении не только коры головного мозга, но и подкорковых отделов структур головного мозга, то есть области локализации ЛИ [26].

Полученные результаты указывают на то, что в структуре клинических вариантов острого ЛИ преобладает сенсомоторный вариант, а самым редким среди классических вариантов ЛИ является изолированный моторный. Эти результаты отличаются от тех, которые получены А. Arboix, J. L. Martí-Vilalta (2009) и U. Sundar, V. Ghuge (2015) и указывают на наибольшую распространенность моторного варианта ЛИ [23, 27]. Этот факт может объясняться тем, что перечисленные авторы обследовали больных не в остром, а в подостром периоде ЛИ, когда сенсорные и другие немоторные нарушения у многих больных уже регрессируют.

В нашем исследовании у 86,6% пациентов в остром периоде симптомного ЛИ диагностировалось нарушение функции руки. Данный показатель выше, чем те данные, которые приводятся в работах Р. Langhorne et al. (2009), Н. С. Persson et al. (2012), Р. Raghavan (2015) по исследованию нарушения мануальных возможностей у постинсультных пациентов в целом [3–5]. Высокий показатель частоты встречаемости дисфункции руки в нашей работе может быть объяснен тем, что при обследовании больных мы учитывали даже легкое ухудшение мануальных функций, которое могло бы остаться незамеченным в случае применения менее чувствительных тестов или игнорирования тестов на праксис. В этой связи следует отметить, что наиболее часто в исследованиях применяются такие методики, как ARAT, Fugl–Meyer Assessment Upper Extremity (шкала Фугл–Мейера оценки верхней конечности) [28, 29], которые малочувствительны к нарушениям мелкой моторики кисти и к апраксии [30].

В нашем исследовании нарушение функции руки чаще всего отмечалось в клинике сенсомоторного варианта ЛИ, т. е. у больных, имевших сочетание пареза и гипестезии.

У большинства (63,5%) пациентов диагностировалось легкое нарушение мануальных возможностей, что соответствует классическим представлениям о ЛИ как об ОНМК с благоприятным прогнозом и невысоким уровнем функциональных ограничений [7]. Однако, на наш взгляд, заслуживает внимания тот факт, что наиболее выраженные нарушения функции руки по тесту ARAT отмечались более чем у четверти пациентов и чаще встречались в клинике сенсомоторного и изолированного моторного вариантов ЛИ.

### Выводы

Дисфункция руки отмечается у 86,6% пациентов с острым симптомным ЛИ, и более чем у четверти из них нарушение функции является тяжелым.

Нарушение мануальных возможностей наиболее часто встречается при таких клинических вариантах лакунарного инсульта, как сенсомоторный, изолированный моторный, апрактический, лакунарный инсульт с дизартрией-неловкой рукой и лакунарный инсульт с атактическим гемипарезом.

Определение клинического варианта лакунарного инсульта помогает прояснить структуру неврологических расстройств, лежащих в основе дисфункции руки, и поэтому имеет важное значение для разработки индивидуальных программ реабилитации данной категории больных.

В клиническое обследование больных с лакунарным инсультом целесообразно включать задания на кинестетический праксис, поскольку одной из причин нарушения функции руки у данной категории пациентов может служить кинестетическая апраксия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кожина А.В., Левин О.С. Фармакотерапия больных, перенесших ишемический инсульт, в период реабилитации. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 1. С. 4–11.
2. Kozhinova A.V., Levin O.S. *Farmakoterapiya bol'ny'x, perenesshix ishemi-cheskij insul't, v period reabilitacii. Sovremennaya terapiya v psixiatrii i neurologii.* 2015. № 1. С. 4–11.
3. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014. № 383 (9913). P. 245–254.
4. Langhorne P., Coupar F., Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009. № 8. P. 741–754. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70150-4.
5. Persson H.C., Parziali M., Danielsson A., Sunnerhagen K.S. Outcome and upper extremity function within 72 hours after first occasion of stroke in an unselected population at a stroke unit: a part of the SALGOT study. *BMC Neurol.* 2012. № 12. P. 162. DOI: 10.1186/1471-2377-12-162.
6. Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015. № 26 (4). P. 599–610. DOI: 10.1016/j.pmr.2015.06.008.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
8. Suslina Z.A., Piradov M.A. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika.* М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
9. Moran C., Phan T.G., Srikanth V.K. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke.* 2012. № 7. P. 36–46.
10. Airbox A., Sánchez M.J. Definitions for Lacunar Syndromes, Lacunar Strokes, Lacunar Infarcts and Lacunes: from Clinical to Neuroimaging. *Int. J. of Neurol. Res.* 2015. № 1 (2). P. 68–71. DOI:10.17554/j.issn.2313-5611.2015.01.12.

9. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease.[E-version] /Stroke and Vascular Neurology. 2016. № 1 (3). P. 83-92. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435198/ (date of the application 16.06.2018).
10. Lo A.C., Guarino P.D., Richards L.G. et al. Robot-Assisted Therapy for Long-Term Upper-Limb Impairment after Stroke. N Engl J Med. 2010. № 362. P. 1772-1783. DOI: 10.1056/NEJMoa0911341.
11. Lindstrom E., Boysen G., Waage C. L. et al. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. Cerebrovasc Dis. 1991. № 1. P. 103-107.
12. Гончар И.А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга Медицинский журнал. 2005. № 3. С. 124-126.  
Gonchar I.A. *Sovremennyy'e sistemy' ocenki stepeni tyazhesti bol'ny'x s infarktom mozga Medicinskiy zhurnal*. 2005. № 3. S. 124-126.
13. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003. № 18 (7). P. 738-750.
14. Kimura D., Archibald Y. Motor functions of the left hemisphere. Brain. 1974. № 97. P. 337-350.
15. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Издательство Московского университета, 1973. 376 с.  
Luriya A.R. *Osnovy' nejropsixologii*. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta, 1973. 376 s.
16. Глозман Ж.Г. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования. М.: Центр лечебной педагогики, 1999. 160 с.  
Glozman Zh.G. *Kolichestvennaya ocenka danny'x nejropsixologicheskogo obsledovaniya*. M.: Centr lechebnoj pedagogiki, 1999. 160 s.
17. Kasner S.E., Chalela J.A., Luciano J.M. et al. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. Stroke. 1999. № 30 (8). P. 1534-1537.
18. McDonnell M. Action research arm test. Aust J Physiother. 2008. № 54 (3). P. 220.
19. Vanbellingen T., Kersten B., Van de Winckel A. et al. A new bedside test of gestures in stroke: the apraxia screen of TULIA (AST). Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011. № 82. P. 389-392.
20. Hoonhorst M.H., Nijland R.H., van den Berg J.S. et al. How Do Fugl-Meyer Arm Motor Scores Relate to Dexterity According to the Action Research Arm Test at 6 Months Poststroke? Arch Phys Med Rehabil. 2015. № 96 (10). P. 1845-1849. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.06.009.
21. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. Neurology. 1982. № 32 (8). P. 871-6.
22. Fisher CM. Lacunar infarcts. A review. Cerebrovasc Dis. 1991. № 1. P. 311-320.
23. Arboix A., Martí-Vilalta J.L. Lacunar stroke. Expert Rev Neurother. 2009. № 9 (2). P. 179-196. DOI: 10.1586/14737175.9.2.179.
24. Arboix A., Garcia-Eroles L., Massons J. et al. Hemorrhagic lacunar stroke. Cerebrovasc Dis. 2000. № 10. P. 229-234.
25. Potter G., Doubal F., Jackson C. et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2010. № 29. P. 395-402.
26. Leiguarda R. Limb apraxia: cortical or subcortical. Neuroimage. 2001. № 14 (1 Pt 2). P. 137-141.
27. Sundar U., Ghuge V. Lacunar Syndromes-Where is the Lesion? J Assoc Physicians India. 2015. № 63 (6). P. 41-44.
28. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I. et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med. 1975. № 7 (1). P. 13-31.
29. Malouin F., Pichard L., Bonneau C. et al. Evaluating motor recovery early after stroke: comparison of the Fugl-Meyer Assessment and the Motor Assessment Scale. Arch Phys Med Rehabil. 1994. № 75 (11). P. 1206-1212.
30. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Алексеевич Г.В. Методы оценки двигательных функций верхней конечности. Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 7. С. 101-107. DOI: 10.17116/jnevro201611671101-107.  
Prokopenko S.V., Mozhejko E.Yu., Alekseevich G.V., 2016. *Metody' ocenki dvigatel'ny'x funkcij verxnej konechnosti. Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2016. № 7. S. 101-107. DOI: 10.17116/jnevro201611671101-107.



ВАК: 616.831-005:616.155.34

Код специальности ВАК: 14.01.11

## КОРРЕЛЯЦИИ НЕЙРОТРОФИНОВ КРОВИ С ФАКТОРАМИ СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

 С. В. Цепилов<sup>1,2</sup>, Ю. В. Каракулова<sup>1</sup>, И. В. Кондратюк<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»,

<sup>2</sup>ЗАО «Курорт "Ключи"», с. Ключи, Пермский край

Каракулова Юлия Владимировна – e-mail: julia.karakulova@mail.ru

 Дата поступления  
17.08.2018

**Цель:** изучить уровень нейротрофических факторов в периферической крови у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и определить их корреляции с факторами сосудистого риска. **Материалы и методы.** Обследовано 73 пациента с ХИМ 1–2-й стадий. Обследованные пациенты были в возрасте от 45 до 84 лет, средний возраст пациентов составил 63,1±8,5 года. По полу пациенты распределились следующим образом: женщин было 60, мужчин – 13 человек. Проводилось психометрическое тестирование, суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение липидного спектра крови, определение уровня нейротрофических факторов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF, ciliary neurotrophic factor, CNTF) в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов наблюдались когнитивные нарушения различной степени выраженности. Количественное содержание BDNF в сыворотке крови составило 3,58±1,87 нг/мл, CNTF – 512,8±214,3 пг/мл. Уровень BDNF имел положительную корреляцию с MoCA-тестом, липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), а также отрицательную корреляцию с CNTF. Уровень CNTF имел положительную корреляцию с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии как слева, так и справа. **Выводы.** Мозговой нейротрофический фактор обладает антиатеросклеротической направленностью действия, цилиарный нейротрофический фактор может выступать в качестве маркера повреждения мозговой ткани при хронической цереброваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейротрофические факторы.

**Purpose of the study.** To study the level of neurotrophic factors in patients' peripheral blood with chronic cerebral ischemia (CCI) and to determine their correlation with the factors of vascular risk. **Materials and methods.** 73 patients were examined with chronic cerebral ischemia (CCI) of the 1<sup>st</sup>-2<sup>nd</sup> stage. The examined patients were aged from 46 to 84 years; the average age of patients was  $63,1 \pm 8,6$  years. The distribution of patients by sex was as follows: there were 60 women and 13 men. We conducted psychometric testing, daily monitoring of blood pressure, duplex scanning of brachiocephalic arteries, determination of blood lipid spectrum, determination of the level of neurotrophic factors (brain-derived neurotrophic factor, BDNF, respiratory neurotrophic factor, CNTF) in blood serum. **Results.** Cognitive impairment of varying degrees of expression was observed in all patients. The quantitative serum BDNF content was  $3,58 \pm 1,87$  ng/ml, and CNTF- $512,8 \pm 214,3$  pg/ml. The BDNF level had a positive correlation with the MoCA test, high density lipoprotein (HDL), and negative correlation with CNTF. The CNTF level was positively correlated with the duration of the disease, age, night index of hypertension, daily and daily pulse arterial pressure and percentage of stenosis of the internal carotid artery both to the left and to the right. **Conclusions.** The cerebral neurotrophic factor has an anti-atherosclerotic effect; the ciliary neurotrophic factor can act as a marker of brain tissue damage in chronic cerebrovascular pathology.

**Key words:** chronic cerebral (brain) ischemia, cognitive impairment, neurotrophic factors.

### Введение

Медленно прогрессирующая церебральная дисфункция, возникающая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях церебральной гипоперфузии, называется хронической ишемией мозга (ХИМ) [1, 2]. Клинические особенности ХИМ проявляются комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений, в первую очередь когнитивными расстройствами [3].

Наиболее частым этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая липоглианоз мелких пенетрирующих артерий. У больных, не имеющих артериальной гипертензии, поражение мелких артерий может быть связано с микроатероматозом начального отдела пенетрирующих артерий или закрытием атеросклеротической бляшкой просвета крупных сосудов в месте отхождения от него пенетрирующих ветвей, реже амилоидной ангиопатией, воспалительными или наследственными ангиопатиями [4].

Механизм гибели нейронов зависит не столько от абсолютного количества нейротоксических веществ, сколько от дефицита нейротрофических влияний. Нейротрофины – семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются нейронами и клетками глии, способствуют пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования нейронов [5]. Снижение их количества способствует некрозу и апоптозу нервных клеток [6].

Нейротрофические факторы воздействуют на механизмы нейропластичности, регулируя формирование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, арборизацию (ветвление дендритов) и спрутинг (рост аксонов) в направлении клеток мишеней, обеспечивают пластичность синапсов, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов [7–9]. Одним из более изученных нейротрофинов является BDNF [10].

Обнаружено, что среди пожилых лиц деменция и сахарный диабет были связаны с низкими уровнями BDNF в плазме крови. При сочетании сахарного диабета и деменции выявлены самые низкие уровни BDNF в выборке, что свидетельствует о наличии «синергетического» эффекта деменции и диабета на уровень BDNF [11].

Другой нейротрофин – цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) – позволяет проследить изменения в центральной нервной системе (ЦНС) [12, 13]. С одной стороны, он проявляет свойства росткового фактора, индуктора нейрогенеза, способствующего нейрональной и глиальной дифференцировке, а с другой – выраженность деструкции мозговой ткани, поскольку молекулы CNTF присутствуют внутри клетки и при разрушении появляются в плазме крови [14, 15].

Несмотря на количество работ, посвящённых в последнее время нейротрофическим факторам при различных патологических состояниях, изучение влияния факторов сосудистого риска при хронической ишемии головного мозга на нейротрофические факторы BDNF и CNTF до конца не изучены.

**Цель работы:** изучить уровень нейротрофических факторов в периферической крови у пациентов с ХИМ и определить их корреляции с факторами сосудистого риска.

### Материалы и методы

Обследованы 73 пациента с хронической ишемией мозга 1–2-й стадий. Обследованные пациенты были в возрасте от 46 до 84 лет, средний возраст пациентов составил  $63,1 \pm 8,6$  года. По полу пациенты распределились следующим образом: женщин было 60, мужчин – 13 человек. По ИМТ в выборке не было пациентов с дефицитом массы и недостаточной массой тела (ИМТ 18,5 и менее), 19 человек имели нормальную массу тела (ИМТ = 18,5–25), 28 пациентов – избыточную массу тела (ИМТ = 25–30), 20 исследованных имели ожирение 1-й степени (ИМТ = 30–35), 3 человека – ожирение 2-й степени (ИМТ = 35–40) и 3 человека – ожирение 3-й степени (ИМТ = 40 и более). По факторам риска пациенты с ХИМ были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с ХИМ, страдающие артериальной гипертензией в сочетании с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) (46 человек); 2-я группа – пациенты с ХИМ, страдающие артериальной гипертензией, без признаков атеросклеротического поражения БЦА (13 больных); 3-я группа – пациенты с ХИМ, имеющие признаки атеросклеротического поражения БЦА с нормальным артериальным давлением (14 человек). Все пациенты с артериальной гипертензией принимали гипотензивные препараты, а также антиагреганты. Сравнительный анализ пациентов с ХИМ

проводился с 15 относительно здоровыми лицами без признаков сосудистого поражения головного мозга, сопоставимыми по полу и возрасту.

Больным проводились общеклиническое, неврологическое (шкала National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), шкала повседневной активности Бартелл) и психометрическое тестирования (тест реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера–Ханина, шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES – D), краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE)), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батарея лобной дисфункции (FAB). Для определения сывороточных нейротрофических факторов BDNF, CNTF использовался сэндвич-метод ИФА с помощью наборов фирмы «Clone Cloude Corp». Артериальная гипертензия была верифицирована в ходе планового суточного холтеровского мониторирования (ХМ) артериальной давления (АД) с помощью носимого кардиорегастратора «Кардиотехника-4-АД-3»(М) (производитель ЗАО «Инкарт», РФ). Для верификации атеросклероза БЦА всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование с помощью УЗ-сканера «Logiq 7» линейными датчиками 7,5 и 2,5 МГц (производитель General Electric Healthcare, Китай по лицензии США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft., USA.). Оценка исходных данных по виду распределения позволила использовать непараметрические методы вариационной статистики. Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовался критерий Манна–Уитни, для сравнения показателей до и после лечения – критерий Вилкоксона. Взаимосвязи количественных признаков изучены методом корреляционно-регрессионного анализа и непараметрическим методом с расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (R). Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

По данным ХМ АД 59 человек страдали артериальной гипертензией, у 14 человек гипертензии не было выявлено, САД и ДАД среднее днём до лечения соответственно составляло  $131,8 \pm 15,6$  и  $75,2 \pm 15,2$  мм рт. ст. Индекс гипертензии днём составлял САД  $30,4 \pm 28,2\%$ , ДАД  $14,4 \pm 20,3\%$ . По данным дуплексного сканирования у 60 человек выявлен атеросклероз БЦА, у 13 исследуемых атеросклероз не выявлен.

Пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти (100%), настроения (74%), шум в голове (22%), головные боли (54%), нарушение координации движений (38%). При объективном исследовании выявлено нарушение конвергенции (12%), симптомы орального автоматизма (68%), лёгкая пирамидная недостаточность (28%), нарушение координации движений (28%), амиостатический синдром (18%). Средний балл по шкале NIHSS до лечения в группе пациентов с ХИМ составил  $2,66 \pm 1,42$  балла, степень инвалидизации по шкале Barthell –  $96,1 \pm 3,7$  балла (в группе контроля  $98,5 \pm 1,5$  балла,  $p = 0,045$ ). Анализ состо-

яния эмоционально-личностной сферы больных ХИМ по шкале CES-D демонстрировал субклиническую депрессию, средний показатель составил  $19,3 \pm 9,6$  балла, что соответствует лёгкой степени (субдепрессия) и достоверно ( $p = 0,01$ ) превышает аналогичный показатель в группе контроля  $15,2 \pm 9,1$  балла. Тест Спилбергера–Ханина ситуативной и личностной тревожности составил  $43,8 \pm 10,3$  и  $46,3 \pm 10,5$  балла, что соответствует высокому уровню и статистически превышает значение группы контроля  $34,5 \pm 5,1$  ( $p = 0,000$ ) и  $40,6 \pm 6,1$  ( $p = 0,007$ ) балла соответственно. Тестирование когнитивных функций по шкале MMSE выявило снижение балльной оценки до  $25,05 \pm 2,25$ , что соответствует преддементным когнитивным нарушениям, что достоверно ( $p = 0,000$ ) меньше, чем у лиц группы контроля –  $28,71 \pm 0,9$  балла, Монреальская шкала оценки когнитивных функций также выявила когнитивные нарушения –  $22,5 \pm 2,0$  балла, что также достоверно ниже ( $p = 0,000$ ), чем у группы контроля –  $28,2 \pm 1,1$  балла. Тест-батарея лобных дисфункций выявила снижение среднего показателя до  $14,49 \pm 1,6$  балла, у здоровых –  $16,85 \pm 0,96$  ( $p = 0,03$ ). При ранжировании результатов краткой шкалы психического статуса у 58 человек имели место додементные когнитивные нарушения, у 13 человек выявлена деменция лёгкой степени выраженности, у двух человек – умеренной степени.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора в периферической крови у пациентов с ХИМ  $3,58 \pm 1,87$  нг/мл не выявило статистических различий с группой контроля –  $3,12 \pm 2,4$  нг/мл. При этом у мужчин уровень BDNF был статистически ( $1,96 \pm 1,34$  нг/мл  $p = 0,003$ ) ниже, чем у женщин –  $3,92 \pm 1,79$  нг/мл. У пациентов с наличием атеросклероза без АГ содержание BDNF было достоверно ниже ( $2,41 \pm 1,2$  нг/мл,  $p = 0,004$ ), чем у пациентов, имеющих сочетание АГ с атеросклерозом ( $4,16 \pm 2,03$  нг/мл). При исследовании корреляций выявлена положительная корреляция BDNF с данными MoCA теста ( $R = 0,695$   $p = 0,02$ ), липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) ( $R = 0,364$   $p = 0,007$ ) и отрицательная корреляция с CNTF ( $R = -0,377$   $p = 0,01$ ).

Содержание CNTF у пациентов с ХИМ было  $512,8 \pm 214,3$  пг/мл, что статистически выше, чем у группы здоровых лиц –  $308,1 \pm 61,8$  пг/мл ( $Pm-w = 0,03$ ). Уровень CNTF был значимо выше в возрастной группе старше 70 лет ( $764,0 \pm 261,7$  пг/мл), чем в группе пациентов 40–59 лет ( $422,7 \pm 110,4$  пг/мл,  $p = 0,002$ ) и в группе пациентов 60–69 лет ( $482,0 \pm 186,0$  пг/мл,  $p = 0,004$ ).

При сравнении пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ) выявлено, что количественное содержание CNTF статистически выше у пациентов с ожирением ( $547,7 \pm 176,2$  пг/мл), нежели у пациентов с нормальным весом ( $340,8 \pm 129,9$  пг/мл,  $p = 0,04$ ).

При корреляционном анализе было определено, что CNTF имел положительную связь с возрастом пациентов ( $R = 0,454$   $p = 0,003$ ) и продолжительностью заболевания ( $R = 0,366$   $p = 0,02$ ), с ночным индексом гипертензии, как с систолическим ( $R = 0,675$   $p = 0,00$ ), так и с диастолическим ( $R = 0,453$   $p = 0,02$ ), с дневным пульсовым АД ( $R = 0,353$   $p = 0,04$ ) и суточным пульсовым АД ( $R = 0,381$   $p = 0,02$ ), с процентом стеноза ВСА как слева ( $R = 0,389$   $p = 0,01$ ), так и справа ( $R = 0,395$   $p = 0,01$ ).

## Выводы

В группе обследованных пациентов с хронической ишемией мозга выявлено снижение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и повышение уровня цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови.

При внутрigrупповом анализе по факторам сосудистого риска снижение BDNF выявлено у пациентов, имеющих атеросклероз брахиоцефальных артерий, и у мужчин при разделении по полу. Обнаружена положительная корреляционная связь уровня BDNF с ЛПВП, что свидетельствует об антиатеросклеротической направленности действия нейротрофина.

Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови имел обратный вектор и повышался при наличии следующих факторов сосудистого риска: у пациентов старше 70 лет, при ожирении (3-я группа по ИМТ). Повышенное содержание CNTF в плазме крови является маркером повреждения клеток, индикатором процессов некроза и апоптоза. Количественный показатель CNTF дает прямую корреляционную зависимость с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии, что непосредственно способствует прогрессированию хронического цереброваскулярного заболевания. Таким образом, количественное содержание CNTF в сыворотке крови может выступать объективным маркером прогрессирования многоочагового сосудистого поражения при хронической цереброваскулярной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.  
*Gusev E.I. Ishemiya golovnogo mozga/E.I.Gusev, V.I.Skvortsov. M.: Meditsina, 2001. 328 s.*
2. Шлякто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Ч. 2. Вестник Российской академии медицинских наук. М.: 2012. № 7. С. 20-29.  
*Shlyakhto E.V., Barantsevich E.R., Scherbak N.S., Galagudza M.M. Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya ishemicheskoy tolerantnosti golovnogo mozga. Ch. 2. Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk. M.: 2012. № 7: S. 20-29.*
3. Герасимова М.М. Хроническая ишемия головного мозга пособие для врачей. Тверь. 2014. 7 с.  
*Gerasimova M.M. Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga posobie dlya vrachej. Tver'. 2014. 7 s.*
4. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A., et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002. № 1. P. 426-36.
5. Громова О.А. Труды XVII Нац. конгресса «Человек и лекарство». 2010. Т. 2. С. 79.  
*Gromova O.A. Trudy XVII Nats. kongressa «Chelovek i lekarstvo». 2010. T. 2. S. 79.*
6. Варанкин Ю.Я. Возможность предупреждения развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с первичной хронической цереброваскулярной патологией. *Нервные болезни*. 2012. № 4. С. 39-42.  
*Varankin YU.YA. Vozmozhnost' preduprezhdeniya razvitiya i progressirovaniya narushenij kognitivnykh funktsij u patsientov s pervichnoj khronicheskoy tserebrovaskulyarnoj patologiej. Nervnye bolezni. 2012. № 4. S. 39-42.*
7. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии. *Неврологический журнал*. 2014. № 6. С. 36-39.  
*Karakulova YU.V., Amirakhova L.SH. Rol' nejrotrofinov v vosstanovlenii posle ishemicheskogo insulta pod vliyaniem nejroprotektornoj terapii. Nevrologicheskij zhurnal. 2014. № 6. S. 36-39.*
8. Jonhagen, M. E. Nerve growth factor treatment in dementia. *Alzheimer Dis. Assoc Disord*. 2000; 14: 31-38.
9. <http://www.rcsb.org/structure/1B8M> (дата обращения 06.07.2018).  
<http://www.rcsb.org/structure/1B8M> (data obrashheniya 06.07.2018).
10. Robinson R.C. The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 4 heterodimer reveal a common Trk-binding site. Cambridge University Press. 1999. P. 2589-2597.
11. Passaro A., Dalla Nora E., Morieri M. L., et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population. *The Journals of Gerontology Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2015. № 70 (3). P. 294-302. doi: 10.1093/gerona/глу028.
12. Adler R. Ciliary neurotrophic factor as an injury factor. *Current Opinion in Neurobiology*. 1993. № 3 (5). P. 785-789.
13. Шаманская М.Г., Юдицкая Е.А., Шишеников Д.В. Интратекальная продукция цилиарного нейротрофического фактора и аутоантител к нему у больных с алкогольной зависимостью. *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 1. С. 46-48.  
*Shamanskaya M.G., Yuditskaya E.A., Shishenkov D.V. Intratekal'naya produktsiya tsiliarnogonejrotroficheskogo faktora i autoantitel k nemu u bol'nykh s alkogol'noj zavisimost'yu. Sibirskij meditsinskij zhurnal. 2009. № 1. S. 46-48.*
14. Emsley J.G., Hagg T. Endogenous and exogenous ciliary neurotrophic factor enhances forebrain neurogenesis in adult mice. *Experimental Neurology*. 2003. № 183 (2). P. 298-310.
15. Kuroda H., Sugimoto T., Horii Y., Sawada T. Signaling pathway of ciliary neurotrophic factor in neuroblastoma cell lines. *Med. Pediatr. Oncol*. 2001. № 36 (1). P. 118-121.

## БИОМАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. Н. Воскресенская<sup>1</sup>, Н. Б. Захарова<sup>2</sup>, Ю. С. Тарасова<sup>2</sup>, Н. Е. Терёшкина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет),

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

*Воскресенская Ольга Николаевна – e-mail: vos-olga@yandex.ru*

Дата поступления  
16.08.2018

**Актуальность.** Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в механизме развития атеросклероза. **Цель исследования:** установление клинико-диагностического значения маркеров эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). **Материалы и методы.** Обследованы 107 человек – пациенты с ХИГМ и 30 человек практически здоровых лиц (контрольная группа). Помимо общеклинических обследований проводилось определение следующих показателей: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) в сыворотке и плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты и обсуждение.** Выявлено, что у пациентов ХИГМ активный процесс воспаления в сосудистой стенке (повышение уровня MCP-1 и СРБ) сопровождается снижением её компенсаторных возможностей в построении коллатералей путем ангиогенеза (снижение уровня VEGF), что в итоге может приводить к прогрессированию ишемии головного мозга. **Заключение.** Изменение уровня биомаркеров воспаления и ангиогенеза является лабораторным отображением дисфункции эндотелия церебральных сосудов и должно учитываться при индивидуализации терапевтической тактики данного контингента пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры, СРБ, MCP-1, VEGF.

**Introduction.** Endothelial dysfunction plays a key role in the mechanism of development of atherosclerosis. **Purpose of the study:** establishment of clinical and diagnostic value of markers of endothelial dysfunction at the chronic ischemia of a brain (CIB). **Materials and methods.** 107 people – patients from CIB and 30 people of almost healthy faces (control group) are examined. Definition of the following indicators was carried out: a Monocyte Chemoattractant Protein -1 (MCP-1), C-reactive protein (CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF A) in serum and plasma of blood by method of the ELISA. **Results and discussion.** It is revealed, that at patients of CIB active process of inflammation in a vascular wall (increase in the MCP-1 and CRP level) is followed by decrease in her compensatory opportunities in construction collaterally by angiogenesis (decrease in the VEGF level) that as a result can lead to progressing of ischemia of a brain. **Conclusion.** Changes of level of biomarkers of inflammation and angiogenesis the endothelia of cerebral vessels is laboratory display of dysfunction and it has to be considered at individualization of therapeutic tactics of this contingent of patients.

**Key words:** the chronic ischemia of a brain, endothelial dysfunction, biomarkers, MCP-1, CRP, VEGF.

В Российской Федерации у лиц трудоспособного возраста хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) выявляется в 20–30% случаев [1]. Распространенность ХИГМ связывают со старением населения планеты, а также увеличением количества факторов риска, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, дислипидемия и др. [2]. Всё чаще ХИГМ выявляется в более молодом возрасте [3–6]. Основой патогенеза является гипоксия головного мозга [7], которая приводит к первичному системному гуморальному ответу, с формированием эндотелиальной дисфункции и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии у эндотелия эндокринных, пара- и аутокринных функций. Основные функции эндотелия заключаются в поддержании сосудистого гомеостаза, в регуляции сосудистого тонуса, в таких сложных процессах, как фибринолиз, коагуляция, воспаление, тромбоз, ангиогенез [8]. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в механизме развития атеросклероза. Одним из механизмов эндотелиальной дисфункции является нарушение баланса между выделяемыми эндотелием вазодилататорами и

вазоконстрикторами [9]. В связи с участием эндотелия во многих стратегически важных патологических процессах перспективным становится поиск биомаркеров, позволяющих оценить состояние эндотелия и тяжесть эндотелиальной дисфункции. Наиболее изученным маркером воспаления является С-реактивный белок, в меньшей степени моноцитарный хемоаттрактантный протеин I (MCP-1) [10]. За последние годы накоплены данные исследований, позволяющих рассматривать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) как маркер нарушений ангиогенной функции эндотелия [11, 12]. Соотношение активности указанных маркеров при ХИГМ, их роль в прогрессировании недостаточности мозгового кровообращения до настоящего времени остаётся не совсем понятной.

**Целью исследования** было установление клинико-диагностического значения маркеров эндотелиальной дисфункции при ХИГМ.

### Материалы и методы

В исследование были включены результаты обследования 137 человек, из них 107 человек – пациенты с ХИГМ, и 30 практически здоровых лиц аналогичного возраста, которые составили контрольную группу. Критериями

**ТАБЛИЦА.**

*Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза у обследованных практически здоровых лиц и больных с ХИГМ*

Группа обследованных	Статистический показатель	VEGF сыворотки (пг/мл)	VEGF плазмы (пг/мл)	МСП-1 сыворотки (пг/мл)	СРБ сыворотки (мг/л)
Практически здоровые лица в возрасте 41-60 лет (n=30)	Медиана	<b>675,15</b>	<b>300,95</b>	<b>158,8</b>	<b>2,1</b>
	Квартиль 25%	374,2	197,9	115,8	1,5
	Квартиль 75%	750	370	168,6	2,9
Больные ХИГМ (n=107)	Медиана	<b>178,3*</b>	<b>85,1*</b>	<b>271,6*</b>	<b>3,93*</b>
	Квартиль 25%	81,17	46,4	156,85	2,56
	Квартиль 75%	386,3	235,8	457,35	7,4

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  по сравнению с группой от 41 года до 60 лет.

включения в исследование были больные ХИГМ гипертонического и атеросклеротического генеза в возрасте от 50 до 80 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие пациента в исследовании. Критериями исключения были: 1) энцефалопатия другого генеза 2) семейные и индивидуальные случаи нарушения процессов свертывания крови; 3) выраженные когнитивные нарушения (деменция); 4) любые заболевания, диагностированные анамнестически, при клиническом и/или лабораторно-инструментальном обследовании, которые могли препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на его результаты.

Средний возраст пациентов ХИГМ составил  $63,9 \pm 0,06$  года. Женщин было 78, мужчин 29 человек. Наиболее частыми жалобами были: пошатывание при ходьбе, головокружение, снижение памяти, периодическая головная боль, слабость, утомляемость, повышение артериального давления (АД). Также пациенты предъявляли жалобы, связанные с последствиями перенесённых ранее инсультов (слабость и неловкость в паретичных конечностях, нечёткость речи, выпадение полей зрения). Анамнестические данные свидетельствовали о наличии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у 34 пациентов (32%), из них 5,6% пациентов повторно перенесли инсульт. Давность перенесенного инсульта в среднем составила  $5,2 \pm 0,75$  года. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе отмечены у 11 человек (10%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения – у 9 пациентов (8,4%). Инфаркт миокарда перенесли 3 пациента (2,8%). Такие кардиологические осложнения, как нарушения ритма сердца, выявлены у 10 пациентов (9,3%). Артериальная гипертензия (АГ) 3-й стадии риск 4 зафиксирована у 53%, АГ 2-й стадии риск 3 – у 25%, АГ 1-й стадии риск 2 – у 19,2%, не страдали АГ 2,8% пациентов. В неврологическом статусе отмечались: легкий мозжечковый синдром, анизорефлексия, симптомы орального автоматизма, псевдобульбарный синдром, синдромы чувствительных, двигательных и когнитивных нарушений, гемианопсия.

Гипотензивную терапию получали 90% пациентов. 100 (93,4%) человек получали антиагрегантную терапию. Терапию статинами получали 30 пациентов (28%).

Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц в возрасте 41–60 лет, которые были осмотрены терапевтом, неврологом, отоларингологом, офтальмологом и гинекологом, проведены стандартные лабораторные обследования. В лабораторных анализах не выявлено значимых отклонений от нормы. Вошедшие в контрольную группу лица

не страдали сахарным диабетом, не имели церебральных жалоб, сосудистых заболеваний в анамнезе.

Протокол обследования пациентов включал: сбор анамнеза, исследование неврологического статуса по общепринятой методике, нейропсихологическое тестирование (краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов), биохимический анализ крови (глюкоза, липидный спектр, креатинин, мочевины, АлАТ, АсАТ, общий, прямой и непрямой билирубин), дуплексное исследование брахиоцефальных сосудов, МРТ головы. Помимо стандартных общеклинических исследований проводилось определение следующих показателей: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МСП-1), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) в сыворотке и плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). Взятие крови проводили у пациентов натощак в утренние часы из кубитальной вены. Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v10.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты исследования**

Полученные результаты (таблица) показывают, что у больных ХИГМ по сравнению с группой практически здоровых лиц в сыворотке крови повышен уровень таких показателей воспаления как МСП-1 (до 171% уровня нормы) и СРБ (до 187% уровня нормы). При этом у всех пациентов ХИГМ снижен уровень VEGF в сыворотке и плазме крови (до 26,4% от величины нормы в сыворотке крови,  $p < 0,05$  и 28,2% от величины нормы в плазме крови,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении ангиогенной функции эндотелия.

**Заключение**

У пациентов ХИГМ определяются активный процесс воспаления в сосудистой стенке (повышение уровня МСП-1 и СРБ) и снижение её компенсаторных возможностей в построении коллатералей путем процесса ангиогенеза (снижение уровня VEGF), что в итоге может приводить к прогрессированию ишемии головного мозга и должно учитываться при индивидуализации терапевтической тактики данного контингента пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. № 1 (1). С. 10-16.  
 Suslina Z.A. *Sosudistaya patologiya golovnogo mozga: itogi i perspektivy. Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. 2007. № 1 (1). S. 10-16.

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., Медицина; 2001. 328 с.

*Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. M., Meditsina; 2001. 328 s.*

3. Анисимова А.В. Прогностическое значение гемореологических и морфоденситометрических параметров клеток крови для оценки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. № 11. С. 46-48.

*Anisimova A.V. Prognosticheskoe znachenie gemoreologicheskikh i morfodensitometrisheskikh parametrov kletok krovi dlya otsenki progressirovaniya tserebrovaskulyarnoj nedostatochnosti. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2011. № 11. S. 46-48.*

4. Атаян А.С., Фоякин А.В., Машин В.В. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика. Анналы клинической неврологии. 2011. № 5 (2). С. 4-7.

*Atayan A.S., Fonyakin A.V., Mashin V.V. Idiopaticheskaya arterial'naya gipotenzija: nevrologicheskie narusheniya, tserebral'naya i tsentral'naya gemodinamika. Annaly klinicheskoy nevrologii. 2011. № 5 (2). S. 4-7.*

5. Гафаров В.В. Влияние депрессии на риск возникновения инсульта у мужчин в возрасте 25–64 лет. Неврологический журнал. 2006. № 3. С. 26-29.

*Gafarov V.V. Vliyaniye depressii na risk vozniknoveniya insul'ta u muzhchin v vozraste 25-64 let. Nevrologicheskij zhurnal. 2006. № 3. S. 26-29.*

6. Кулеш С.Д., Лихачев С.А., Филина Н.А. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 6 (1). С. 14-19.

*Kulesh S.D., Likhachev S.A., Filina N.A. Pyatiletnyaya vyzhivaemost' posle mozgovogo insul'ta. Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii. 2012. № 6 (1). S. 14-19.*

7. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. № 9 (2). С. 102-107.

*CHukanova E.I., CHukanova A.S. KHronicheskaya ishemiya mozga, nejroplastichnost', vozmozhnosti terapii. Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika. 2017. № 9 (2). S. 102-107.*

8. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. Медицинские новости. 2012. № 6. С. 6-11.

*Polonetskij O.L., Polonetskij L.Z. Disfunktsiya ehndoteliya i ateroskleroz. Meditsinskie novosti. 2012. № 6. S. 6-11.*

9. Luscher T.E., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stiekstoffmoxid (NO, Nitric Oxide). Internist. 1997. № 38. P. 411-419.

10. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточно-го взаимодействия при ишемическом инсульте. Журн. неврол. и психиат. 2014. № 114 (2). С. 15-20.

*Maksimova M.YU., Komel'kova L.V., Okhtova F.R. Faktory mezhkлетochnogo vzaimodejstviya pri ishemicheskom insul'te. Zhurn. Nevrol. i psikiat. 2014. № 114 (2). S. 15-20.*

11. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev. 2008. № 22 (10). P. 1276-1312.

12. Page A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence. 2013. № 15 (4). Supl 6. P. 507-516.



## МНОГОЦЕНТРОВОЕ (ПИЛОТНОЕ) ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛИАТИЛИНА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

М. М. Одинак<sup>1</sup>, И. А. Вознюк<sup>1</sup>, М. А. Пирадов<sup>2</sup>, С. А. Румянцева<sup>3</sup>, А. Н. Кузнецов<sup>4</sup>, С. Н. Янишевский<sup>1</sup>, С. Ю. Голохвастов<sup>1</sup>, Н. В. Цыган<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва;

<sup>3</sup>ГУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова», г. Москва;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова», г. Москва

Полный текст статьи опубликован в журнале «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», Т. 4, 2010, № 1, С. 20-27.

Разнообразие факторов риска, этиологии, особенности церебральной ангиоархитектоники определяют «гетерогенность инсульта» и прогрессивность течения острой цереброваскулярной патологии. Существование областей с различной степенью повреждения в регионе нарушенного кровообращения — «ядерной» зоны ишемии и «ишемической полутени» — обусловлено тем, что помимо некротического распада роль в регуляции клеточного гомеостаза играет процесс отсроченной, программированной гибели (апоптоз) нейронов и нейроглии. Экспериментальные модели с постоянной и преходящей окклюзией, ряд МРТ-исследований, выполненных на животных, демонстрируют, что после первоначального восстановления кровотока развивается отсроченное повреждение ткани мозга. Совокупностью причин «реперфузионного» повреждения является высокая активность метаболических процессов, вызванных гипоксией, гипогликемией, метаболическим ацидозом, перифокальным (или диффузным) отеком мозгового вещества и вторичной гипоперфузией, а также продолжающимся воздействием факторов риска/патогенеза.

Тем не менее, церебральная ишемия в области обратимого повреждения, запущенная гипоксическим каскадом «кальциевой» гибели, имеет пространственные и временные границы. Длительность периода обратимости («терапевтическое окно») индивидуальна и учитывается современной тактикой лечения инсульта. Эта тактика подразумевает решение двух основных задач: максимально раннее восстановление мозгового кровотока и/или проведение нейропротективной терапии. Выделяют несколько целей при борьбе за выживаемость нейроцитов при состоявшейся ишемии: снижение экспрессии глутамата, нормализация работы ионных насосов и активности Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, восстановление уровня фосфатидилхолина, ослабление активности фосфолипазы и снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления.

Подтверждение способности фосфолипидов и деацетилированных фосфолипидов поддерживать целостность мембран нервных клеток путем восстановления синтеза фосфолипидов и нейротрансмиттера ацетилхолина в поврежденном мозге стало основанием

в предположении, что эти соединения могут использоваться в качестве нейрозащитных агентов.

Среди рассматриваемых препаратов, выдержавших более десятка рандомизированных и так называемых слепых исследований, уже с 1990-х гг. особое внимание уделяется препаратам экзогенного холина: CDP-холин (цитиколин),  $\alpha$ -GPS (холина альфосцерат, глиатилин), рекоган. Центральные холиномиметики, являясь источниками холина и фосфатидилхолина, участвуют в поддержании физиологических уровней ацетилхолина, обладают мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, воздействуя (CDP-холин) на восстановление сниженного ишемией уровня АТФ, уменьшают выброс глутамата. Несмотря на снижение синтеза фосфолипидов в условиях острой ишемии, нейроны используют экзогенный холин и ускоренно синтезируют фосфолипиды. Использование экзогенного холина увеличивает доступность продуктов распада фосфолипидов мембран для синтеза ацетилхолина и снижает энергоемкий холинэргический синтез предшественников, контролирующей выработку транmitters.

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата была изучена в нескольких клинических исследованиях, наиболее крупным из которых было исследование S. G. Barbagallo et al. (1994), включавшее в себя 2058 пациентов. Результаты подтверждают эффективность холина альфосцерата при восстановлении неврологических и психических расстройств, являющихся следствием цереброваскулярных нарушений, что наиболее очевидно к 3-му месяцу наблюдений. Нами в период с 1997 по 2005 г. проводились сравнительные клинкоморфологические исследования эффективности применения глиатилина при острой церебральной ишемии, подтвердившие высокую клиническую эффективность препарата в достижении регресса как общемозговой, так и грубой очаговой неврологической патологии. Собственные экспериментальные работы, сопровождавшиеся ультраструктурным и гистологическим контролем, позволили обнаружить подтверждения цитопротекторным свойствам глиатилина в момент гипоксического повреждения и стимуляции регенеративных/репаративных процессов в случае стабилизации энергетического гомеостаза мозгового вещества в регионе повреждения.

**Цель исследования:** оценка влияния холина альфосцерата (глиатилина) при внутривенном и пероральном назначении на острое ишемическое повреждение головного мозга и на его клинический исход.

### Организация исследования

Исследование GLIA проводилось в 2006–2008 гг. в России на базе пяти клинических центров:

1. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург.
2. ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова».
3. ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова», г. Москва.
4. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва.

### Дизайн исследования

В ходе исследования было обследовано 800 больных.

### Критерии включения:

- умеренный или значительный неврологический дефицит (по NIHSS – от 6 до 21 баллов) в течение первых суток после дебюта заболевания;
- исключение субарахноидального кровоизлияния, заболевания центральной нервной системы с псевдоинсультным течением, инфаркта мозга стволовой локализации по данным КТ либо МРТ головного мозга в течение 24 ч после дебюта заболевания;
- функциональная независимость пациента до инсульта: при первичном инсульте – способность к самообслуживанию и повседневной деятельности по шкале Rankin менее 2 баллов, при повторном инсульте – менее 3 баллов;
- уровень образования не менее пяти классов школы.

### Критерии исключения:

- спонтанное исчезновение большинства неврологических симптомов в течение 24 ч после дебюта заболевания;
- кома;
- эпилепсия;
- деменция;
- ЧМТ либо нейрохирургические вмешательства в течение последних трех лет;
- онкозаболевания;
- декомпенсированное течение соматических заболеваний;
- получение пациентом других ноотропных препаратов после дебюта заболевания;
- беременность;
- лактация.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения, вошли в состав исследуемой группы (группа GLIA-1, 122 больных). В соответствии с целью исследования и для повышения эффективности статистического анализа из числа отобранных пациентов дополнительно были выделены подгруппы:

GLIA-2 – пациенты с неврологическим дефицитом по NIHSS более 9 баллов в первые сутки после дебюта инсульта (n=46);

GLIA-3 – пациенты, которым было выполнено расширенное нейровизуализационное обследование с уточнением объема «обратимых» повреждений (n=25);

GLIA-4 – пациенты группы GLIA-3, у которых не было дополнительных критериев исключения.

Дизайн исследования не включал формирования группы плацебо. В связи с этим при проведении статистического анализа были использованы представленные в литературе результаты клинко-инструментальных обследований пациентов групп плацебо в других клинических исследованиях.

### Назначение препарата

Пациенты группы GLIA-1 получали глиатилин по схеме:

- с 1-х по 15-е сутки после дебюта инсульта – 2000 мг в/в капельно 1 раз в сутки;
- с 16-х по 30-е сутки после дебюта инсульта – 1000 мг в/в капельно либо в/м 1 раз в сутки;
- с 31-х по 90-е сутки после дебюта инсульта – 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Всем пациентам проводилась базисная терапия, направленная на коррекцию показателей гемодинамики, реологических свойств крови, осложнений инсульта.

### Клинико-инструментальное обследование

Клиническое обследование на 1-е, 30-е и 90-е сутки после дебюта инсульта включало в себя:

- неврологический осмотр;
- оценку неврологического дефицита по NIHSS;
- оценку способности пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности по индексу Barthel и шкале Rankin. Всем пациентам группы GLIA-1 осуществлялись:
  - стандартное лабораторное обследование;
  - комплексная сосудистая диагностика с применением церебральной доплерографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий;
  - КТ либо МРТ головного мозга в течение 24 часов после дебюта заболевания.

Пациентам группы GLIA-3 было проведено расширенное нейровизуализационное обследование, направленное на оценку динамики ишемического повреждения головного мозга и включавшее:

- в 1-е и 3-и сутки после дебюта инсульта – T1- и T2-взвешенную магнитно-резонансную, диффузионно-взвешенную, перфузионно-взвешенную томографию;
- на 30-е сутки после дебюта инсульта – T1- и T2-взвешенную магнитно-резонансную томографию.

Оценка выживаемости выполнялась через шесть месяцев после дебюта заболевания.

### Результаты исследования

В состав группы GLIA-1 вошли 122 человека (80 мужчин, 42 женщины), средний возраст –  $63,78 \pm 11,1$  года. В 1-е сутки после дебюта инсульта неврологический дефицит по NIHSS составил  $10,78 \pm 4,13$  балла, способность пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности по индексу Barthel –  $45,92 \pm 28,12$  балла, по шкале Rankin –  $3,6 \pm 1,06$  балла.

Наиболее адекватной для сравнения, сопоставимой по неврологическому дефициту в дебюте инсульта с группой плацебо (Clark W.M. et al., 1999) явилась подгруппа пациентов с неврологическим дефицитом по NIHSS более 9 баллов в дебюте заболевания (GLIA-2).

В ходе анализа результатов клинического обследования с использованием NIHSS, индекса Barthel, шкалы Rankin изучались показатели в 1-е, 30-е и 90-е сутки после дебюта заболевания, их абсолютная и относительная динамика, а также частоты значений шкал менее пороговых уровней.

В результате проведенного анализа установлено, что к 30-м суткам после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 достоверно чаще отмечалось значимое клиническое улучшение, проявлявшееся уменьшением выраженности инвалидирующих симптомов, значимым повышением способности пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Rankin).

Степень выраженности положительных изменений, наблюдавшаяся в остром периоде инсульта, существенно возрастала к концу 3-го месяца восстановительного лечения. На основании анализа можно было утверждать, что к 90-м суткам после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 не только формировалась высокая способность пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Rankin), но и достоверно чаще, чем в группе плацебо, отмечался умеренный неврологический дефицит (менее 2 баллов по NIHSS)

Таким образом, применение глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствовало

уменьшению выраженности неврологических симптомов, увеличивало степень их независимости от помощи персонала и родственников, способствуя формированию самообслуживания.

При анализе результатов МРТ, полученных в группе пациентов GLIA-3, в качестве плацебо-контроля использовались результаты обследования пациентов плацебо-группы в исследовании S. Warach et al. (2000).

Наличие достоверных различий в возрасте пациентов и степени неврологического дефицита в 1-е сутки после дебюта инсульта не позволило сравнивать результаты обследования пациентов группы GLIA-3 и группы плацебо-контроля.

Для достижения большей однородности анализируемого материала и выделения группы, более сравнимой с группой плацебо-контроля, нами были установлены дополнительные критерии исключения.

Таким образом, опираясь на дополнительные критерии, из числа пациентов группы GLIA-3 была выделена группа GLIA-4, которая оказалась однородной с группой плацебо-контроля по основным клинико-неврологическим и инструментальным показателям. Сравнительному анализу были подвергнуты объемные характеристики инфаркта мозговой ткани, полученные при исследовании в 1-е и 30-е сутки наблюдения.

Примененный сравнительный анализ позволяет считать, что использование глиатилина по предложенной схеме оказалось эффективным. Лечение с применением глиатилина, начатое с 1-х суток острого периода ишемического инсульта, достоверно предотвращало ожидаемое (потенциально возможное) значительное увеличение конечных размеров мозгового инфаркта – морфологического дефекта мозговой ткани. В среднем у пациентов группы GLIA-4 к концу острого периода наблюдалось увеличение конечного объема инфаркта мозга по сравнению с объемом необратимого повреждения в 1-е сутки только на 13%, в то время как у пациентов плацебо-группы конечный объем повреждения к концу периода наблюдения достоверно возрос на 180%.

### Нежелательные явления и клинические исходы

В ходе исследования было зарегистрировано семь случаев нежелательных явлений (пароксизм мерцательной аритмии, острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмония, гидроторакс), не связанных с приемом препарата глиатилин.

### Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что применение глиатилина для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию. Количественная оценка конечного объема инфарктной зоны в группе обследованных больных дает возможность говорить об эффективном сохранении массы мозгового вещества в области обратимых изменений у больных с ишемическим инсультом средней степени тяжести. Полученные результаты также позволяют предположить, что большая степень восстановления нарушенных функций при использовании глиатилина в лечении пациентов с ишемическим инсультом может быть объяснена меньшим конечным объемом поражения мозга. 

*За списком литературы можно обратиться в редакцию.*

## БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ

П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов,

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

**Х**роническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – совокупность клинических синдромов, связанных с высокой вероятности прогрессирующей инвалидизации. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска способна снизить риск развития острого инсульта. Также важно устранение значимых для пациента проявлений заболевания, позволяющее улучшить самочувствие и повысить качество жизни больного.

Цитиколин (Цересил) – клеточный метаболит, промежуточная субстанция синтеза фосфатидилхолина. Является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, играющего важную роль в поддержании когнитивных функций, в частности памяти, оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты, поддерживает образование в нейронах энергии, обладает нейропротективными свойствами. Наибольший эффект достигался при назначении 300–600 мг/сут. с продолжительностью курса лечения от 20 дней до 2 мес. Цитиколин характеризуется хорошей переносимостью, побочные эффекты отмечались редко и не носили тяжелого характера. Ни у одного из больных не возникло необходимости прерывания или полного прекращения проводимого лечения из-за побочных эффектов.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат широко применяется при лечении пациентов с ХИГМ. Препарат оказывает мощное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, предотвращает последствия ишемии и гипоксии. Установлена его эффективность при инсульте, нейродегенеративных заболеваниях, ХИГМ. Наличие антиоксидантного эффекта ценно у больного сахарным диабетом, артериальной гипертензией и избыточной массой тела, т. к. эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом, приводящая к ишемическому поражению головного мозга, реализуется через механизм оксидантного стресса. Интерес представляет препарат Мексидин, в состав которого входят, помимо этилметилгидроксипиридина сукцината, магний и витамин В6. Комбинация препаратов потенцирует эффекты отдельных компонентов, положительный эффект реализуется не только за счет угнетения избыточного образования свободных радикалов, но и через другие механизмы. Мексидин оказывает противотревожный и седативный эффекты, выраженные у пациентов с реактивной тревогой на фоне соматических и неврологических заболеваний. У больных с ХИГМ имеются реактивная тревожность, обусловленная как артериальной гипертензией, так и когнитивными нарушениями. В данной ситуации устранение тревожности способствует нормализации эмоционального фона, позволяет устранить избыточную активацию симпатической нервной системы, привести к сжиганию АД и уровня гликемии.

Винпоцетин – комбинированный препарат, применяющийся для лечения пациентов с ХИГМ. Основными эффектами входящего в его состав винпоцетина является вазоди-

латация и нормализация метаболизма нервной ткани. Увеличение мозгового кровотока после введения винпоцетина подтверждено методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии, оно не сопряжено с развитием эффекта обкрадывания. Установлены его положительное влияние на концентрацию ростовых факторов, угнетение воспалительной реакции, замедление нейродегенерации, предупреждение ремоделирования сосудистого русла. Винпоцетин улучшает состояния церебральной гемодинамики, реологических свойств крови, оказывает вертиголитический эффект.

Другой компонент Винпоцетина – пирацетам, широко применяется для лечения пациентов с различными заболеваниями ЦНС. Основными его эффектами являются нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов и восстановление энергетического метаболизма нейронов. Пирацетам уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции и связанного с ней избыточного образования свободных радикалов и дисфункции нейронов. Доказана значительная эффективность пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями. Продемонстрирован положительный эффект препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с додементными когнитивными нарушениями. Убедительно показано, что применение пирацетама способствует более быстрому и полному восстановлению речевых функций у пациентов, перенесших инсульт. Интерес представляет способность пирацетама уменьшать выраженность головокружения. Его применение с другими вертиголитиками в значительной степени увеличивает эффективность последних.

Эффективность Винпоцетина продемонстрирована в ходе клинического исследования, в которое были включены больные с ХИГМ. После лечения отмечено достоверное увеличение объема оперативной, слухоречевой памяти, беглости речи, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Имелось улучшение выполнения тестов на литеральные и семантические ассоциации, повторение цифр в прямом и обратном порядке, снижение количества ошибок при выполнении пробы Шульце. Нежелательные эффекты в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения. Изменений показателей витальных функций на фоне проводимой терапии не было. У больных с сахарным диабетом 2-го типа с когнитивными нарушениями на фоне применения Винпоцетина (по 2 капс. 3 раза в сут. на протяжении восьми недель) наблюдалось улучшение выполнения нейропсихологических тестов. Учитывая, что у пациентов имело место не только поражение ЦНС, но и диабетическая полинейропатия, пациентам проводилась электронейромиография. Результаты позволили констатировать положительную динамику после проведенного лечения в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа.

Холина альфосцерат (Холитилин) в ткани мозга расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является предшественником ацетилхолина и принимает участие в синтезе, а глицерофосфат включается в продукцию фосфатидилхолина, неотъемлемого компонента мембраны нейрона. Препарат стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, демонстрируя свойства центрального холиномиметика. Холитилин связан с восполнением дефицита ацетилхолина в ЦНС и восстановлением пластичности клеточных мембран. В эксперименте препарат замедляет процессы астроглиоза, препятствует разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая гибель нейронов.

Результаты рандомизированных двойных слепых клинических исследований продемонстрировали значительную эффективность холина альфосцерата (1000–1200 мг/сут. на протяжении 4–6 и более мес.) у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, возрастным когнитивным снижением, ХИГМ. Положительный эффект заключался в улучшении выполнения тестов для оценки состояния когнитивных функций, продолжался на протяжении достаточно длительного периода времени после окончания курса лечения. Наряду с клинической эффективностью, препарат характеризуется хорошей переносимостью, возможностью одновременного применения с другими препаратами.

Выбор снотворных препаратов у пожилого больного с коморбидными состояниями представляет собой сложную проблему. Нарушения метаболизма препарата, замедление его трансформации, риск лекарственных взаимодействий, прогнозирование и оценка которого затруднена в условиях вынужденной полипрагмазии, повышают риск развития побочных эффектов. Наиболее частыми являются нарушения координации, дизартрия, ощущение

слабости и разбитости утром, существует риск развития толерантности и лекарственной зависимости. Наличие у многих групп психоактивных препаратов холинолитических эффектов вызывает ухудшение когнитивных функций, нарушения сердечного ритма, затруднение мочеиспускания, нарушения аккомодации.

Возможным путем решения повышения безопасности терапии является применение препаратов, не вносящих выраженного дисбаланса в работу нейротрансмиссивных систем. Применительно к гипнотикам таким препаратом является мелатонин (Соннован), который регулирует цикл сон – бодрствование, суточные изменения локомоторной активности, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу и пр. Ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Средняя терапевтическая дозировка Соннована составляет 3 мг (1 табл.), максимальная – 6 мг. Залогом эффективности терапии является соблюдение принципов гигиены сна.

Таким образом, лечение пожилого пациента с ХИГМ – сложная задача. Правильный выбор наиболее значимых для пациентов проявлений заболевания, использование взвешенных комбинаций препаратов с учетом клинической картины и рисков развития побочных эффектов способны обеспечить высокое качество терапевтического процесса. Вопросы длительности курсов терапии требуют отдельного обсуждения с пациентом. Такого рода обсуждение само по себе является элементом лечебного процесса, внушая больному уверенность в правильности действий врача и исключая возможность сомнения в правильности выбора лечебно-диагностических мероприятий. 

УДК: 616.831-005.4-036

Код специальности ВАК: 14.01.11

## ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ И СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Т. Г. Колдова<sup>1,2</sup>, Г. А. Баранова<sup>1</sup>, О. С. Вербишкая<sup>2</sup>, Е. В. Петрова<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт,

<sup>2</sup>НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД», г. Пенза

*Колдова Татьяна Геннадьевна – e-mail: tanstart@gmail.com*

Дата поступления  
22.08.2018

**Введение.** Снижение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных неврологических нарушений. 50–66% всех случаев деменции не диагностируются. **Цель исследования:** изучение особенностей нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией мозга, имеющих эндокринную и сосудистую патологию. **Материалы и методы.** Проведено нейропсихологическое исследование пациентов неврологического отделения НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД». Представлены результаты нейропсихологического исследования больных с хронической ишемией мозга на фоне сосудистой и эндокринной патологии. **Результаты и обсуждение.** У всех больных хронической ишемией мозга на фоне эндокринной патологии были выявлены когнитивные расстройства. Отмечена большая выраженность когнитивных нарушений у данной группы пациентов по сравнению с больными хронической ишемией мозга без эндокринной патологии. **Выводы.** Пациентам, имеющим хроническую цереброваскулярную патологию, в особенности при наличии сопутствующих эндокринных заболеваний, необходимо как можно более раннее проведение нейропсихологического тестирования для улучшения диагностики и лечения больных данного профиля.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, нейропсихологическое исследование, хроническая ишемия мозга, эндокринная патология.

**Introduction.** Reduction of cognitive functions is one of the most common neurological disorders. 50–66% of all cases of dementia are not diagnosed. **Purpose of the study** was to study the peculiarities of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia having endocrine and vascular pathology. **Materials and methods.** A neuropsychological study was conducted in patients of the neurological department of the National Unitary Enterprise The Department of Clinical Hospital at the station. Penza JSC Russian Railways. The results of a neuropsychological study of patients with chronic cerebral ischemia on the background of vascular and endocrine pathology are presented. **Results and discussion.** In all patients with chronic cerebral ischemia against the background of endocrine pathology, cognitive disorders were identified. There was a high degree of cognitive impairment in this group of patients compared with patients with chronic ischemia of the brain without endocrine pathology. **Conclusions.** Patients with chronic cerebrovascular pathology, especially when there are concomitant endocrine diseases, need to conduct neuropsychological testing as early as possible to improve the diagnosis and treatment of patients with this profile.

**Key words:** cognitive disorders, neuropsychological research, chronic cerebral ischemia, endocrine pathology.

### Введение

Снижение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных неврологических нарушений, включающих расстройства таких процессов, как гнозис, праксис, память, внимание, речь, мышление [1, 2].

В последние годы отмечена четкая тенденция роста числа больных с когнитивными расстройствами. Умеренные когнитивные расстройства выявляются примерно у 12–20% пожилых лиц. Частота развития деменции в развитых странах достигает 5–6% среди лиц старше 65 лет. Причем, примерно 50–66% всех случаев деменции не диагностируются [3].

Среди причин развития когнитивных нарушений, наиболее распространенными и поддающимися коррекции являются сосудистая и эндокринная патологии, заболеваемость которыми увеличивается в настоящее время [4].

Когнитивные расстройства существенно снижают качество жизни как самого пациента, так и его ближайших родственников. Важным является диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях для более раннего начала терапии по предотвращению или задержке наступления деменции [5]. Необходим комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий общий осмотр с оценкой неврологического статуса, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы нейровизуализации и обязательное нейропсихологическое тестирование [6–8].

**Цель исследования:** выявить особенности нарушений когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и эндокринными и сосудистыми заболеваниями для проведения ранней диагностики, патогенетически обоснованного лечения и профилактики когнитивных нарушений в зависимости от этиологии их возникновения.

### Материалы и методы

Проведено исследование 80 больных (54 женщины и 26 мужчин) с ХИМ, средний возраст которых составил  $65,7 \pm 1,25$  года, являющихся пациентами неврологического отделения НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД». В результате комплексного исследования выделено две группы больных: первая группа – пациенты с ХИМ, страдающие эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз) – 40 человек (31 женщина, 9 мужчин), вторая группа – пациенты с ХИМ, страдающие сосудистой патологией (атеросклероз, гипертоническая болезнь) – 40 человек (23 женщины, 17 мужчин).

Для выявления когнитивных расстройств больным проводилось нейропсихологическое исследование. Использовались: тест «Mini-Cog», тест «Sage» (Self-Administered Gerocognitive Examination) [9], краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) по M. Folstein, J. De Pualo и соавт., 1980; D. Wade, 1992; тест рисования часов (S. Lovenstone et S. Gauthier, 2001); проба Шульте; батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB, B. Dubois et al., 2000) [10, 11].

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Excel из пакета MS Office 2003. При сравнении средних величин вычисляли t-критерий Стьюдента. Статистически значимой считалась разница данных при  $p < 0,01$ .

**Результаты и их обсуждение**

С целью ориентировочного определения наличия когнитивных нарушений был проведен тест «Mini-Cog», по данным которого выявлено снижение когнитивных функций у 89% обследуемых с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями, и 67% в группе больных с ХИМ, без выявленной патологии со стороны эндокринной системы. Большим с выявленным когнитивным снижением было проведено развернутое нейропсихологическое исследование.

При анализе результатов шкалы MMSE у больных ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями, суммарный балл был равен  $22,88 \pm 0,4$ , что соответствует деменции легкой степени выраженности. В группе больных с ХИМ, страдающих сосудистой патологией, суммарный балл составил  $24,72 \pm 0,3$ , что говорит о легких (предметных) когнитивных нарушениях. Средний балл в первой группе больных был достоверно ниже по отношению ко второй группе исследуемых ( $p < 0,01$ ).

Среди пациентов с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями, тяжелой деменции не выявлено, 21% больных с деменцией умеренной степени выраженности, в 45% случаев выявлена деменция легкой степени выраженности, легкие когнитивные нарушения наблюдались у 34% пациентов данной группы. У всех пациентов с эндокринной патологией наблюдались нарушения в когнитивной сфере (рис. 1).

В группе пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой патологией, тяжелой деменции также не выявлено, деменция

умеренной степени выраженности определялась у 17% пациентов данной группы, в 28% случаев выявлена деменция легкой степени. Легкие когнитивные нарушения наблюдались у 50% пациентов данной группы. У 5% исследуемых во второй группе по шкале MMSE нарушений когнитивных функций не выявлено (рис. 2).

Анализ результатов по шкале MMSE показал, что нарушения высших корковых функций достоверно более выражены в группе больных с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями ( $p < 0,01$ ).

При проведении теста «SAGE» у пациентов с ХИМ, страдающих эндокринной патологией, средний балл составил  $14,3 \pm 0,3$ . В группе пациентов с ХИМ с сосудистой патологией средний балл составил  $15,8 \pm 0,4$ . У всех обследуемых пациентов из первой группы были выявлены когнитивные нарушения разной степени выраженности. Когнитивные нарушения не были выявлены в ходе проведения данного теста у 21% пациентов во второй группе. У 18% обследуемых в первой группе, страдающих эндокринной патологией, выявлены выраженные когнитивные расстройства, тогда как в группе пациентов с ХИМ с сосудистой патологией лишь у 2%. Умеренные когнитивные расстройства при проведении данного теста наблюдались в 82% случаев у пациентов первой группы, у 77% – во второй группе.

При исследовании тестов по «батарея лобной дисфункции» в группе больных с ХИМ, страдающих эндокринной патологией, выявлены легкие когнитивные нарушения со средним баллом –  $15,9 \pm 0,2$ . В группе пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой патологией, клинически значимых когнитивных нарушений не выявлено (средний балл –  $17,6 \pm 0,5$ ) ( $p < 0,01$ ). Более выраженное затруднение произвольного воспроизведения при выполнении теста на беглость речи отмечалось у больных с ХИМ, страдающих

эндокринной патологией, чем у пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой патологией.

Проба Шульте позволила оценить концентрацию внимания и скорость мышления. Результаты проведения этой пробы показали, что среднее время в группе больных с ХИМ, страдающих эндокринной патологией, составило  $78,5 \pm 5,2$  с. Пациентам с ХИМ с сосудистой патологией на выполнение данной задачи в среднем потребовалось меньше времени –  $54,3 \pm 4,5$  с. Эти данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях концентрации внимания и снижении умственной работоспособности у больных с ХИМ, страдающих эндокринной патологией ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

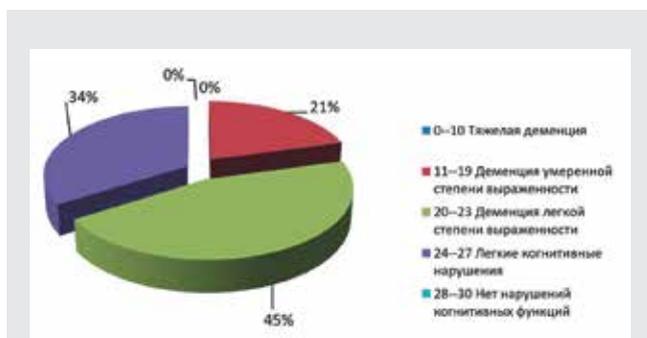
Оценивая данные, полученные в процессе проведения теста рисования часов, выявлено, что средний балл в 1-й группе составил  $5,05 \pm 0,2$ ; во второй –  $6,28 \pm 0,2$ . Причем клинически значимые нарушения определялись у всех в группе больных с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями, тогда как у 5% пациентов 2-й группы клинически значимых нарушений не выявлено. Следовательно, нарушения высших корковых функций у больных ХИМ, страдающих эндокринной патологией, выражены в большей степени ( $p < 0,01$ ).

Суммарные результаты обследования больных приведены в таблице.

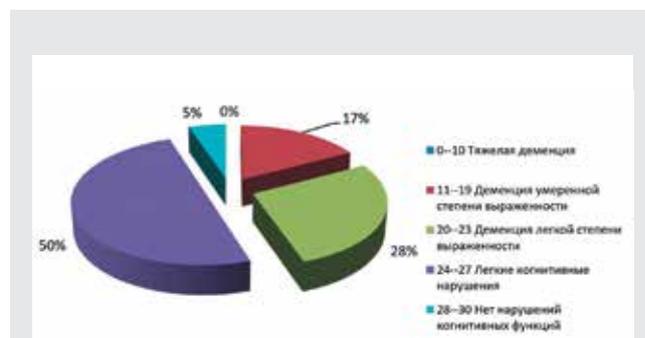
#### Выводы

1. У всех исследуемых пациентов с эндокринной патологией наблюдались нарушения в когнитивной сфере. Тогда как у пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой патологией, в 5% случаев клинически значимых нарушений когнитивных функций не выявлено.

2. ХИМ у пациентов с эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз) протекает с более выраженными когнитивными расстройствами, чем у



**РИС. 1.**  
Распределение уровня когнитивных расстройств у пациентов с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями (по шкале MMSE).

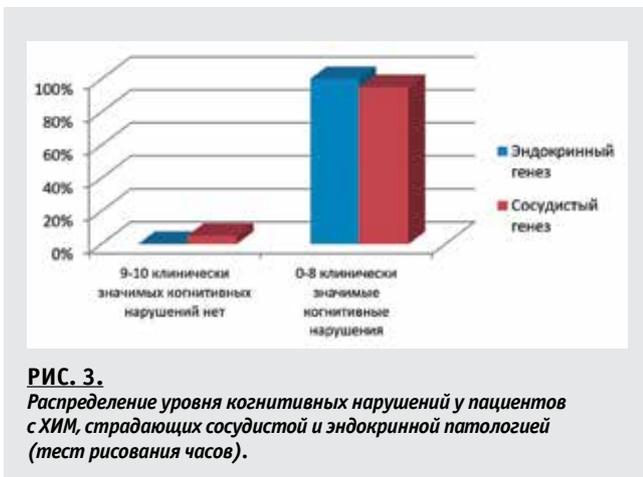


**РИС. 2.**  
Распределение уровня когнитивных расстройств у пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой патологией (по шкале MMSE).

#### ТАБЛИЦА.

Результаты нейропсихологического обследования пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой и эндокринной патологиями

Нейропсихологические шкалы и тесты	Группа больных с ХИМ, страдающих эндокринными заболеваниями	Группа больных с ХИМ, страдающих сосудистой патологией
MMSE (баллы)	$22,88 \pm 0,4$	$24,72 \pm 0,3$
Тест «Sage» (баллы)	$14,3 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,4$
Батарея лобной дисфункции (баллы)	$15,9 \pm 0,2$	$17,6 \pm 0,5$
Проба Шульте (с)	$78,5 \pm 5,2$	$54,3 \pm 4,5$
Тест рисования часов (баллы)	$5,3 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,3$



**РИС. 3.**  
Распределение уровня когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ, страдающих сосудистой и эндокринной патологией (тест рисования часов).

группе обследуемых с ХИМ, на фоне сосудистой патологии (атеросклероз, гипертоническая болезнь).

**3.** Диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях у больных, имеющих хроническую цереброваскулярную патологию, в особенности у пациентов с эндокринными заболеваниями, с использованием различных видов нейропсихологического тестирования, важна для более раннего назначения лечения.

**4.** Включение в патогенетическую терапию медикаментозной коррекции эндокринной и сосудистой патологии позволяет предупредить выраженное прогрессирование расстройств высших корковых функций у таких пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кадиков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 272 с.: ил.
2. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum. 2004. № 6 (2). С. 149-153.
3. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией. М.: изд. МЕДпресс-информ, 2012. 160 с.

Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh s cerebrovaskularnoj patologiej. M.: izd MEDpress-inform, 2012. 160 s.

**4.** Баранова Г.А. Когнитивные расстройства у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения при гипотиреозе. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 2 (18). С. 65-73.

Baranova G.A. Kognitivnye rasstrojstva u bol'nykh s khronicheskoy nedostatochnost'yu mozgovogo krovoobrazheniya pri gipotireoze. Izvestiya visshix uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2011. № 2 (18). С. 65-73.

**5.** Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М. 2005. 71 с.

Zaxarov V.V., Yaxno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlya vrachej. M. 2005. 71 s.

**6.** Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Неврологический статус и его интерпретация: учеб. Руководство для врачей / под ред. проф. М.М. Дьяконова. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.: ил. +1 DVD.

Skoromec A.A., Skoromec A.P., Skoromec T.A. Nevrologicheskij status i ego interpretaciya: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. prof. M.M. D'yakonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: MEDpress-inform, 2010. 256 s.: il. + 1 DVD.

**7.** Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практ. врача. 9-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 1024 с.

Shtul'man D.R., Levin O.S. Nevrologiya: spravochnik prakt. vracha. 9-e izd. M.: MEDpress-inform, 2014. 1024 s.

**8.** Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Воен.-мед. журн. 2009. Т. 330. № 4. С. 32-40.

Odinak M.M. Emelin A.Yu., Kovalenko P.A., Lobzin V.Yu. Narushenie kognitivnykh funkcij pri sosudistyx porazheniyax golovnogo mozga v praktike voennogo nevrologa. Voen.-med. zhurn. 2009. T. 330. № 4. S. 32-40.

**9.** Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.: ил.

Suslina Z.A., Gulevskaj T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narushenie mozgovogo krovoobrazheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. MEDpress-inform, 2016. 536 s.: il.

**10.** Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трещинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Неврология и психиатрия. Вып. «В помощь практикующему врачу». 2009. № 227. С. 62-71.

Mishhenko T.S., Shestopalova L.F., Treshhinskaya M.A. Klinicheskie shkaly i psixodiagnosticheskie testy v diagnostike sosudistyx zaboolevanij golovnogo mozga. Nevrologiya i psixiatriya. Vyp. «V pomoshh` praktikuyushhemu vrachu». 2009. № 227. S. 62-71.

**11.** Захаров В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых поражениях головного мозга: клиника, диагностика, лечение. Фарматека. 2009. № 7. С. 32-37.

Zaxarov V.V. Kognitivnye narusheniya pri sosudistyx porazheniyax golovnogo mozga: klinika, diagnostika, lechenie. Farmateka. 2009. № 7. S. 32-37.



## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

А. И. Ермолаева,

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

*Ермолаева Александра Ионашевна – e-mail: neurology58@gmail.com*

Дата поступления  
15.08.2018

**Введение.** Увеличивается частота патологии сосудистой и нервной систем, являющихся основной причиной инвалидности и смертности больных сахарным диабетом II типа. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 34 больных с кардиоэмболическим инсультом и сахарным диабетом II типа, контрольная группа больных состояла из 20 человек без сахарного диабета. Больным проведено общее неврологическое обследование, учитывались факторы риска, сопутствующие заболеванию. Биохимические исследования включали липидный спектр, коагулограмму, уровень глюкозы в крови и моче. Проведены дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов и транскраниальная доплерография, компьютерная томография головного мозга. **Результаты.** Длительность сахарного диабета у больных была более пяти лет. Уровень глюкозы крови при поступлении в стационар превышал 8 ммоль/л. У 50% больных наблюдался повторный ишемический инсульт. Все больные страдали ишемической болезнью сердца с нарушением ритма. У 94% отмечена мерцательная тахикардия. Достоверно чаще наблюдались инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия и ожирение. У больных диагностирован ишемический инсульт в каротидном бассейне. В неврологическом статусе отмечены расстройства сознания и выраженная очаговая неврологическая симптоматика. Дуплексное сканирование сосудов выявило атеросклероз магистральных артерий головы, у 30% – стенозы внутренней сонной артерии. При компьютерной томографии головного мозга в 70% отмечено несколько ишемических очагов, явления лейкоареоза, атрофические изменения, мелкие кисты. **Выводы.** Кардиоэмболический инсульт развивался у больных с длительным течением сахарного диабета на фоне хронической ишемии мозга, у больных с ишемической болезнью сердца и мерцательной аритмией. Достоверно чаще отмечены повторные инсульты. Клиническая картина у больных сахарным диабетом была более тяжелой. Результаты исследования позволяют улучшить диагностику кардиоэмболического инсульта. Лечение больных сахарным диабетом II типа должно учитывать проявление ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** кардиоэмболический инсульт, сахарный диабет, клинические проявления.

**Introduction.** Increased frequency of pathology of vascular and nervous systems, are the primary cause of disability and death in patients with diabetes mellitus type II. **Materials and methods.** Under surveillance were 34 patients with kardioembolicheskim stroke and type II diabetes, patients control group consisted of 20 people without diabetes. Patients with General neurological examination, took into account the risk factors associated with disease. Biochemical tests included lipid spectrum, koagulogrammu, glucose levels in the blood and urine. Held dupleksnoe scanning extracranial vessels and Transcranial Doppler, CT scan of the brain. **Results.** Duration of diabetes mellitus in patients was more than five years. Blood glucose level when entering the hospital exceeded 5,8 mm/l, 50% of patients have experienced repeated ischemic stroke. All the patients suffered from coronary heart disease in violation of rhythm. 94% have marked mertzatelnaya tahiaritmia. Reliably more often observed in people with a history of myocardial infarction, arterial hypertension and obesity. In patients diagnosed with ischemic stroke in carotid basin. In neurological disorders of consciousness marked and severe localized neurologic symptoms. Dupleksnoe vascular scan revealed head main arteries atherosclerosis, 30% of radionecrosis of the internal carotid artery. When computed tomography of the brain in 70% noted a few foci of ischemic, lejkoareoza, atrophic changes, small cysts. **Conclusions.** Kardioembolicheskij stroke developed in patients with prolonged passage of diabetes mellitus in the face of chronic brain ischemia in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. Reliably more often marked by repeated strokes. The clinical picture of diabetic patients was more severe. The results of the research allow to improve Diagnostics kardioembolicheskogo stroke. Treatment of patients with type II diabetes must take into account the manifestation of coronary heart disease.

**Key words:** cardioembolic stroke, diabetes mellitus, clinical manifestations.

### Введение

В настоящее время наблюдается увеличение частоты патологии сосудистой и нервной систем, являющихся основной причиной инвалидности и смертности больных сахарным диабетом II типа. По статистическим данным, в возрасте старше 50 лет частота острых нарушений мозгового кровообращения увеличивается в 2 раза в каждом последующем десятилетии. Инсульты у больных с сахар-

ным диабетом II типа в этом возрасте возникают также в 2 раза чаще, чем у лиц без диабета [1–3]. По статистическим данным около 25% ишемических инсультов связано с кардиогенными эмболиями. Кардиоэмболический инсульт (КИ) возникает вследствие эмболии церебральных сосудов частицами тромбов, образовавшихся пристеночно в полостях сердца или на его клапанах [4–6]. Развивается КИ обычно при пароксизмальных расстройствах

сердечного ритма у больных с ишемическое болезнью сердца (ИБС), постинфарктных аневризмах, поражении сердечных клапанов у больных с ревматизмом. Диагноз кардиоэмболического инсульта ставится при существовании возможного источника кардиальной эмболии [7, 8].

**Цель исследования:** изучение особенностей клиники кардиоэмболического инсульта у больных сахарным диабетом II типа для улучшения дифференциальной диагностики и эффективного лечения.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 больных с кардиоэмболическим инсультом и сахарным диабетом II типа, контрольная группа больных состояла из 20 человек без сахарного диабета. В исследуемой группе средний возраст составил  $60,1 \pm 1,2$  года, в контрольной группе –  $63,2 \pm 1,5$  года. Женщин было 24 (70,6%), мужчин – 10 (29,4%). Диагноз сахарного диабета II типа был поставлен по критериям Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.). При постановке диагноза использовалась классификация сахарного диабета, рекомендованная ВОЗ.

Больным проведено общее неврологическое обследование, учитывались факторы риска, сопутствующие заболевания. Уровень расстройства сознания оценивали по шкале комы Глазго, неврологический дефицит – по шкалам Скандинавской и Оргогозо, степень тяжести инсульта – по шкале Бартела. Биохимические исследования включали определение холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, креатинина, мочевины, показатели коагулограммы, протромбиновый индекс, гематокрит, уровень глюкозы в крови и суточной моче. Для ультразвуковой доплерографии использовали доплеровскую ультразвуковую систему Vasoflo-4, Vasoscan UL. Всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) головного мозга [9, 10]. У всех больных проводилась электрокардиография, выявляющая нарушения ритма сердца, ишемию и другие изменения миокарда. У ряда больных при пароксизмальных нарушениях сердца использовалось холтеровское мониторирование, что помогало подтвердить эмболический генез инсульта. Кардиоэмболический генез инсульта подтверждался выявлением кардиального источника эмболии и отсутствием данных за другой патогенетический тип инсульта. По литературным данным, диагноз кардиоэмболического инсульта подтверждается эмболическим поражением других органов, возможны повторные ишемические инсульты в разных сосудистых бассейнах, чаще отмечается корковая локализация инфаркта и его геморрагическая трансформация.

### Результаты обследования

Длительность сахарного диабета к моменту развития инсульта была 5 лет и более. Свыше 10 лет у 14 (41,4%) больных. Инсулинопотребный сахарный диабет отмечен у 8 (23,5%) больных. Антидиабетические таблетированные препараты принимали 26 (76,5%) человек. Уровень глюкозы при поступлении больных в стационар составил: до 8 ммоль/л у 4 (11,7%), больных, от 8 до 10 ммоль/л у 8 (23,5%) больных, от 10 до 15 ммоль /л у 20 (58,8%) больных, свыше 15 ммоль/л у 2 (5,9%) больных. При инсультах тяжелой и средней степени тяжести уровень глюкозы был выше 10 ммоль/л. Повторный ишемический ин-

сульт наблюдался у 17 (50%) больных, из них в другом сосудистом бассейне – у 10 (58,8%) больных. Сроки возникновения повторных инсультов составляют от 1 месяца до 3 лет. В контрольной группе повторный ишемический инсульт наблюдался у 5 (25%) больных. Транзиторные ишемические атаки предшествовали инсульту у 15 (44,1%) больных, в контрольной группе – у 4 (20%) больных. Сопутствующая артериальная гипертензия наблюдалась у 30 (88,2%) больных, ожирение в разной степени – у 24 (72,7%) больных, что достоверно чаще, чем в контрольной группе. Все больные исследуемой группы страдали ишемической болезнью сердца. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 7 (20,6%) больных, в контрольной группе – у 3 (15%). Мерцательная аритмия диагностирована у 32 (94,1%), в контроле – у 14 (70%). Недостаточность кровообращения I степени наблюдалась у 11 (32,3%) больных, II степени – у 14 (41,2%) больных, III степени – у 3 (8,8%). В контрольной группе недостаточность кровообращения I и II степени отмечена у 12 (60%) больных. При поступлении в стационар тахисистолическая форма мерцательной аритмии по данным ЭКГ была у 26 (76,5%) больных. У больных исследуемой группы отмечено также поражение почек, сетчатки глаз, периферических нервов диабетической этиологии. При исследовании неврологического статуса у всех больных исследуемой группы диагностирован ишемический инсульт в каротидном бассейне, в том числе в бассейне среднелобной артерии у 26 (76,5%) больных, из них правополушарной локализации – у 16 (61,5%), левополушарной локализации – у 10 (38,5%) больных, в передней мозговой артерии – у 1 (2,9%), в бассейне внутренней сонной артерии – у 7 (20,6%) больных. В неврологическом статусе выявлялся гемипарез с преобладанием в руке, брахиоцефальный парез, моторная или сенсорная афазия. Клиническая симптоматика развивалась внезапно вследствие физического или эмоционального напряжения, сердечной аритмии.

Течение инсульта в группе больных сахарным диабетом было более тяжелым. Выраженное расстройство сознания отмечено достоверно чаще, чем в контрольной группе. Среднее значение суммарного балла по шкале Глазго составило в исследуемой группе  $11 \pm 0,3$ , в контрольной группе  $14 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ). Расстройство сознания до уровня оглушения отмечено у 12 (35,2%) больных, сопор – у 5 (14,7%), кома – у 1 (2,9%), психомоторное возбуждение – у 6 (17,6%) больных. Соответственно в контрольной группе: оглушение – 3 (15%), сопор – 2 (10%), психомоторное возбуждение – 3 (15%) больных. При исследовании неврологического статуса среднее количество баллов по шкале Оргогозо составило в группе с сахарным диабетом  $34 \pm 1,4$ , в контрольной группе  $42 \pm 3,4$ ; по Скандинавской шкале, соответственно,  $30 \pm 0,3$ ,  $40 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе был летальный исход. При исследовании глазного дна у больных сахарным диабетом наблюдались: гипертонический артериосклероз сетчаток, диабетическая микроангиопатия, микроаневризмы, венозное полнокровие. При лабораторном обследовании значения гематокрита от 40 до 50% выявлены у 24 (70,6%) человек, свыше 50% – у 4 (10,7%). Соответственно, в контрольной группе у 10 (50%) и 1 (5%). Отмечено увеличение холестерина, триглицеридов сыворотки крови,

повышение индекса атерогенности и увеличение липопротеидов низкой плотности. Содержание холестерина превышало норму у больных диабетом в 80% (27 человек), в контрольной группе – у 60% (12 человек); триглицеридов, соответственно, 60% (20 человек) и 40% (8 человек). При проведении дуплексного сканирования сосудов атеросклероз магистральных артерий головы отмечался у всех больных исследуемой группы. Явления ангиоспазма с повышением индекса циркуляторного сопротивления наблюдались у 20 (60%) больных. Стенозы внутренней сонной артерии в исследуемой группе отмечены у 10 (29,7%), в контрольной группе у 4 (20%). При компьютерной томографии головного мозга явления отека головного мозга наблюдались у 8 (23,6%) больных, признаки дислокации – у 1 (2,9%) больного, несколько ишемических очагов отмечено у 24 (79,5%) больных исследуемой группы и у 8 (40%) контрольной группы. У больных сахарным диабетом обнаружены явления лейкоареоза, множественные мелкие кисты, атрофические изменения коры, расширение субарахноидальных щелей, что подтверждало наличие хронической ишемии мозга.

#### Выводы

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Кардиоэмболический инсульт развивался у больных с длительным течением сахарного диабета на фоне имеющейся хронической ишемии мозга.
2. У всех больных сахарным диабетом и кардиоэмболического инсульта диагностирована ишемическая болезнь сердца с нарушением ритма, у большинства больных (94%) кардиоэмболический инсульт развивался на фоне мерцательной тахикардии.
3. При сахарном диабете чаще отмечены явления недостаточности кровообращения, инфаркт миокарда в анамнезе.
4. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, у больных сахарным диабетом наблюдались артериальная гипертензия, а также ожирение разной степени. Наличие у больных ожирения, дислипидемии можно расценить как проявление метаболического синдрома.
5. У больных сахарным диабетом развитию кардиоэмболического инсульта достоверно чаще предшествовали транзиторные ишемические атаки в разных сосудистых бассейнах; чаще диагностированы повторные ишемические инсульты, очаги локализовались преимущественно в бассейне средней мозговой артерии.
6. Клиническая картина кардиоэмболического инсульта у больных сахарным диабетом была более тяжелой, чаще

отмечены расстройства сознания, выраженная очаговая неврологическая симптоматика, был летальный исход.

7. По данным дуплексного сканирования сосудов у больных сахарным диабетом чаще диагностированы стенозы в каротидном бассейне.

8. По данным КТ головного мозга выявлялись признаки отека головного мозга, несколько очагов ишемии, у всех больных с сахарным диабетом были признаки хронической ишемии мозга: лейкоареоз, атрофия коры, мелкие кисты.

Таким образом, кардиоэмболический инсульт при сахарном диабете II типа имеет особенности клиники. Лечение больных сахарным диабетом должно быть направлено также на сопутствующие сахарному диабету патологические процессы, особенно ишемическую болезнь сердца.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.  
*Balabolkin M.I. Diabetologiya. M.: Medicina, 2000. 672 s.*
2. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию (руководство для врачей). М.: Издательство Берг, 1998. 200 с.  
*Dedov I.I., Fadeev V.V. Vvedenie v diabetologiyu (Rukovodstvo dlya vrachej). M.: Izdatel'stvo Berg, 1998. 200 s.*
3. Ермолаева А.И. Острые нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете II типа. Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. XIV. № 3. С. 133-135.  
*Ermolaeva A.I. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashheniya pri saxarnom diabete II tipa. Vestnik novix texnologij. 2007. T. XIV. № 3. S. 133-135.*
4. Woo J., Ho S.C., Yuen Y.K. et al. Cardiovascular risk factors and 18-month mortality and morbidity in an elderly Chinese population aged 70 years and over. Gerontology. 1998. № 44. P. 51-55.
5. Hanna J.P., Furlan A.J., Caplan L.R. Cardiac disease and embolic sources. In Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance. London etc.: SpringerVerlag, 1995.
6. Sherman D.G. Prevention of cardioembolic stroke. Prevention of stroke, Ed. J.W. Norris, V.C. Hachinski. Springer-Verlag. 1991. P. 149-156.
7. Siebler M., Kleinschmidt A., Sitzer M. et al. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid stenosis. Neurology. 1994. V. 44. P. 615-618.
8. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K. et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke. 1996. № 27. P. 63-68.
9. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных с сахарным диабетом. Лечащий врач. 2004. № 1. С. 8-10.  
*Batysheva T.T., Ryzhak A.A., Novikova L.A. Osobennosti ONMK u bol'nyx s saxarnym diabetom. Lechashij vrach. 2004. № 1. S. 8-10.*
10. Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н. КТ-и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. СПб.: СПбМАПО, 2006. 136 с.  
*Anan'eva N.I., Trofimova T.N. KT-i MRT-diagnostika ostrix ishemicheskix insul'tov. SPb.: SPbMAPO, 2006. 136 s.*

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л. А. Шепанкевич, Ю. А. Николаев, Н. А. Долгова,

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», г. Новосибирск

Первоисточник: Журнал неврологии и психиатрии, 2016, № 2, С. 42-45.

Инсульт представляет собой не отдельное обособленное заболевание, а является следствием состояний или заболеваний прогрессирующего общего или локального поражения сосудистой системы. Подавляющее большинство острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) развивается по ишемическому типу. Доля ишемического инсульта (ИИ) составляет до 70–85%. У больных с ИИ обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание, связанное с прогрессированием атеросклеротического процесса, артериальной гипертензией, заболеваниями сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, нарушения ритма), сахарным диабетом (СД) и другими формами патологии сосудов.

Данные российских и зарубежных исследователей показывают, что наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2) повышает вероятность повторных инсультов в ближайшие 10 лет, увеличивает проявления функциональных изменений у больных с уже развившимся ИИ. Гипергликемия, инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия при СД2 служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов повреждения сосудистой стенки, атерогенеза, тромбофилическим состояниям, способствующим высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений.

В условиях состояния хронической гипергликемии происходит гликолизирование многих белков и биологически активных субстратов в организме, включая холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые проявляют повышенную чувствительность к влиянию продуктов, образующихся в результате окислительного стресса (свободных радикалов), развивающегося в условиях СД2, и приобретают более агрессивные атерогенные свойства.

Характерными проявлениями нарушения липидного обмена при СД2 являются увеличение концентрации триглицеридов (ТГ), увеличение доли «малых, плотных» или атерогенных ЛПНП, уменьшение показателей антиатерогенной фракции – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти нарушения при СД2 играют значимую роль в проявлении заболевания и особенностях его течения, развитии макрососудистых осложнений. Изучение обмена липидов играет важную роль в диагностике атеросклероза и его осложнений у коморбидных больных с ИИ и СД2.

В настоящее время разработаны мероприятия по вторичной профилактике сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт, проведены широкомасштабные клинические исследования, показавшие целесообразность и эффективность антитромботической, гипوليлипемической, антигипертензивной терапии. Однако, как показывают данные статистики, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, уровень повторных ИИ остается высоким.

В связи с вышеизложенным сохраняется актуальность поиска терапевтических мероприятий, способствующих оптимизации вторичной профилактики инсульта. Перспективным в этом отношении является применение препарата Мексидол, противоишемическое действие которого обусловлено его антигипоксантами, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Известно, что при применении Мексидола улучшаются реологические свойства крови и антиагрегационная способность тромбоцитов. Предполагается, что Мексидол также оказывает влияние на показатели липидного спектра.

**Цель исследования:** изучение влияния Мексидола на показатели тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной функции и липидного спектра у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, развившихся на фоне СД2 в зависимости от продолжительности терапии.

### Материалы и методы

Было проведено проспективное наблюдательное исследование 68 пациентов с ИИ и СД2. Критериями включения пациентов в исследование служили впервые развившийся ИИ атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии, наличие у пациента СД2, диагностированного до развития ОНМК. Верификация ИИ проводилась методами компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16. Обязательным условием было подписание пациентом или его доверенным лицом информированного согласия.

Больные с ИИ и СД2 (68 человек) методом случайной выборки были разделены на две группы. 1-ю группу составили 36 человек, 16 женщин (средний возраст –  $60,3 \pm 2,4$  года) и 20 мужчин (средний возраст –  $58,5 \pm 2,8$  года), у которых продолжительность терапии Мексидолом составила в среднем 2 мес от развития ИИ. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ по 1000 мг/сут. внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней, затем по 375 мг/сут. перорально в течение 45 дней. 2-ю группу составили 32 человека, 17 женщин (средний возраст –  $61,6 \pm 1,8$  года) и 15 мужчин (средний возраст –  $60,2 \pm 3,1$  года), которым исследуемый препарат назначался непрерывно в течение 6 мес. Мексидол назначали с 1-х суток ИИ по 1000 мг/сут. внутривенно капельно ежедневно в течение 15 дней, затем по 750 мг/сут. перорально в среднем в течение 165 дней (5,5 месяца).

Также была сформирована группа сравнения для контроля лабораторных показателей. Пациентов группы сравнения включали в исследование по принципу «подбирания пар», т. е. они были сопоставимы по диагнозу, возрасту, полу, степени нарушения неврологических функций, уровню выраженности нарушений бытовой адаптации, психоэмоциональному состоянию, а также по используемым видам и методам лечения.

Всем пациентам в острейшем периоде ИИ проводилась терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, а также лечение основных сосудистых заболеваний, вторичная профилактика инсульта (антитромботическая, антигипертензивная, гиполипидемическая и сахароснижающая терапии). Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра проводилась на 1-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 мес. от развития ИИ.

Оценка молекулярных маркеров активации тромбоцитов проводилась путем определения пластиночного фактора-4 (4ПФ) и  $\beta$ -тромбоглобулина ( $\beta$ ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы «Stago», Франция) ASSERACHROM PF4, ТГ). Определение активности фактора Виллебранда (ФВ) осуществлялось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF – «Stago», Франция).

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом (реактивы «Boehringer Mannheim», Германия). Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводили по формуле:  $КА = (ХС\text{ общий} - ХС\text{ ЛПВП}) / ХС\text{ ЛПВП}$ .

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS 11.5 for Windows.

#### Результаты и их обсуждение

Статистически значимое снижение атерогенных фракций липидных показателей стало появляться в обеих группах к 3-му месяцу наблюдения. В 1-й группе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения, хотя и прослеживалась тенденция к снижению ХС, ЛПНП, ТГ. За весь период наблюдения (6 мес.) в обеих группах больных, принимающих Мексидол, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4% и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне ТГ.

Результаты проведенного исследования выявили особенность влияния Мексидола у пациентов с ИИ и СД2 на изменения липидных показателей. Было отмечено, что пациенты с СД2, перенесшие ИИ и принимающие препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, в том числе и статины, получают дополнительные преимущества от длительной непрерывной терапии Мексидолом по влиянию на липидные показатели.

Был проведен анализ изменений реологических показателей у больных с ИИ и СД2. Оценивали эффективность влияния Мексидола на показатели реологии в зависимости от назначаемой дозы и длительности лечения.

При анализе полученных данных выявлено, что на протяжении первых 3 нед. наблюдения не отмечалось каких-либо различий в исследуемых показателях. Однако к 3-му месяцу наметились различия в показателе АДФ-АТ,

который значимо снизился у больных 2-й группы, продолжающей принимать Мексидол. Причем эта разница сохранялась до конца периода исследования. Через 3 мес. отмечено значимое снижение во 2-й группе концентрации 4ПФ и ТГ, такая же ситуация прослеживалась и с активностью ФВ, которая к 3-му месяцу стала значимо ниже во 2-й группе. К 6-му месяцу во 2-й группе продолжала прослеживаться нормализация показателей реологии, тогда как в 1-й группе, принимающей препараты, входящие в схему стандартной вторичной профилактики инсульта, отмечалось некоторое их повышение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения.

Таким образом, отмечено позитивное влияние Мексидола на реологические показатели больных с ИИ и СД2, наиболее значимое к 3-му месяцу лечения. Более выраженное снижение признаков эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов у больных, принимавших Мексидол непрерывно в течение 6 мес. и в большей дозе, позволяет рекомендовать препарат для оптимизации вторичной профилактики инсульта.

Известно, что ИИ у пациентов с СД2 характеризуется выраженным протромботическим состоянием, обусловленным нарушением функции тромбоцитов и изменениями эндотелия сосудистой стенки. Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при развитии ИИ на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена. Результаты нашего наблюдения показывают, что применение Мексидола в течение 6 мес. и в дозе 750 мг/сут. при пероральном приеме способствовало более эффективному влиянию на показатели тромбоцитарного гемостаза, уменьшению признаков эндотелиальной дисфункции и коррекции параметров липидного спектра.

#### Заключение

Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют целесообразность применения Мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД2. Показано позитивное влияние Мексидола на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное влияние терапии Мексидолом на реологические показатели крови у больных с ИИ и СД2. Отмечена большая эффективность Мексидола при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес. в дозе при пероральном приеме 750 мг/сут. Учитывая большое разнообразие лекарственных препаратов, применяемых в дополнение к общей схеме вторичной профилактики инсульта, и отсутствие единого мнения исследователей в отношении их эффективности и целесообразности применения, дальнейшие исследования эффектов Мексидола представляются весьма интересными и чрезвычайно важными.



## ДИАГНОСТИКА СЕНСОМОТОРНОЙ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ У ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ БОЛЬНЫХ С ПАРЕЗОМ РУКИ И АПРАКСИЕЙ

С. Я. Калинина, В. Н. Григорьева, М. А. Мякишева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Калинина Светлана Яновна – e-mail: svetla8@yandex.ru

Дата поступления  
10.08.2018

**Цель:** разработать интерактивную бимануальную методику диагностики сенсомоторной дезинтеграции у постинсультных больных. **Материалы и методы.** Для диагностики степени сохранности сенсомоторной интеграции нами был предложен тест «Совмещение фигур», выполняемый на программно-аппаратном комплексе «SM-control». Во время данного теста обследуемому предлагалось совместить на экране компьютера две окружности как можно точнее и удержать их в течение 10 секунд. Управление перемещением фигур производилось с помощью двух джойстиков, которые были оснащены специальными ручками, требовавшими определенного захвата кисти. Результаты выполнения теста оценивались по точности совмещения фигур и времени достижения этого совмещения. Для проверки диагностической чувствительности и специфичности теста «Совмещение фигур» было обследовано 83 человека (средний возраст  $61 \pm 9$  лет; 42 женщины и 41 мужчина). **Результаты.** Чувствительность теста «Совмещение фигур» составила 92%, специфичность – 95%. **Выводы.** Разработан способ диагностики, позволяющий оценить сенсо-моторную дезинтеграцию у пациентов с дисфункцией верхней конечности.

**Ключевые слова:** сенсомоторная дезинтеграция, «SM-control», дисфункция руки.

**Purpose of the study** was to evaluate the possibility of diagnosing sensorimotor disintegration in post-stroke patients using a portable robotic system «Sensori-Motor control» («SM-control»). **Materials and methods.** «SM-control» is a portable robotic device which includes a laptop and special game program that is managed by two joysticks with special handles. Special joysticks handles have an affordance design to fit the hand posture for the certain object in order to train everyday skills: palmar «whole hand» grip («cup handle»), three-finger grip («pen»), five-finger grip («ball»). To diagnose the sensorimotor disintegration, we developed a test «Combination of figures». The task in the test «Combination of figures» was to move two circles on the computer screen by controlling the joysticks. The study involved 83 people (average age  $61 \pm 9$  years). **Results.** The sensitivity and specificity of the «Combination of figures» test in comparison with the results of the joint application of the ARAT test and the TULIA test were 92% and 95%, respectively. **Conclusions.** We have developed a new method of diagnosis that allows us to assess the sensorimotor disintegration in patients with upper limb dysfunction.

**Key words:** sensorimotor disintegration, «SM-control», hand dysfunction.

### Введение

Инсульт занимает ведущее место в структуре инвалидизации населения [1]. Одной из важнейших причин утраты трудоспособности у больных с инсультом является дисфункция верхней конечности, которая тесно сопряжена с ухудшением сенсомоторной интеграции [2–4]. Зрительно-моторная интеграция (зрительно-моторная координация) – это функция нервной системы, обеспечивающая согласование процессов восприятия и обработки сенсорной информации с двигательной активностью руки при целенаправленном взаимодействии человека с объектами внешнего мира. Данная функция весьма чувствительна к любым неблагоприятным изменениям психического и физиологического состояния человека (утомление, эмоциональный стресс) и неизбежно страдает при поражениях головного мозга [5]. Тем не менее, расстройства зрительно-моторной интеграции при оценке последствий инсульта нередко недооцениваются [6].

На данный момент не разработано таких компьютерных тестов для оценки зрительно-моторной интеграции на основании применения бимануальных заданий, которые могли бы проводиться у пациентов с ограниченной возможностью передвижения в условиях больничной палаты.

**Цель исследования:** разработать способ диагностики сенсомоторной дезинтеграции у постинсультных больных

с применением программно-аппаратного комплекса «Sensori-Motor control».

### Материалы и методы

Для диагностики степени сохранности сенсомоторной интеграции нами был предложен тест «Совмещение фигур», выполняемый на программно-аппаратном комплексе «Sensori-Motor control» («SM-control»). Во время проведения теста испытуемый управлял изображением на экране ноутбука бимануально с помощью джойстиков, которые были оснащены специальными ручками, требовавшими определенного захвата: ладонного «всей рукой» (насадка «ручка от чашки»), трехпальцевого пульпарного для указательного и большого пальцев и латерального для третьей фаланги среднего пальца (насадка «писчее перо») и пятипальцевого пульпа-латерального захвата (насадка «шар»). Указанные захваты являются одними из наиболее востребованными для реализации повседневных навыков человека [7]. При выполнении теста «Совмещение фигур» испытуемому предлагалось как можно точнее совместить на экране компьютера две окружности и удерживать их в совмещенном виде в течение 10 секунд. Диаметр окружности составляет 5 см, а толщина контура – 0,5 см. Фигуры располагались по средней горизонтальной линии на расстоянии 13 см между их центрами.

Испытуемых мотивировали выполнять задание одновременно двумя руками.

Результаты выполнения теста оценивались по точности совмещения фигур и времени достижения этого совмещения. Фигуры считались совмещенными, если в течение 10 секунд расстояние между их контурами не превышало 1,5 см, что составляло 30% от диаметра окружности. Данная величина была выбрана нами эмпирически.

При выполнении теста «Совмещение фигур» испытуемому предлагается выполнять задания с помощью рук, получая обратную связь по изменению положения окружности на экране ноутбука. Таким образом, тест «Совмещение фигур» может быть использован для оценки сенсомоторной дезинтеграции.

Для проверки диагностической чувствительности и специфичности теста «Совмещения фигур» было обследовано 83 человека (средний возраст  $61 \pm 9$  лет; 42 женщины и 41 мужчина) – 40 практически здоровых лиц и 43 больных в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта, как имеющих признаки нарушения функции руки (72% пациентов), так и без них (28%).

Критериями исключения являлись: наличие соматической и/или психической патологии в стадии декомпенсации, выраженных речевых и/или когнитивных нарушений, затрудняющих понимание инструкций, нескорректированных зрительных нарушений.

Всем пациентам на 6–8-е сутки от начала заболевания проводился клинический неврологический осмотр, оценка мышечной силы руки с использованием Скандинавской шкалы инсульта (Scandinavian Stroke Scale или SStSc, англ.) [8], спастичности с помощью модифицированной шкалы спастичности Эшворта (Modified Ashworth scale или MAS, англ.) [9], диагностика апраксии с применением наиболее чувствительных и специфичных для разных форм этого расстройства тестов [10]. Кинестетический праксис оценивался с помощью пробы на копирование положений руки экзаменатора. Для оценки кинетического праксиса использовалась трехэтапная проба «кулак – ребро – ладонь» [11].

Для исследования функции руки применялись два теста: Тест исследования функций руки (Action Research Arm Test сокращенно ARAT, англ.) [12] и Тест на апраксию верхней конечности (Test of Upper Limb Apraxia, сокращенно TULIA) [13]. Тест ARAT позволяет измерять выраженность дисфункции руки, связанной с парезом, атаксией и нарушениями чувствительности, а тест TULIA – степень нарушения функции верхней конечности, связанного с апраксией. Наличие дисфункции руки диагностировалось при снижении оценки по ARAT менее 54 баллов и/или по TULIA менее 9 баллов [13, 14].

Полученные результаты обрабатывались с помощью статистического пакета прикладных программ SOFA Statistics 1.4.0 (AGPL3, Paton – Simpson & Associates Ltd.).

### Результаты исследования

На основании наличия признаков дисфункции верхней конечности по тестам ARAT и TULIA все обследуемые были разделены на три группы: 1-я группа – контрольная, в которую вошли здоровые испытуемые без нарушений функции руки (40 человек, средний возраст  $59 \pm 9$  лет), 2-я группа – пациенты с полушарным инсультом без при-

знаков дисфункции верхней конечности (12 больных, средний возраст  $65 \pm 8$  лет), 3-я группа – пациенты с полушарным ишемическим и геморрагическим инсультом с признаками нарушения функции руки (31 пациент, средний возраст  $61 \pm 8$  лет).

Среди пациентов 3-й группы причиной дисфункции руки у 19 пациентов из 31 (61%) этой группы являлись парезы (выраженные у 9 больных, умеренные – у 10), а у 12 из 31 (39%) – апраксия (кинестетическая – у 9 пациентов, кинетическая – у 3). Отсутствие чувствительных нарушений и атаксий в качестве причины дисфункции руки объясняется дополнительным отбором обследуемых перед проведением исследования.

Среди пациентов 3-й группы средний балл по ARAT составлял 54 [0–57] балла, средний балл по TULIA – 8 [0–10] баллов. По тесту ARAT выраженная дисфункция руки выявлена у 9 пациентов из 31 (29%), умеренная – у 12 из 31 (39%), отсутствие нарушения функции верхней конечности – у 10 из 31 (32%).

Среднее время совмещения фигур с применением программно-аппаратного комплекса «SM-controller» у испытуемых всех трех групп представлено в таблице 1.

Средняя точность совмещения фигур с применением программно-аппаратного комплекса «SM-controller» у испытуемых всех трех групп представлена в таблице 2.

Выявлена статистически значимая разница по времени достижения совмещения и достигнутой точности совмещения фигур среди испытуемых 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й групп ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимой разницы между испытуемыми 1-й и 2-й групп по времени достижения совмещения окружностей и достигнутой точности совмещения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Больные с дисфункцией верхней конечности, ведущей причиной которой являлась апраксия (кинестетическая или кинетическая), имели меньшее время достижения и большую точность совпадения фигур, чем больные с парезом руки ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

По сравнению со здоровыми испытуемыми, пациенты с апраксией имели статистически значимые отличия по времени достижения совмещения окружностей ( $p < 0,001$ ), но не имели различий по точности совмещения фигур ( $p = 0,3085$ ). Пациенты с парезом имели отличия от здоровых как по времени достижения совмещения ( $p < 0,001$ ), так и по точности совмещения ( $p < 0,001$ ).

Параметры совмещения изображений и времени достижения совмещения фигур, наблюдавшиеся менее чем у 5% здоровых лиц (1-я группа), были приняты за критерии диагностики сенсомоторной дезинтеграции. В качестве нормы времени достижения совмещения фигур было взято значение менее 47 секунд, а нормы точности совмещения – менее 0,5 см между контурами фигур. Принятые за нормы значения были близки для всех типов ручек.

Сенсомоторная дезинтеграция по тесту «Совмещение фигур» диагностировалась при выявлении следующих критериев: только при увеличении времени достижения совмещения фигур более 47 секунд, только при уменьшении точности совмещения фигур более 0,5 см между контурами или при одновременном выполнении данных условий.

Нарушение сенсомоторной интеграции у пациентов с дисфункцией руки (3-я группа) было выявлено в 92% случаев (у 24 из 26 больных), среди обследуемых контрольной группы (1-я группа) – в 5% случаев (у 2 из 40). Чувствительность теста «Совмещение фигур» составила 92%, специфичность – 95%, точность диагностического теста – 93%, прогностическая ценность положительного результата – 92%, прогностическая ценность отрицательного результата – 95%.

Разницы в чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата в зависимости от вида ручки для джойстика выявлено не было.

### Обсуждение

Сенсомоторная интеграция – это качественная характеристика поведенческой активности человека, которая является необходимым условием для выполнения целенаправленных действий. К нарушению сенсомоторной интеграции может приводить поражение органов зрения или дисфункция руки, которая, в свою очередь, возникает вследствие различных причин: пареза, апраксии, атаксии, чувствительных нарушений [5, 15, 16]. Известны различные подходы к выявлению расстройства зрительно-моторной интеграции. Так, с диагностической целью могут

использоваться тесты, изначально разработанные для оценки функции руки (такие, например, как Action Research Arm Test (сокр. ARAT, англ.) и шкала Фегл-Мейер, поскольку в них исследуются целенаправленные и осуществляемые под контролем зрения движения верхней конечности [5, 16, 18]. Такого рода тесты имеют диагностическую чувствительность к расстройствам зрительно-моторной интеграции, связанной лишь со слабостью мышц руки, но не с такими неврологическими расстройствами, как атаксия, апраксия, чувствительные расстройства [14]. Для исследования зрительно-моторной координации применяются «бумажные» (бланковые) и «компьютерные» методики [19–21]. Бланковые методы достаточно просты в исполнении, однако предполагают субъективную оценку со стороны исследователя и не позволяют включать в работу обе руки во время теста. Наибольшее признание в настоящее время получили «компьютерные» тесты, включающие задания на целенаправленные действия в виртуальной среде и позволяющие количественно оценить уровень зрительно-моторной интеграции человека [5, 22–24]. Поскольку в повседневной жизни большинство целенаправленных действий осуществляется с участием обеих рук, то наиболее точно о состоянии зрительно-моторной интеграции можно судить по параметрам

**ТАБЛИЦА 1.**

*Среднее время достижения совмещения фигур на программно-аппаратном комплексе «Sensory-Motor controller» в группах здоровых лиц, больных с инсультом без дисфункции и с дисфункцией руки*

Критерии	Время достижения совмещения, сек. (среднее арифметическое значение [стандартное отклонение], (медиана {квартили}))			P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
	1-я группа (здоровые)	2-я группа (больные с инсультом без дисфункции руки)	3-я группа (больные с инсультом и дисфункцией руки)			
Насадка «ручка от чашки»	27 [14] (23{16 – 37})	27 [13] (24{16 – 38})	62 [23] (61{52 – 78})	0,9498	< 0,001 (6·10 <sup>-8</sup> )	< 0,001 (2·10 <sup>-16</sup> )
Насадка «писчее перо»	23 [13] (18{15 – 30})	25 [14] (19{14 – 31})	61 [18] (57{52 – 75})	0,5108	< 0,001 (2·10 <sup>-8</sup> )	< 0,001 (2·10 <sup>-18</sup> )
Насадка «шар»	20 [13] (14{10 – 30})	21 [12] (14{11 – 31})	61 [21] (60{54 – 78})	0,5495	< 0,001 (5·10 <sup>-7</sup> )	< 0,001 (7·10 <sup>-16</sup> )

**ТАБЛИЦА 2.**

*Средняя точность достижения совмещения фигур на программно-аппаратном комплексе «Sensory-Motor controller» в группах здоровых лиц, больных с инсультом без дисфункции и с дисфункцией руки*

Критерии	Время достижения совмещения, сек. (среднее арифметическое значение [стандартное отклонение], (медиана {квартили}))			P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
	1-я группа (здоровые)	2-я группа (больные с инсультом без дисфункции руки)	3-я группа (больные с инсультом и дисфункцией руки)			
Насадка «ручка от чашки»	0,05 [0,02] 0,05{0,04 – 0,07}	0,04 [0,02] 0,05 {0,03 – 0,06}	0,31 [0,43] 0,07 {0,05 – 0,77}	0,4871	0,0107	0,0036
Насадка «писчее перо»	0,04 [0,02] 0,04{0,02 – 0,05}	0,04 [0,02] 0,05 {0,03 – 0,06}	0,31 [0,43] 0,06 {0,03 – 0,77}	0,9827	0,0126	< 0,001 (2·10 <sup>-3</sup> )
Насадка «шар»	0,03 [0,02] 0,02{0,01 – 0,03}	0,03 [0,01] 0,04 {0,01 – 0,05}	0,31 [0,43] 0,07 {0,05 – 0,77}	0,0785	0,0037	< 0,001 (5·10 <sup>-5</sup> )

**ТАБЛИЦА 3.**

*Средние значения выполнения теста «Совмещение фигур» для пациентов с инсультом, дисфункция руки у которых была обусловлена апраксией и парезом*

Критерии	Парез руки, n=15		Апраксия, n=11		P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>
	Время достижения совмещения, секунды (среднее арифметическое [стандартное отклонение], M [σ])	Точность совмещения? % (медиана {квартили}, M, {1, 3 квартили})	Время достижения совмещения, секунды (среднее арифметическое [стандартное отклонение], M [σ])	Точность совмещения, % (медиана {квартили}, M, {1, 3 квартили})		
Насадка «ручка от чашки»	74 [16]; 78 {58 – 87}	0,5 [0,5]; 0,1 {0,08 – 1}	45 [17]; 50 {34 – 60}	0,04 [0,02] 0,04 {0,03 – 0,05}	< 0,001(2·10 <sup>-3</sup> )	< 0,001 (4·10 <sup>-5</sup> )
Насадка «писчее перо»	70 [16]; 73 {55 – 83}	0,5 [0,5]; 0,09 {0,07 – 1}	49 [14]; 55 {45 – 57}	0,04 [0,02] 0,04 {0,02 – 0,05}	< 0,001(2·10 <sup>-3</sup> )	< 0,001 (6·10 <sup>-4</sup> )
Насадка «шар»	73 [14]; 78 {59 – 82}	0,5 [0,5]; 0,1 {0,08 – 1}	46 [17]; 51 {33 – 58}	0,04 [0,02] 0,04 {0,03 – 0,05}	< 0,001 (2·10 <sup>-4</sup> )	< 0,001 (5·10 <sup>-5</sup> )

бимануальной активности человека [5]. Существующие на данный день «компьютерные» тесты имеют ряд недостатков: выполнение задания только одной рукой, фиксированное положение кисти и пальцев, редко используемое пациентами в обычной жизни, достаточно громоздкие аппаратные конструкции, ограничивающие применение тестов «у постели больного».

В разработанном нами тесте учтены недостатки всех вышеперечисленных методик, поэтому он имеет принципиальные отличия: пациенту при выполнении задания предлагаются ручки управления, позволяющие руке принять позу, характерную для выполнения привычных бытовых действий; при управлении джойстиком в работу включаются не только дистальные отделы рук, ответственные за мелкую моторику, но и проксимальные, что увеличивает объем движений во время теста и дает больше информации о функции руки; разработанная методика позволяет получить точные цифровые данные и исключить субъективную оценку результатов. Кроме того, аппаратная часть, используемая для выполнения разработанного теста, достаточно компактна, из-за чего возможно проведение теста у больных, соблюдающих постельный режим.

Полученные результаты отражают то, что разработанная методика позволяет достаточно точно выделить группу пациентов с сенсомоторной дезинтеграцией, причиной которой является дисфункция руки, что не всегда возможно при применении распространенных тестов (например, ARAT) [14]. Кроме того, полученные данные количественно подтвердили предположение о том, что при апраксии с преобладающим кинестетическим компонентом достижение поставленной цели при сложном действии происходит, но требует большего времени, а при парезе поставленная цель не достигается [10].

На скорость и точность выполнения теста влияет сила мышц дистальных и проксимальных отделов верхней конечности, а также способность кисти принимать в пространстве определенное положение, необходимое для взаимодействия с предметом. При парезе пациент не может перемещать рукоятку джойстика со скоростью, характерной для здорового человека, за счет слабости мышц. Кроме того, работа пораженной верхней конечности часто осуществляется за счет более сильных проксимальных мышц, обеспечивающих достаточно грубые движения, в то время как мышцы дистальных отделов руки работают хуже, что приводит к уменьшению точности выполнения теста. При апраксии пациент тратит достаточно много времени на поиск необходимой позы кисти, правильного направления движения руки, при котором изображение на экране начинает двигаться в нужную сторону, при этом сохранность силы мышц дистальных отделов обеспечивает выполнение достаточно тонких движений, что приводит к более точному выполнению теста по сравнению с пациентами с парезом.

Предположения о данных различиях ранее высказывались В.Н. Григорьевой и В.Н. Нестеровой (2013), однако не были подтверждены количественно.

### Выводы

Разработан способ диагностики, позволяющий оценить сенсомоторную дезинтеграцию у пациентов с дисфункцией верхней конечности, обладающий достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2003. № 8. С. 466-473.  
*Gusev E.I., Skvortsova V.I., Platonova I.A. Terapiya ishemicheskogo insulta. Consilium Medicum. 2003. № 8. S. 466-473.*
2. Coupar F., Pollock A., van Wijck F., Morris J., Langhorne P. Simultaneous bilateral training for improving arm function after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 14. № 4. P. 1-64.
3. Meyer S., Karttunen A.H., Thijs V., Feys H., Verheyden G. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review. *Phys Ther.* 2014. Vol. 94. № 9. P. 1220-1231.
4. Можейко Е.Ю., Прокопенко С.В., Алексеевич Г.В. Новые технологии постинсультной реабилитации тонкой моторики кисти // Мат-лы III Рос. междунар. конгр. «Цереброваскулярная патология и инсульт». Казань: Изд-во МЕДИА-СФЕРА, 2014. Т. 114. С. 340-341.  
*Mozhejko E.Yu., Prokopenko S.V., Alekseevich G.V. Novye tekhnologii postinsul'tnoj rehabilitacii tonkoj motoriki kisti // Mat-ly III Ros. mezhdunar. kongr. «Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insult». Kazan': Izd-vo MEDIA-SFERA, 2014. T. 114. S. 340-341.*
5. Ткаченко П.В. Закономерности системной сенсомоторной организации сложноскоординированных бимануальных движений человека: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Курск, 2014. 354 с.  
*Tkachenko P.V. Zakonomernosti sistemnoj sensomotornoj organizacii slozhnoskoordinirovannykh bimanual'nykh dvizhenij cheloveka: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Kursk, 2014. 354 s.*
6. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. № 12. С. 35-41.  
*Ekusheva E.V., Damulin I.V. Reabilitaciya posle insulta: znachenie processov nejroplastichnosti i sensomotornoj integracii. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2013. № 12. S. 35-41.*
7. Кападжи А.И. Верхняя конечность. Физиология суставов. М.: Эксмо, 2009. 368 с.  
*Kapadzhi A.I. Verxnyaya konechnost'. Fiziologiya sustavov. M.: Ehksmo, 2009. 368 s.*
8. Lindenstrøm E., Boysen G., Waage L., Christiansen, B. & Rogvi Hansen, P. Würtzen Nielsen. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis.* 1991. № 1. P. 103-107.
9. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner.* 1964. № 192. P. 540-542.
10. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Апраксия рук в клинике ишемического инсульта: монография. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2013. 166 с.  
*Grigor'eva V.N., Nesterova V.N. Apraksiya ruk v klinike ishemicheskogo insulta: monografiya. N. Novgorod: Izd-vo NizhGMA, 2013. 166 s.*
11. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии: учебник для вузов. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2003. 170 с.  
*Luriya A.R. Osnovy nejropsixologii: uchebnik dlya vuzov. M.: Izd-vo Mosk. un-ta, 2003. 170 s.*
12. McDonnell M. Action research arm test. *Aust J Physiother.* 2008. Vol. 54. № 3. P. 220.
13. Vanbellingen T. Comprehensive assessment of gesture production: a new test of upper limb apraxia (TULIA) / T. Vanbellingen, B. Kersten, B. V. Hemelrijk, A. Van de Winkel, M. Bertschi, R. Müri, W. De Weerd, S. Bohlhalter // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011. № 82. P. 389-392.
14. Hoonhorst M.H. How Do Fugl-Meyer Arm Motor Scores Relate to Dexterity According to the Action Research Arm Test at 6 Months Post-stroke? / R.H. Nijland, J.S. van den Berg, C.H. Emmelot, B.J. Kollen, G. Kwakkel // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2015. Vol. 96. № 10. P. 1845-1849.

**15.** Калинина С.Я., Семенова Т.Н., Григорьева В.Н. Нарушение функции руки в клинической картине инсульта. Практическая медицина. 2017. Т. 102. № 1. С. 40-44.

*Kalinina S.Ya., Semenova T.N., Grigor'eva V.N. Narushenie funktsii ruki v klinicheskoy kartine insul'ta. Prakticheskaya medicina. 2017. T. 102. № 1. S. 40-44.*

**16.** Янковський О.А., Янковська Д.О., Маракушин Д.И. Микроконтроллерная система для исследования сенсо-моторных реакций. Системы управління, навігації та зв'язку. 2018. Т. 48. № 2. С. 101-104.

*Yankovs'kij O.A., Yankovs'ka D.O., Marakushin D.I. Mikrokontrollernaya sistema dlya issledovaniya senso-motornyx reakcij. Sistemi upravlinnya, navigatsii ta zv'yazku. 2018. T. 48. № 2. S. 101-104.*

**17.** Хатькова С.Е. Новые подходы к системе комплексной реабилитации больных с постинсультной спастичностью: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013. 45 с.

*Xat'kova S.E. Novye podxody k sisteme kompleksnoj rehabilitatsii bol'nyx s postinsul'tnoj spastichnost'yu: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2013. 45 s.*

**18.** See J., Dodakian L., Chou C. et al. A standardized approach to the Fugl Meyer assessment and its implications for clinical trials. Neurorehabil Neural Repair. 2013. Vol. 27. P. 732-741.

**19.** Бодалев А.А. Психодиагностические методы (в комплексном лонгитюдном исследовании студентов). Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1976. 248 с.

*Bodalev A.A. Psixodiagnosticheskie metody (v kompleksnom longityudnom issledovanii studentov). L.: Izd-vo Leningr. un-ta, 1976. 248 s.*

**20.** Шванцара Л., Шванцара Й. Развитие детских графических представлений. Диагностика психического развития / под ред. Й. Шванцара. Прага: Изд-во Авиценум, 1978. 204 с.

*Shvancara L., Shvancara J. Razvitie detskix graficheskix predstavlenij. Diagnostika psixicheskogo razvitiya / pod red. J. Shvancara. Praga: Izd-vo Avicenum, 1978. 204 s.*

**21.** Безруких М.М., Морозова Л.В. Методика оценки уровня развития зрительного восприятия детей 5–7,5 лет. М.: Изд-во Новая школа, 1994. 46 с.

*Bezrukix M.M., Morozova L.V. Metodika ocenki urovnya razvitiya zritel'nogo vospriyatiya detej 5–7.5 let. M.: Izd-vo Novaya shkola, 1994. 46 s.*

**22.** Gauggel S., Niemann T. Evaluation of a short-term computer-assisted training programme for the remediation of attentional deficits after brain injury: a preliminary study. Int J Rehabil Res. 1996. Vol. 19. № 3. P. 229-239.

**23.** Дорохов В.Б. Психомоторный тест для исследования зрительно-моторной координации при выполнении монотонной деятельности по прослеживанию цели. / В.Б. Дорохов, Г.Н. Арсеньев, Д.В. Захарченко, Т.П. Лаврова, О.Н. Ткаченко, В.В. Дементенко // Журнал высшей нервной деятельности. 2011. Т. 6. № 14. С. 1-9.

*Doroxov V.B. Psixomotornyj test dlya issledovaniya zritel'no-motornoj koordinacii pri vypolnenii monotonnoj deyatelnosti po proslezhivaniyu celi. / V.B. Doroxov, G.N. Arsen'ev, D.V. Zaxarchenko, T.P. Lavrova, O.N. Tkachenko, V.V. Dementienko // Zhurnal vysshejnervnoj deyatelnosti. 2011. T. 6. № 14. S. 1-9.*

**24.** Антонец В.А. Hand Tracker – программно-аппаратный комплекс для исследования первичных когнитивных функций человека по их моторным проявлениям / В.А. Антонец, М.А. Антонец, В.В. Казаков, И.Б. Кальвасер, А.Ю. Крюков, В.Ю. Погодин, С.А. Полевая // Экспериментальный метод в структуре психологического знания. М.: Изд-во Институт психологии РАН, 2012. С. 317-318.

*Antonec V.A., Hand Tracker – programmno-apparatnyj kompleks dlya issledovaniya pervichnyx kognitivnyx funkcij cheloveka po ix motornym proyavleniyam / V.A. Antonec, M.A. Antonec, V.V. Kazakov, I.B. Kal'vaser, A.Yu. Kryukov, V.Yu. Pogodin, S.A. Poleyaya // Eksperimental'nyj metod v strukture psixologicheskogo znaniya. M.: Izd-vo Institut psixologii RAN, 2012. S. 317-318.*

## II. Инновации в неврологии

УДК: 616.8(091)

Код специальности ВАК: 14.01.11

### ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИИ. К 25-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ, ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ФДПО ПРИВОЛЖСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

**А. В. Густов,**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Густов Александр Васильевич – e-mail: gustovav@mail.ru*

 Дата поступления  
06.09.2018

Основным научным направлением кафедры является восстановительная неврология. На кафедре разработаны методики и показания для назначения озонотерапии. Оценена её эффективность и безопасность. Установлены положительные эффекты при лечении головной боли напряжения, мигрени, цервикогенной головной боли, миастении, дорсалгии, компрессионно-ишемических невропатий, дисциркуляторной энцефалопатии. Усовершенствованы методики ботулинотерапии для коррекции дистонических и спастических синдромов. Разработан алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для проведения стимуляции глубоких структур мозга. При регулярной коррекции программирования стимулятора пациента в послеоперационном периоде отмечено значительное улучшение качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Определены критерии диагностики редких форм демиелинизирующих заболеваний, таких как оптикомиелит Девика, острый рассеянный энцефаломиелит. Успешно определены принципы лечения больных с обострениями рассеянного склероза, показания к назначению современных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Другим научным направлением кафедры является изучение наследственных заболеваний. Изучены ранние биомаркеры болезни Гентингтона, описаны неврологические синдромы целиакии. На кафедре ведется постоянный ферментативный и генетический скрининг орфанных заболеваний.

**Ключевые слова:** озонотерапия, ботулинотерапия, мышечная дистония, рассеянный склероз.

The basic scientific focus of the department is restorative neurology. Ozone therapy methods and indications have been developed. Its efficiency and safety have been evaluated. Beneficial effects at the treatment of tension-type headache, migraine, cervicogenic headache, myasthenia, dorsalgia, compression-ischemic neuropathy, and dyscirculatory encephalopathy have been determined. Botulinotherapy methods for dystonic and spastic syndrome correction have been improved. An algorithm for selection of patients with Parkinson disease for deep brain stimulation has been developed. Provided that patient's stimulator program in the post-surgery period is corrected on a regular basis, a considerable life quality improvement of such patients has been observed. Criteria for diagnosing rare forms of demyelinating diseases, such as Davic's disease and acute disseminated encephalomyelitis have been determined. The principles of treatment of patients with exacerbations of multiple sclerosis and indications for prescription of modern drugs that change the course of multiple sclerosis have been successfully defined. Another scientific focus of the department is studying hereditary disorders. Early biomarkers of Huntington's disease have been studied, and neurological syndromes of celiac disease have been described. Continuous enzymatic and genetic screening for orphan diseases is being implemented.

**Key words:** ozone therapy, botulinotherapy, muscular dystonia, multiple sclerosis.

В мае 1983 года в Нижегородской государственной медицинской академии была создана новая кафедра – кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета усовершенствования врачей.

Основным научным направлением кафедры была определена восстановительная неврология – новый раздел клинической неврологии. Восстановительная неврология включает в себя комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на восстановление функций нервной системы. При этом предусматривается раннее начало восстановительных мероприятий с активным участием самого больного, его близких и родных на стационарном и особенно на амбулаторном этапе лечения, комплексное применение немедикаментозных и лекарственных методов лечения.

Одним из эффективных методов лечения заболеваний нервной системы является озонотерапия, применяемая в мировой практике уже в более 150 лет.

Установлено, что озонотерапия обладает несколькими механизмами лечебного действия: стимулирует антиоксидантную систему и уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, оказывает сосудорасширяющий эффект, активизирует гликолиз, улучшает высвобождение кислорода в окружающие ткани, уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает фибринолитическую активность крови, снижает уровень фибриногена. Установлено положительное воздействие озонотерапии на метаболизм основных медиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что позволяет использовать процедуры озонотерапии при болевых синдромах.

В неврологической практике озонотерапия применяется в виде озонкислородной смеси в концентрации 1600–2400 мкг/л озона в газовой фазе. По способу использования озон-кислородной смеси все методики делятся на местные, энтеральные и парентеральные (внутрикожные, подкожные и внутривенные). Курс лечения состоит обычно из 5–6 процедур через день. Наиболее широко используется внутривенное введение 200 мл озонированного физиологического раствора, который получают путём барботирования озон-кислородной смеси.

На кафедре имеется большой опыт эффективного применения внутривенной озонотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии [1, 2]. При озонотерапии наступает клиническое улучшение особенно при начальной и умеренной стадии заболевания, при этом происходит коррекция липидного профиля за счет снижения уровня атерогенных липопротеидов, триглицеридов и холестерина, повышается фибринолитическая активность плазмы крови, улучшаются антиагрегационные свойства.

Установлено, что озонотерапия успешно может быть использована для лечения надсегментарных вегетативных нарушений. Благодаря ей наступает значительное улучшение самочувствия, уменьшается головная боль, снижается частота и интенсивность вегетативных кризов, нормализуется сон, повышается настроение и уровень адаптации [3, 4]. Доказана эффективность озонотерапии для лечения компрессионно-ишемических невропатий [5]. Озонотерапия стимулирует восстановление функций поражённых нервов за счет улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови, уменьшения гипоксии и активации кислородного обмена в нервной ткани. Внутривенная озонотерапия также успешно используется при головной боли напряжения, мигрени, цервикогенной головной боли, дорсалгии.

Наш 25-летний опыт практического применения озонотерапии при заболеваниях нервной системы показал её достаточную эффективность и безопасность применения. При назначении озонотерапии с учётом известных противопоказаний побочных явлений зарегистрировано не было.

В итоге исследования озонотерапии при заболеваниях нервной системы сотрудниками кафедры защищено две докторских и три кандидатских диссертации. Издана монография «Озонотерапия в неврологии» [6] на русском и испанском языках.

С 2000 г. кафедра занимается развитием и внедрением в клиническую практику ботулинотерапии (Е.А. Антипенко).

Ботулинотерапия является «золотым стандартом» в лечении фокальных дистоний. Метод имеет высокий уровень доказательности и благоприятный профиль безопасности.

Ботулинотерапия применяется для коррекции дистонических и спастических синдромов, что существенно повышает эффективность лечения пациентов с мышечными дистониями, постинсультной спастичностью, болевыми синдромами.

В последние годы ботулинотерапия стала широко применяться не только в рамках стационарной помощи, но и в амбулаторных условиях. Следует отметить, что объём

проводимых процедур непрерывно растёт. Так, в 2017 году в условиях стационара ботулинотерапия проведена 70 пациентам, амбулаторно выполнено более 400 процедур [7].

Д. м. н. Е.А. Антипенко является основным экспертом при определении показаний и по тактике ведения пациентов, нуждающихся в ботулинотерапии.

Д. м. н. Е.А. Антипенко регулярно проводит циклы тематического усовершенствования по ботулинотерапии в неврологической практике, а также мастер-классы. На кафедре ведутся научные исследования в рамках кандидатских диссертаций по применению ботулинотерапии у пациентов с различными вариантами мышечных дистоний и спастичности. Планируется создание Центра ботулинотерапии на базе ПИМУ совместно с Университетской клиникой.

Другим научным направлением кафедры является изучение наследственных заболеваний. На базе I неврологического отделения и поликлиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в течение 30 лет проводится диагностика и лечение пациентов с наследственными нейродегенеративными и нервно-мышечными заболеваниями. С 1996 года доцентом С.В. Копишинской ведётся электронная база семей с наследственной патологией Нижегородского региона, Кировской и Владимирской областей, соседних республик Мордовии, Чувашии, Марий Эл. Сведения этой базы с учётом результатов анализа ДНК позволяют проводить обзорные исследования популяции пациентов с такими наследственными заболеваниями, как нейрофиброматоз I типа, проксимальные и дистальные прогрессирующие мышечные дистрофии, миотоническая дистрофия, наследственные полиневропатии, амилоидная полиневропатия, доминантные и рецессивные наследственные мозжечковые атаксии, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, лизосомальные заболевания, митохондриальные болезни, болезнь Вильсона, острая перемежающаяся порфирия, поздние лейкодистрофии. Имеется описание нескольких впервые выявленных мутаций при болезни Фабри, нейрофиброматозе I типа, спастической параплегии [8].

Особого внимания заслуживает болезнь Гентингтона. Болезнь Гентингтона относится к редким аутосомно-доминантным заболеваниям с накоплением белка гентингина в головном мозге и характеризуется хореическим гиперкинезом, психиатрическими и поведенческими нарушениями. Под наблюдением доц. С.В. Копишинской находятся более 120 семей, в которых генетически верифицировано более 200 пациентов с клиникой болезни Гентингтона и более 400 носителей болезни Гентингтона.

Все сотрудники рабочей группы по болезни Гентингтона имеют международные сертификаты по Унифицированной шкале оценки болезни Гентингтона. Периодически участники рабочей группы участвуют с докладами на международных и российских конференциях.

Получено два патента по ранним биомаркерам болезни Гентингтона: исследование сетчатки пациентов и носителей болезни Гентингтона при помощи оптической когерентной томографии (С.В. Копишинская, врач-офтальмолог С.Н. Светозарский) и иммуногистохимическое

исследование С-волокон кожного биоптата пациентов и носителей болезни Гентингтона (С.В. Копишинская). Впервые изучаются особенности патологических постральных поз при болезни Гентингтона.

Получен Фундаментальный грант ПИМУ по научному проекту «Митохондриальная дисфункция при болезни Гентингтона».

С 2002 года ведется научная работа по изучению неврологических синдромов целиакии. Целиакия является самым частым наследственным заболеванием в популяции и характеризуется многочисленными аутоиммунными синдромами с поражением различных систем органов, включая нервную систему. Доцентом С. В. Копишинской описаны такие неврологические синдромы целиакии, как глютеновая полиневропатия, глютеновая мигрень, глютеновая атаксия, синдром беспокойных ног при целиакии, глютеновая фибромиалгия. Получен патент по лечению глютеновой мигрени. Написано 43 статьи по синдромам поражения нервной системы при целиакии. По данной тематике сделано более 30 докладов на международных и российских конференциях [9].

На кафедре ведется постоянный ферментативный и генетический скрининг таких орфанных заболеваний, как болезнь Фабри, амилоидная полиневропатия, болезнь Помпе, мукополисахаридозы, болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика типа С. Выявлены популяции пациентов с данной патологией, проводится ферментозаместительная терапия орфанными препаратами. Сотрудники кафедры принимали участие в написании российских методических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с болезнью Вильсона и болезнью Фабри (профессор А. В. Густов, доцент С. В. Копишинская).

Доцент Е.А. Руина с 2005 года занимается проблемой аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы. В базе данных неврологической клиники состоит около 2000 пациентов с рассеянным склерозом. Разработаны критерии диагностики редких форм демиелинизирующих заболеваний, таких как оптикомиелит Девика, острый рассеянный энцефаломиелит. Успешно определены принципы лечения больных со стероидрезистентными обострениями. Клиника имеет большой опыт применения таких современных препаратов, как аубаджио, натализумаб, алемтузумаб, финголимод [10].

Работы доц. М. Н. Ерохиной посвящены изучению диабетической энцефалопатии. Причиной её развития являются микроангиопатии и метаболические нарушения. Автором установлено, что одним из частых симптомокомплексов диабетической энцефалопатии являются неврозоподобные состояния, проявляющиеся астеническим, обсессивно-фобическим, истерическим синдромами. Клиническая картина этих нарушений отличается значительным полиморфизмом. Уже на начальных этапах диабетической энцефалопатии выявляются микросимптомы рассеянного поражения головного мозга. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды и более раннее развитие атеросклероза. В большинстве случаев у пациентов также возникают когнитивные нарушения нейродинамического и регуляторного характера. Их формированию способствует как гипергликемия, так и гипогликемия, большая частота эпизодов которой существенно повышает риск развития деменции.

К. м. н. Е. А. Александрова разработала алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона с целью направления их для проведения стимуляции глубинных структур мозга в нейрохирургическое отделение Федерального Центра нейрохирургии (г. Тюмень). После операции пациенты постоянно находятся под наблюдением Е. А. Александровой, которая при необходимости проводит коррекцию программ нейростимулятора пациента. После имплантации системы для стимуляции субталамического ядра и работы программированного нейростимулятора у всех больных отмечалось улучшение состояния. Исчезли непрогнозируемые «выключения». Средний балл по моторной части унифицированной шкалы болезни Паркинсона снизился на 53%. Уменьшилась продолжительность периода «выключения». Отмечено уменьшение зависимости от окружающих. Почти в два раза удалось снизить суточную дозу леводопы.

Дифференцированный отбор пациентов для проведения нейрохирургического лечения и проведение стимуляции глубинных структур мозга в сочетании с возможностью коррекции программирования стимулятора пациента позволили значительно улучшить качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

В заключение следует отметить, что за период в четверть векового срока работы кафедры защищено восемь докторских и 40 кандидатских диссертаций, издано пять руководств: «Острые нарушения мозгового кровообращения» (2000, 2006), «Сосудистые заболевания нервной системы» (2006), «Эпилепсия детей и подростков» (2002), «Практическая нейроофтальмология» (2011); две монографии: «Актуальные нейроинфекции», «Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции»; восемь учебных пособий: «Медико-социальная экспертиза в неврологической практике» (2004), «Коматозные состояния» (2008), «Медицинская генетика» (1998, 2003), «Лекарственные средства в неврологии» (2010), «Современная фармакотерапия в неврологии» (2012), «История болезни неврологического больного» (2017), «Ситуационные задачи по клинической неврологии» (2017).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А.А. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации восстановительной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2006.  
*Smirnov A.A. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie optimizacii vosstanovitel'noj terapii bol'nyx discirkulyatornoj encefalopatij: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 2006.*
2. Смирнов А.А. Динамика клинико-физиологических показателей больных дисциркуляторной энцефалопатией в процессе озонотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 1996.  
*Smirnov A.A. Dinamika kliniko-fiziologicheskix pokazatelej bol'nyx discirkulyatornoj encefalopatij v processe ozonoterapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 1996.*
3. Котов С.А. Клинико-нейрофизиологическое обоснование озонотерапии заболеваний нервной системы (механизмы действия, технологии, эффективность): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2000.  
*Kotov S.A. Kliniko-nejrofiziologicheskoe obosnovanie ozonoterapii zabolevanij nervnoj sistemy (mexanizmy dejstviya, tehnologii, effektivnost'): avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 2000.*
4. Котов С.А. Клинико-экспериментальное обоснование использования внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в

комплексном лечении больных с надсегментарными вегетативными нарушениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 1996.

Kotov S.A. *Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya vnutrivennykh infuzij ozonirovannogo fiziologicheskogo rastvora v kompleksnom lechenii bol'nyx s nadsegmentarnymi vegetativnymi narusheniyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 1996.*

5. Потехина Ю.П. Клинико-экспериментальное обоснование применения озонотерапии у больных компрессионно-ишемическими невралгиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 1997.

Potexina Yu.P. *Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya ozonoterapii u bol'nykh kompressionno-ishemicheskimi nevropatiyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 1997.*

6. Густов А.В., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии: монография. М.: НижГМА, 2012. 192 с.

Gustov A.V., Kontorshhikova K.N., Potexina Yu.P. *Ozonoterapiya v neurologii: monografiya. M.: NizhGMA, 2012. 192 s.*

7. Антипенко Е.А., Густов А.В. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в неврологической практике. СТМ. 2011. № 1. С. 102-104.

Antipenko E.A., Gustov A.V. *Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya botulotoksina v neurologicheskoy praktike. STM. 2011. № 1. S. 102-104.*

8. Александрова Е.А., Густов А.В. и др. Электростимуляция глубинных структур мозга при болезни Паркинсона. Алгоритм отбора больных, эффективность лечения. Медицинский Альманах. 2016. № 5. С. 150-154.

Aleksandrova E.A., Gustov A.V. i dr. *Elektrostimulyaciya glubinnyx struktur mozga pri bolezni Parkinsona. Algoritm otbora bol'nykh, effektivnost' lecheniya. Medicinskij Al'manax. 2016. № 5. S. 150-154.*

9. Копишинская С.В. Современные представления о целиакии. Казанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 101-107.

Kopishinskaya S.V. *Sovremennye predstavleniya o celiakii. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2016. № 1. S. 101-107.*

10. Руина Е.А., Густов А.В., Сорокина А.А. Клинический полиморфизм оптикомиелита (болезни Девика). Клиническая неврология. 2015. № 1. С. 40-46.

Ruina E.A., Gustov A.V., Sorokina A.A. *Klinicheskij polimorfizm optikomielita (bolezni Devika). Klinicheskaya neurologiya. 2015. № 1. S. 40-46.*



УДК: 616-006.328-07

Код специальности ВАК: 14.01.11

## СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ

А. С. Куракина, Н. А. Шелчкова, И. В. Мухина, В. Н. Григорьева,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

**Куракина Анастасия Сергеевна** – e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

Дата поступления  
18.07.2018

**Целью исследования** являлось изучение концентрации NSE в плазме крови у пациентов с интракраниальными менингиомами до и после их оперативного лечения. **Материалы и методы.** В исследование было включено 92 человека. Первую группу составили 40 пациентов с менингиомами, в группу сравнения вошли 52 практически здоровых лица. Обследование включало клинико-неврологический осмотр, определение содержания в плазме крови уровня NSE методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия) до операции и через 5–6 дней после оперативного удаления опухоли. **Результаты.** Установлено, что средняя концентрация NSE в группе пациентов с менингиомами оказалась статистически значимо ниже, чем в группе практически здоровых лиц. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NSE и выраженностью неврологической симптоматики у больных до оперативного лечения. Концентрация NSE у пациентов после оперативного удаления менингиомы оказалась статистически значимо выше, чем до проведенного хирургического лечения. Имелась отчетливая тенденция к повышению уровня фермента у пациентов с наличием тяжелых послеоперационных осложнений и у больных с субтотальным удалением опухоли. **Заключение.** Исследование активности NSE у пациентов с менингиомами до и после оперативного лечения может быть использовано для оценки выраженности вторичного интраоперационного повреждения мозгового вещества с целью коррекции восстановительного лечения больных.

**Ключевые слова:** менингиома, нейронспецифическая енолаза, маркер повреждения нейронов.

**Purpose of the study** was to study the plasma NSE concentrations in patients with intracranial meningiomas before and after their surgical treatment. **Materials and methods.** The study involved 92 people. The first group consisted of 40 patients with cranial meningiomas, the second – 52 virtually healthy subjects. The examination of the patients included clinical and neurological examination, determination of NSE (Vector Best, Russia) level in blood plasma using enzyme immunoassay performed before the surgery and 5–6 days after meningioma oncotomy. **Results.** Mean NSE level in blood plasma of patients was significantly lower than in healthy subjects. A direct correlation between the level of NSE and the severity of neurological symptoms in patients with meningiomas before surgery was revealed. The concentration of NSE after surgical treatment of patients with meningioma was significantly higher than before treatment. There was a clear tendency to increase the enzyme level in patients with severe postoperative complications and in patients with subtotal tumor resection. **Conclusion.** The study of NSE activity in patients with meningiomas before and after surgical treatment could be used to assess the severity of secondary intraoperative damage to the brain and the correction of the rehabilitation treatment.

**Key words:** meningioma, neuron specific enolase, marker of neuronal damage.

**В** настоящее время сохраняется интерес к количественному анализу нейробиохимических маркеров повреждения центральной нервной системы [1]. Одним из них является нейронспецифическая енолаза (NSE – от англ. neuron specific enolase).

NSE относится к внутриклеточным ферментам. Она содержится в нейронах, нейроэндокринных клетках, а также в форменных элементах крови (эритроцитах, тромбоцитах, плазматических клетках) [2].

В норме NSE – энзим нейронального гликолиза. Этот процесс является универсальным путём катаболизма глюкозы и не требует для своего протекания кислорода. В результате гликолиза образуются две молекулы пировиноградной кислоты, являющиеся основным субстратом цикла Кребса – ключевого процесса дыхания клеток, необходимого для энергетического обеспечения организма [3].

NSE является единственным общим маркером повреждения нейронов, поскольку гибель их приводит к выходу нейроспецифических белков во внеклеточную среду [1]. В частности, увеличение содержания NSE в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости наблюдается в ситуациях нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при различных неврологических заболеваниях, сопровождающихся повреждением нейронов (инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия) [4, 5]. По данным И. А. Жуковой (2011) [6], энзимная активность NSE выше при распространении патологического процесса на оболочки мозга, чем при вовлечении только паренхимы мозга.

В исследованиях показано, что деструкция мозгового вещества при развитии опухолей головного мозга, а также некроз самих опухолевых клеток приводят к увеличению проницаемости ГЭБ [7]. Нейроспецифическим белком, который может отражать выраженность данного процесса, является NSE. Он экспрессируется как нормальными, так и опухолевыми клетками. Внутриклеточный синтез этого фермента в клетках новообразования повышен. Это объясняется тем, что на первых порах опухолевые клетки живут в условиях гипоксии из-за неразвитой капиллярной сети и в энергетическом плане становятся целиком зависимыми от гликолиза. Повышение скорости гликолиза ведет к росту, выживаемости и инвазии опухоли [8].

Однако, в ряде работ, посвященных изучению концентрации NSE в сыворотке крови пациентов с нейроэпителиальными опухолями (глиомами), не было получено статистически значимой разницы с уровнем фермента у практически здоровых лиц. Не выявлено корреляции между уровнем NSE и степенью злокачественности опухоли, послеоперационным исходом [9, 10].

Таким образом, актуальным является дальнейшее исследование активности NSE у пациентов с опухолями головного мозга для оценки степени повреждения ГЭБ и, как следствие, мозгового вещества, а также определение данного фермента в раннем послеоперационном периоде для оценки выраженности интраоперационной травматизации и вторичного ишемического поражения мозга.

**Целью исследования** явилось изучение концентрации NSE в плазме крови у пациентов с интракраниальными менингиомами до и после их оперативного лечения.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 92 человека. Первую группу составили 40 пациентов с менингиомами в возрасте от 34 до 73 лет ( $55 \pm 9$  лет), проходивших лечение в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко». Из числа этих больных у 27 человек опухоль располагалась супратенториально, у 13 имела субтенториальную локализацию. В группу сравнения вошли 52 практически здоровых лица в возрасте от 27 до 79 лет ( $50 \pm 12$  лет).

Критериями включения в исследование являлись наличие диагностированной внеозговой интракраниальной опухоли с типичными для менингиомы нейровизуализационными признаками, отсутствие выраженных психических нарушений и тяжелых речевых расстройств, затрудняющих понимание вербальных инструкций и вопросов, а также гистологическое подтверждение менингиомы при анализе послеоперационного материала. Критериями исключения служили декомпенсированное состояние больного (оценка по шкале Карновского – 50 баллов и ниже), наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, тяжелых декомпенсированных соматических заболеваний, опухолей внецеребральной локализации, острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда за последние три месяца.

Пациентам с менингиомами до оперативного лечения проводились общеклинический и неврологический осмотры с дополнительной количественной оценкой интенсивности головной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженности неврологической симптоматики по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS, англ.) и общего состояния больного по шкале Карновского. Нейровизуализационное исследование, необходимое для выявления опухоли и определения ее объема, включало выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением на аппарате «Signa Infinity 1,5 T HI Speed plus» General Electric и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) на аппарате «Аквилон-64» (Toshiba). Осуществлялось также определение в плазме крови концентрации нейронспецифической енолазы методом иммуноферментного анализа («Вектор-бест», Россия).

После проведенного оперативного вмешательства пациентам ежедневно проводились общеклинический и неврологический осмотры. Через сутки после оперативного удаления менингиомы и в дальнейшем по показаниям больным выполнялось КТ головного мозга для определения характера послеоперационных изменений. На пятый–шестой день после хирургического лечения повторялась количественная оценка показателей неврологического статуса пациентов и исследование уровня NSE.

Степень выраженности ранних послеоперационных осложнений оценивалась согласно следующим критериям [11]. Осложнения легкой степени выраженности включали цефалгический синдром (связанный с пневмоцефалией и/или ликворной гипо- или гипертензией, не требовавших дополнительных хирургических вмешательств), легкие парезы конечностей. К среднетяжелым осложнениям относилось развитие церебральной ишемии, не сопровождавшейся появлением грубой неврологической симптоматики. К тяжелым осложнениям послеоперационного

периода относились инвалидирующие дефекты (слепота на оба глаза, выраженные гемипарезы и др.), острые нарушения мозгового кровообращения, существенным образом ухудшившие состояние больного и требовавшие дополнительного хирургического вмешательства.

Через шесть месяцев после операции пациентам проводилось общеклиническое и неврологическое обследование и контрольное МРТ головного мозга для оценки полноты удаления опухоли.

Практически здоровым лицам из группы сравнения однократно выполнялось общеклиническое обследование и определение в плазме крови уровня NSE.

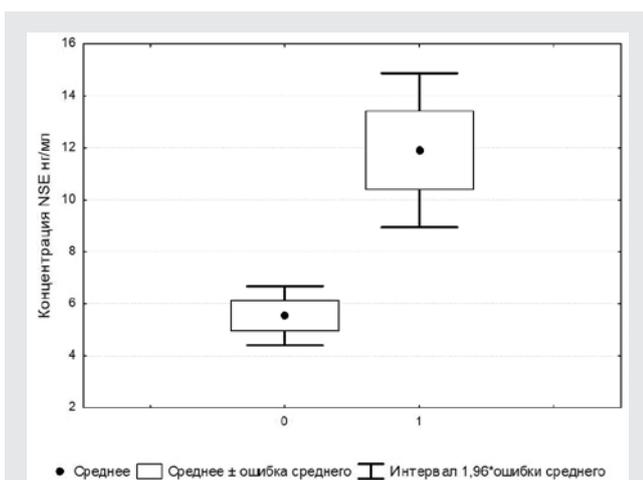
Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). Нормальные распределения признаков описывались средними значениями и среднеквадратическими отклонениями ( $M \pm s$ ). Сравнение двух независимых выборок осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента для несвязанных групп при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих нормальное распределение, а при распределении, отличном от нормального – критерий Манна–Уитни. Для сравнения связанных выборок при нормальном распределении данных применялся t-тест для связанных совокупностей. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными определялся коэффициент корреляции Пирсона.

### Результаты исследования

Установлено, что средняя концентрация нейронспецифической енолазы в группе пациентов с менингиомами оказалась статистически значимо ниже, чем в группе практически здоровых лиц ( $p=0,0006$ ) (рис.).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NSE и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS у пациентов с менингиомами до оперативного лечения ( $R=0,35$ ,  $p=0,03$ ).

Концентрация NSE у больных после оперативного удаления опухоли ( $7,7 \pm 5,2$  нг/мл) оказалась статистически значимо выше, чем до ее хирургического лечения ( $5,5 \pm 3,6$  нг/мл) ( $p=0,04$ ).



### РИС.

Концентрация NSE (нг/мл) в плазме крови пациентов с менингиомами (0) и у практически здоровых лиц (1),  $p=0,0006$ .

У пациентов с субтотальным удалением менингиомы уровень NSE на пятые–шестые сутки после оперативного вмешательства был выше ( $10,1 \pm 4,2$  нг/мл,  $n=9$ ), чем у пациентов с тотально удаленной опухолью ( $7 \pm 5,4$  нг/мл) ( $p=0,045$ ).

Имелась отчетливая тенденция к повышению концентрации фермента у пациентов с наличием тяжелых и среднетяжелых ранних послеоперационных осложнений по сравнению с пациентами, у которых осложнения были выражены в легкой степени. Однако эти различия не достигли статистической значимости ( $p=0,09$ ).

### Обсуждение

NSE – единственный маркер, определение уровня которого позволяет оценить функциональное повреждение нейронов [12]. Это гамма изофермент енолазы с молекулярной массой 78 кДа и периодом полувыведения 48 часов, превращающий 2-фосфо-глицерат в фосфоенолпирuvat. Данная реакция крайне важна для протекания гликолиза – универсального пути катаболизма глюкозы, обеспечивающего энергетический обмен клетки [13]. Гибель нейронов приводит к выходу NSE во внеклеточную среду, что позволяет оценить степень структурно-функциональных нарушений биомембран в ЦНС.

В нейротравматологии определение активности NSE используется в дополнение к клинко-инструментальным методам, способам нейромониторинга и нейровизуализации для более точного определения тяжести первичных и вторичных повреждений мозга, эффективности проводимого нейропротекторного лечения и оценки прогноза исходов лечения пострадавших с черепно-мозговой травмой [14].

В нейроонкологии характер изменений активности данного фермента изучен недостаточно. Установлено, что в опухолевых клетках нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения синтез NSE усиливается, что определяет повышение скорости гликолиза и облегчение пролиферации и распространения новообразования в окружающие ткани [4, 8].

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с менингиомами до оперативного вмешательства уровень NSE ниже, чем у здоровых людей. Этот факт в литературе ранее описан не был. Возможно, это связано с тем, что при менингиомах (являющихся внемозговыми опухолями соединительно-тканного ряда) собственно нейроны головного мозга в течение долгого времени остаются интактными; этим, в частности, объясняется наличие длительного бессимптомного периода заболевания [15].

Результаты нашей работы свидетельствуют также о том, что на ближайшие (5-е–6-е) сутки после оперативного удаления менингиом в плазме крови пациентов наблюдается статистически значимое повышение уровня NSE. Мы полагаем, что данный факт связан с развитием послеоперационного отека и вторичного ишемического повреждения мозгового вещества в зоне оперативного вмешательства, неизбежного при операциях такого рода [16]. Наши данные согласуются с предположением относительно того, что подъем уровня NSE может отражать массовую гибель нейронов при развитии вторичных ишемических повреждений мозга на 5–7-е сутки после травматизации вещества головного мозга [17–19].

Отчетливая тенденция к повышению уровня фермента у пациентов с наличием ранних тяжелых послеоперационных осложнений может быть объяснена тем, что данное

состояние возникает в результате обширного повреждение мозга (в результате кровоизлияния в ложе опухоли, отека, дислокации мозговых структур, острого нарушения мозгового кровообращения), что приводит к разрушению нейронов и выходу NSE в кровь.

Интересным, на наш взгляд, является факт повышения концентрации NSE у пациентов с субтотальным удалением менингиомы в сравнении с пациентами, у которых опухоль была удалена тотально. Причинами неполного хирургического удаления опухоли являются вовлечение в новообразование кавернозного синуса и других сосудистых структур, пиальной оболочки мозга, черепных нервов, а также большой объем опухолевой массы с выраженным отеком мозгового вещества, когда из-за опасности вызвать тяжелые послеоперационные осложнения нейрохирург не может удалить опухоль полностью [16]. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что операция, в результате которой опухоль удаляется субтотально, является более травматичной для мозгового вещества, и именно поэтому уровень нейронспецифической енолазы («маркера повреждения» нейронов) в крови данной группы пациентов повышен.

По нашему мнению, заслуживает внимания наличие прямой зависимости между выраженностью неврологического дефицита до операции у пациентов с менингиомами и активностью NSE, характеризующей степень повреждения нейронов головного мозга. Данный факт представляется закономерным и согласуется с рядом экспериментальных и клинических исследований, в которых было показано, что высокий уровень данного фермента в сыворотке крови больных с поражением головного мозга (инсульт) коррелирует с выраженностью неврологического дефицита и имеет высокую прогностическую значимость в плане течения заболевания [20–22].

#### Заключение

Уровень нейронспецифической енолазы снижается у пациентов с менингиомами по сравнению со здоровыми лицами. Существует прямая зависимость между выраженностью неврологического дефицита до операции у пациентов с менингиомами и активностью NSE. На 5–6-е сутки после оперативного удаления опухоли происходит повышение уровня данного фермента. Имеется тенденция к более выраженному нарастанию концентрации NSE в случае развития тяжелых послеоперационных осложнений. У пациентов с субтотальным удалением менингиомы концентрация NSE в раннем послеоперационном периоде выше, чем у пациентов с тотально удаленной опухолью.

Исследование активности NSE до и после оперативного лечения менингиом может быть использовано для оценки тяжести интраоперационной травматизации вещества головного мозга и его вторичного ишемического повреждения с целью коррекции восстановительного лечения больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 4 (7). С. 15-19.  
*Blinov D.V. Oczenka proniczaemosti GE'B dlya nejrospecificheskoj enolazy pri perinatal'nom gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii CZNS. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya. 2013. № 4 (7). S. 15-19.*
2. Скрипченко Н. В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016. № 4 (50). С. 16-25.  
*Skripchenko N. V. Nejrnspecificheskaya enolaza i belok S100 – biomarkery' povrezhdenij golovnogo mozga. Sostoyanie voprosa i klinicheskoe primenenie. Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. 2016. №4 (50). S. 16-25.*
3. Кольман Я., Рём К.–Г. Наглядная биохимия. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 469 с.  
*Kol'man YA., Ryom K.–G. Naglyadnaya bioximiya. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2012. 469 s.*
4. Евлашева О.О. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы при хронических гепатитах и циррозах печени: автореф. дис. ... к. м. н. 2018. С. 21-22.  
*Evlasheva O.O. Klinicheskoe i diagnosticheskoe znachenie osnovnogo belka mielina i nejrospecificheskoj enolazy' pri xronicheskix hepatitax i cizrozax pecheni: avtoref. dis. ... k. m. n. 2018. S. 21-22.*
5. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. № 867. P. 125-43.
6. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 15-21.  
*ZHukova I.A., Alifirova V.M., ZHukova N.G. Nejrnspecificheskaya enolaza kak nespecificheskij marker nejrodegenerativnogo processa. Byulleten' sibirskoj mediciny'. 2011. № 2. S. 15-21.*
7. Любимова Н.В., Томс М.Г., Фу Р.Г., Бондаренко Ю.В. Клиническое значение определения нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с опухолями головного мозга. Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 10. С. 40-44.  
*Lyubimova N.V., Toms M.G., Fu R.G., Bondarenko YU.V. Klinicheskoe znachenie opredeleniya nejrospecificheskix belkov v syvorotke krvi bol'ny'x s opuxolyami golovnogo mozga. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013. № 10. S. 40-44.*
8. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. № 12 (2). С. 6-18.  
*Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolicheskoe pereprogrammirovanie rakovy'x kletok. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. № 12 (2). S. 6-18.*
9. Shih C.C., Lee T.S., Tsuang F.Y., Lin P.L., Cheng Y.J., Cheng H.L., Wu C.Y. Pretreatment serum lactate level as a prognostic biomarker in patients undergoing supratentorial primary brain tumor resection. Oncotarget. 2017. № 8 (38). P. 63715-63723. doi: 10.18632/oncotarget.18891.
10. Vos M.J., Postma T.J., Martens F., Uitdehaag B.M., Blankenstein M.A., Vandertop W.P., Slotman B.J., Heimans J.J. Serum levels of S-100B protein and neuron-specific enolase in glioma patients: a pilot study. Anticancer research. 2004. № 24 (4). P. 2511-4.
11. Файзулаев Р.Б. Гигантские аденомы гипофиза: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Автореф. дис. ... д. м. н. 2009. С. 40.  
*Fajzulaev R.B. Gigantskie adenomy' gipofiza: klinika, diagnostika, xirurgicheskoe lechenie. Avtoref. dis. ... d. m. n. 2009. S. 40.*
12. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury. PLoS One. 2014. № 9 (9). Article ID 25188406. 15 p.
13. Piast M., Kustrzeba-Wójcicka I., Matusiewicz M., Banaś T. Molecular evolution of enolase. Acta biochimica Polonica. 2005. № 2 (52). P. 507-513.
14. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы. Нейрохирургия. 2014. № 2. С. 83-91.  
*Sosnovskij E.A., Puras YU.V., Taly'pov A.EH. Bioximicheskie markery' cherepno-mozgovoj travmy. Nejroxirurgiya. 2014. № 2. S. 83-91.*

15. Yamamoto J., Takahashi M., Idei M., Nakano Y., Soejima Y., Akiba D., Kitagawa T., Ueta K., Miyaoka R., Nishizawa S. Clinical features and surgical management of intracranial meningiomas in the elderly. *Oncol Lett.* 2017. 14 (1). P. 909-917.

16. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.И. Поленова, 2001. 560 с.

*Tigliev G.S., Olyushin V.E., Kondrat'ev A.N. Vnutricherepny'e meningiomy. SPb.: Izd-vo RNXI im. prof. A.I. Polenova, 2001. 560 s.*

17. Buhmer A.E., Oses J.P., Schmidt A.P., Peryn C.S., Krebs C.L., Oppitz P.P., D'Avila T.T., Souza D.O., Portela L.V., Stefani M.A. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2011. № 6 (68). P. 1624-1630. doi: 10.1227/NEU.0b013e318214a81f.

18. Gradisek P., Osredkar J., Korsic M., Kremzar B. Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2012. № 26 (12). P. 1472-1481. doi: 10.3109/02699052.2012.694567.

19. Гришанова Т.Г., Вавин Г.В., Григорьев Е.В., Будаев А.В., Евтушенко А.Я. Особенности изменений концентрации нейронспецифических белков у пострадавших с тяжелыми травмами. Медицина в Кузбассе. 2011. № 4 (10). С. 21-26.

*Grishanova T.G., Vavin G.V., Grigor'ev E.V., Budaev A.V., Evtushenko A.YA. Osobennosti izmenenij koncentraczii nejronecificheskix belkov u postradavshix s tyazhely'mi travmami. Mediczina v Kuzbasse. 2011. № 4 (10). S. 21-26.*

20. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O., Peña-Sánchez M., Menéndez-Saínz C., Hernández-Díaz Z., Artech-Prior M., Pando-Cabrera A., Fernández-Navales C. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clinical Biochemistry.* 2012. №45. P. 1302-1307. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094.

21. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K., Raizada A., Singh S.K., Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clinica Chimica Acta.* 2013. № 419. P. 136-8.

22. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2013. № 16. P. 504-508. doi: 10.4103/0972-2327.120442.



УДК: 616.831-005-073

Код специальности ВАК: 03.03.01; 14.01.11

## О МЕХАНИЗМАХ МОДУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

О. А. Брагина<sup>1,3</sup>, О. В. Семячкина-Глушкова<sup>1</sup>, А. О. Трофимов<sup>2</sup>, Д. Е. Брагин<sup>1,3</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

<sup>3</sup>University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA

**Брагина Ольга Анатольевна** – e-mail: obragina@salud.unm.edu

Дата поступления  
02.08.2018

Транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS) – перспективный метод, предложенный для терапии черепно-мозговой травмы (ЧМТ), внедрению которого препятствует недостаток понимания механизмов действия вследствие ограниченного числа доклинических исследований. **Цель работы:** изучение механизмов физиологических изменений церебральной микроциркуляции и метаболизма головного мозга мыши при воздействии анодной tDCS. **Материалы и методы.** Метод контролируемого коркового повреждения головного мозга (CCI) мыши использовался как модель ЧМТ. При помощи in vivo двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии было исследовано влияние tDCS на тонус артериол, микрососудистый кровоток и метаболизм митохондрий в интактном и травмированном мозге мыши. Фармакологическое ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) при помощи N-(5)-(1-иминоэтил)-L-орнитина (L-NIO) использовалось для определения роли NO в tDCS-индуцированной дилатации церебральных артериол. **Результаты.** Анодная tDCS вызывала пролонгированную дилатацию церебральных артериол посредством активации eNOS. Дилатация артериол увеличивала объемный кровоток, что вело к усилению капиллярного кровотока и улучшению метаболизма митохондрий вследствие улучшения доставки кислорода к тканям травмированного мозга мыши (p<0.05).

**Ключевые слова:** транскраниальная стимуляция постоянным током, вазодилатация, церебральный кровоток, черепно-мозговая травма, эндотелиальная синтаза оксида азота.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a promising treatment modality proposed for the therapy of traumatic brain injury (TBI). However, poor understanding of the mechanisms of tDCS due to lack of preclinical studies impedes its clinical implementation. **Purpose of the study.** To study the mechanisms of tDCS-induced physiological changes in cerebral microcirculation and brain metabolism. **Materials and methods.** The controlled cortical impact (CCI) was used as a model of TBI in mice. tDCS-induced changes in arteriolar tonus, microvascular blood flow, and mitochondrial metabolism in the intact and injured mouse brain were studied using in vivo two-photon laser scanning microscopy. Pharmacological inhibition of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) by N-(5)-(1-imiноethyl)-L-ornithine (L-NIO) was used to determine the role of NO in tDCS-induced dilatation of cerebral arterioles. **Results.** Anodal tDCS induced a prolonged dilatation of cerebral arterioles via eNOS activation. Dilatation of arterioles increased the blood volume flow rate leading to increase in capillary blood flow and improved mitochondrial metabolism due to improved oxygen delivery to the cortex of the injured brain (p <0.05).

**Key words:** transcranial direct current stimulation, vasodilation, cerebral blood flow, traumatic brain injury, endothelial nitric oxide synthase.

## Введение

Транскраниальная стимуляция низкоамперным постоянным током (tDCS) через электроды, расположенные на коже головы [1], является перспективным методом терапии последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [2], внедрению которого препятствует недостаток понимания механизмов действия вследствие ограниченного числа доклинических исследований. В недавних исследованиях на пациентах, перенёсших ЧМТ [3], и модели ЧМТ у мышей [4] мы показали, что анодная tDCS вызывает дилатацию церебральных артериол, увеличение мозгового кровотока и улучшение неврологических функций. Однако механизмы и динамика увеличения кровотока остались не изучены, что обуславливает актуальность данной работы. Мы предположили, что дилатация церебральных артериол после анодной tDCS происходит за счет повышения синтеза оксида азота (NO) вследствие активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). В этой работе, используя модель ЧМТ мышей, мы изучили роль eNOS в tDCS-индуцированной дилатации артериол методом фармакологического ингибирования.

**Цель исследования:** изучение механизмов и динамики физиологических изменений церебральной микроциркуляции и метаболизма головного мозга мыши при воздействии анодной tDCS.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных [5] на 40 мышах-самцах весом  $27 \pm 3$  г (С6B57). Хирургические процедуры, tDCS и ДФЛСМ проводились под ингаляционным наркозом (2% изофлуран в смеси газов, состоящей из 70% закиси азота и 30% кислорода). В качестве экспериментальной модели ЧМТ использовалось контролируемое корковое повреждение головного мозга (CCI), которое наносилось при помощи стереотаксического импактора Benchmark (Leica, Германия) с использованием наконечника диаметром 3 мм, падающего со скоростью 5 м/сек и глубиной 2 мм от поверхности коры через краниотомию, как описано в нашей предыдущей работе [4]. Ложнооперированные (интактные) мыши подвергались только краниотомии. Для анодной tDCS (0,1 мА/15 мин) или ложной стимуляции (0 мА/15 мин) использовался стимулятор DCS 2100 (Soterix Medical, США). Анодный электрод диаметром 5 мм размещался на коже непосредственно над краниотомией, катодный электрод – на грудной клетке.

Двухфотонная лазерная сканирующая микроскопия (ДФЛСМ). Физиологические параметры визуализировались при помощи системы ДФЛСМ Prairie View Ultima (Prairie View, США) до, во время и в течение 3,5 часа после tDCS. Для исследования микроциркуляции 5% раствор тетраметилпродамин-изотиоцианат-декстрана (TAMRA, 500 кДа) в физиологическом растворе вводился через хвостовую вену до достижения конечной концентрации в крови 150 мкМ/л. Флюоресценция визуализировалась при помощи 20-кратного водно-иммерсионного объектива LUMPlan FL/IR 20X/0.5W (Olympus, Япония), отфильтровывалась оптическими фильтрами с пропусканием 570–600 нм для TAMRA и 425–475 нм для никотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н) и регистрировалась про-

граммой Prairie View. Скорость потока эритроцитов и диаметр измерялись в микрососудах диаметром от 3 до 50 мкм на глубину до 300 мкм от поверхности теменной коры, как мы писали ранее (рис. 1а) [4]. Объем крови, протекающей через поперечное сечение артериолы (кровоток), рассчитывали следующим образом: профиль кровотока был представлен в виде суммы трёхмерного параболоида вращения и цилиндра. Тканевую гипоксию оценивали путем измерения аутофлюоресценции НАД-Н, отражающего активность митохондрий. Данные анализировались при помощи пакета ImageJ (NIH, США).

Фармакологическое ингибирование eNOS N-(5)-(1-иминоэтил)-L-орнитином (L-NIO) использовалось для определения роли NO в tDCS-индуцированной дилатации церебральных артериол. L-NIO (10 мг/кг в физиологическом растворе) вводили внутривенно, в контрольной группе делались инъекции физиологического раствора (10 мышей в каждой группе). Физиологические переменные измерялись при помощи ДФЛСМ до инъекции, через тридцать минут после инъекции с последующим tDCS и в течение трёх часов после tDCS.

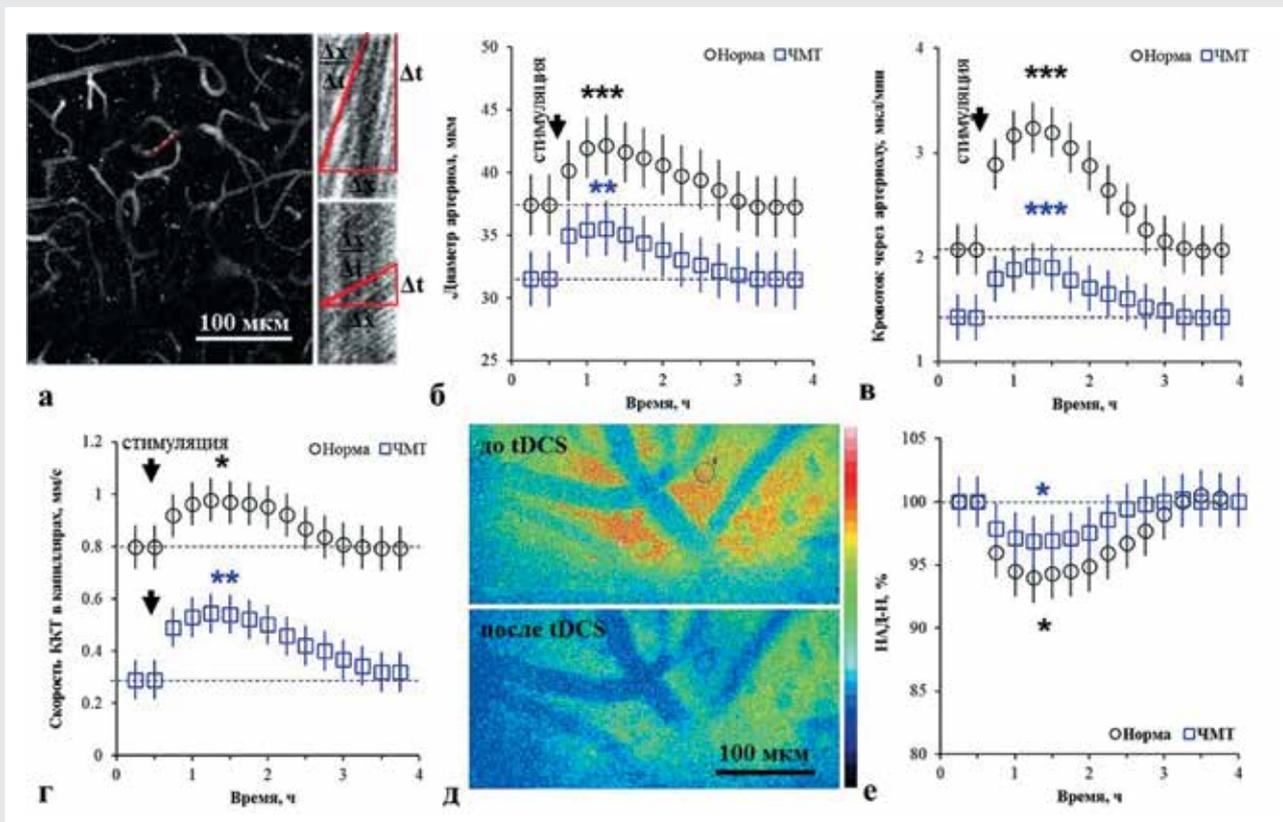
Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ MS Office и GraphPad Prism с использованием t-теста Стьюдента или теста Колмогорова–Смирнова, межгрупповые различия определялись с помощью двухстороннего ANOVA. Данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего, уровень достоверности –  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### 1. Микрососудистый кровоток и метаболизм мозга мыши после анодной tDCS.

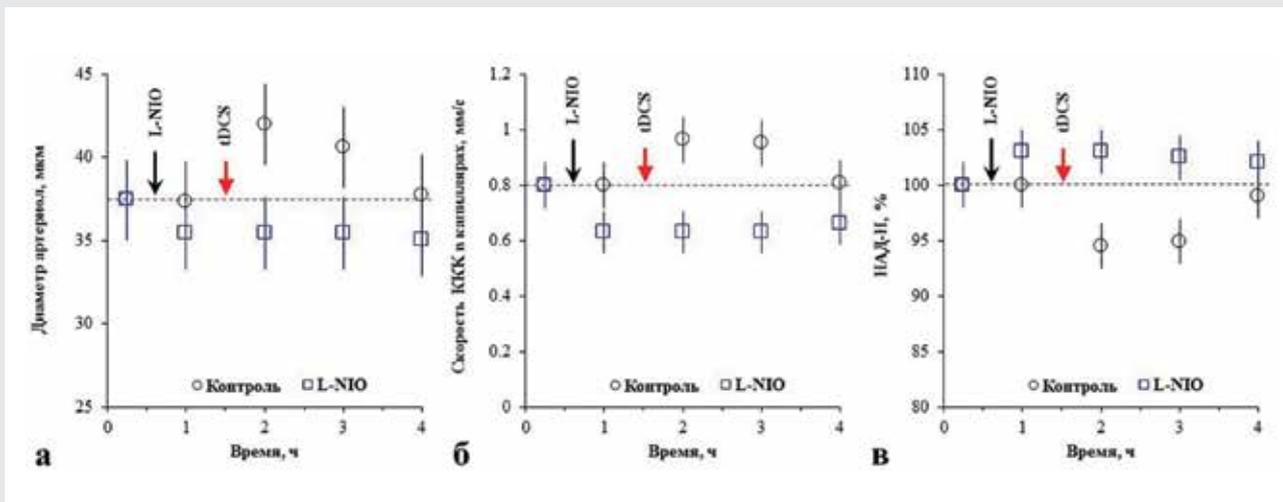
In vivo ДФЛСМ показала, что ЧМТ вызывала нарушение кровотока в периконтузионной зоне коры головного мозга мыши. У интактных животных диаметр церебральных артериол, измеренных в объёме  $500 \times 500 \times 300$  мкм, составил  $37,4 \pm 2,5$  мкм, у травмированных –  $31,5 \pm 2,2$  мкм,  $p < 0,05$ . Анодная tDCS вызывала долговременную дилатацию с максимумом  $42,2 \pm 2,4$  мкм у интактных и  $35,6 \pm 2,2$  мкм у травмированных мышей,  $p < 0,001$  (рис. 1б). Объёмный кровоток через артериолы у интактных животных составлял  $2,1 \pm 0,2$  мкл/мин, а у травмированных  $1,4 \pm 0,2$  мкл/мин,  $p < 0,01$ . Анодная tDCS усиливала объёмный кровоток с максимумами  $3,2 \pm 0,3$  и  $1,9 \pm 0,2$  мкл/мин у интактных и травмированных животных соответственно,  $p < 0,001$  (рис. 1в). Скорость эритроцитов в капиллярах мозга интактных мышей составила  $1,18 \pm 0,143$  мм/с, в периконтузионной зоне травмированных –  $0,36 \pm 0,143$  мм/с,  $p < 0,001$ . После анодной tDCS эти показатели увеличились до  $1,38 \pm 0,188$  мм/с ( $p < 0,05$ ) в группе интактных и до  $0,75 \pm 0,18$  мм/с ( $p < 0,01$ ) в группе животных с ЧМТ (рис. 1г).

In vivo ДФЛСМ аутофлюоресценции восстановленного НАД-Н использовалось для выявления влияния tDCS-индуцированного увеличения капиллярного кровотока на метаболизм и оксигенацию ткани мозга. Кофермент НАД-Н является донором электронов в окислительном фосфорилировании митохондрий и его окислительно-восстановительное состояние отражает митохондриальную активность, которая зависит от насыщения тканей кислородом. Восстановленный НАД-Н является флюоресцентным,



**РИС. 1.**

(а) Микрофотография региона, в котором измерялась скорость эритроцитов в микросудах (проекция максимальной интенсивности пяти изображений, снятых с шагом 10 мкм) (справа), данные линейного сканирования скорости эритроцитов в помеченном красным капилляре, показывающие базовую скорость (вверху) и ее увеличение после стимуляции (внизу). Наклон полос обратно пропорционален скорости эритроцитов; (б) Анодная tDCS вызывает дилатацию артериол и (в) усиливает объемный кровоток через артериолы; (г) График динамики увеличения скорости эритроцитов и (д) максимального увеличения скорости в капиллярах после стимуляции; (д) Аутофлуоресценция НАД-Н в коре головного мозга мыши до и после стимуляции. Темно-синий цвет шкалы – минимальная концентрация НАД-Н, красной – максимальная; (е) Динамика НАД-Н, показывающая повышение оксигенации ткани после стимуляции, согласно снижению уровня НАД-Н (% от базового уровня). N=10 в каждой группе, \*p<0,05, \*\*p<0,01 и \*\*\*p<0,001 по сравнению с базовыми значениями.



**РИС. 2.**

(а) Ингибирование eNOS предотвращает дилатацию артериол после tDCS, в контроле артериолы расширяются; (б) Ингибирование eNOS предотвращает увеличение скорости эритроцитов в капиллярах после tDCS, в контроле скорость увеличивается; (в) Ингибирование eNOS предотвращает снижение аутофлуоресценции НАД-Н после tDCS, в контроле аутофлуоресценция НАД-Н снижается, что является показателем увеличения оксигенации. Красная пунктирная линия – базовый уровень. N=10 в каждой группе.

в то время как окисленный НАД<sup>+</sup> нет, поэтому флуоресценция НАД-Н является чувствительным индикатором насыщения клеток кислородом и может использоваться для оценки оксигенации ткани/уровня гипоксии, где увеличение НАД-Н вследствие накопления отражает относительное снижение митохондриального окислительного фосфорилирования и, соответственно, оксигенации [6].

Анодная стимуляция вызвала снижение аутофлуоресценции НАД-Н в обеих группах – 94,1±2,4% и 96,8±2,3% по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  в интактных и ЧМТ соответственно (рис. 1 д, е). Таким образом, увеличение микроциркуляции увеличивало насыщение ткани кислородом. Разница изменений между интактными и травмированными мышцами могла быть связана со сниженным метаболизмом и нарушенным кровообращением, вследствие перенесённой травмы.

Все вышеперечисленные параметры возвращались к первоначальным значениям через 2–2,5 часа после tDCS (рис. 1 б, в).

## **2. Роль оксида азота в дилатации артериол, вызванной анодной tDCS.**

Ингибирование eNOS предотвращало tDCS-индуцированную дилатацию артериол, увеличение скорости эритроцитов и насыщение ткани кислородом (рис. 2 а–в). Полученные данные показывают влияние анодной tDCS на церебральную микроциркуляцию и оксигенацию модулируются оксидом азота, который синтезируется при участии эндотелиальной NOS. В контрольной группе, как и в наших предыдущих исследованиях, tDCS вызвала дилатацию артериол, увеличение микроциркуляции и оксигенации ткани.

### **Обсуждение**

Таким образом, механизмом tDCS-индуцированной дилатации церебральных артериол является активация eNOS, которая увеличивает синтез NO, хорошо известного дилатирующего агента [7]. Дилатация, в свою очередь, ведёт к увеличению объёмного кровотока в артериолах и капиллярах, что улучшает доставку кислорода к тканям мозга и активность митохондрий.

Следует отметить, что в травмированном мозге, усиление кровотока и оксигенации ткани происходило от оклоишемических и гипоксических значений, а артериолы были изначально в большем тонусе, вероятно, вследствие развития элементов вазоспазма, что соотносится с литературными данными [8]. Так как статус мозгового кровотока коррелирует с неврологическим исходом [9], улучшение микроциркуляции может быть одним из основных терапевтических механизмов tDCS.

Изучение механизмов активации eNOS осталось за рамками данного исследования, хотя мы предположили несколько возможных механизмов: 1) tDCS-индуцированная активация нейронов [1] может активировать eNOS вследствие нейроваскулярного сопряжения; 2) tDCS-индуцированная активация астроцитов, показанная в недавних работах, может влиять на метапластичность нейронов и активировать eNOS [10]; 3) tDCS может вызывать увеличение концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в клетках эндотелия сосудов, который образует Ca-кальмодулиновый комплекс и активирует eNOS; [11]; 4) tDCS может повышать напряжение сдвига кровотока в артери-

олах, или через влияние тока на свойства протекающей крови, или в результате воздействия тока непосредственно на мембрану эндотелиальных клеток, в этом случае происходит фосфорилирование Ser1177 участка eNOS по механизму PI3K/Akt [12].

Следовательно, активация eNOS после tDCS может происходить как в результате непосредственного воздействия тока на эндотелий сосудов, так и опосредованно через нейроваскулярное сопряжение вследствие активации нейронов или астроцитов, что будет выяснено в нашей дальнейшей работе.

### **Выводы**

**1.** Анодная tDCS вызывает пролонгированную дилатацию церебральных артериол и увеличение объёмного кровотока через артериолы, ведущую к усилению капиллярного кровотока и улучшению метаболизма митохондрий вследствие улучшения доставки кислорода к тканям в интактном и травмированном мозге мыши.

**2.** Механизмом tDCS-индуцированной дилатации церебральных артериол является активация eNOS и увеличение синтеза NO.

**Благодарности.** Работа поддержана Российским научным фондом – № 17-75-20069 и NIH-NIGMS P20GM109089.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Nitsche M., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000. Vol. 527. № 3. P. 633-639.
2. Dhaliwal S., Meek B., Modirrousta M. Non-Invasive Brain Stimulation for the Treatment of Symptoms Following Traumatic Brain Injury. *Front Psychiatry.* 2015. Vol. 2. № 6. P. 1-13.
3. Trofimov A., Kalentiev G., Karelsky M., Ksenofontova C., Ruzavina A., Yuriev M., Bragin E. Cerebral Hemodynamics After Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Consequences of Traumatic Brain Injury. *Adv Exp Med Biol.* 2018. Vol. 1072. Chapt. 10.
4. Bragina O., Lara D., Nemoto E., Shuttleworth C., Semyachkina-Glushkovskaya O., Bragin D. Increases in Microvascular Perfusion and Tissue Oxygenation via Vasodilation After Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in the Healthy and Traumatized Mouse Brain. *Adv Exp Med Biol.* 2018. Vol. 1072. Chapt. 5.
5. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington. The National Academies Press. 2011.
6. Chance B., Oshino N., Sugano T., Mayevsk. Basic principles of tissue oxygen determination from mitochondrial signals. *Adv Exp Med Biol.* 1973. Vol. 37. P. 277-292.
7. Ignarro L. Nitric oxide: Biology and Pathobiology. Academic Press. 2009. P. 139-154.
8. Bramlett H, Dietrich W. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. *J Neurotrauma.* 2015. Vol. 32. № 23. P. 1834-1848.
9. Overgaard J., Tweed W. Cerebral circulation after head injury. *J Neurosurg.* 1974. Vol. 41. P. 531-541.
10. Monai H., M. Ohkura M., Tanaka, Y., Hirase H. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation induced plasticity in mouse brain *Nat Commun.* 2016. Vol. 7. P. 1-10.
11. Zhu J., Song W., Li L., Fan X. Endothelial nitric oxide synthase: a potential therapeutic target for cerebrovascular diseases. *Mol Brain.* 2016. Vol. 9. P. 1-8.
12. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B., Hermann C., Busse R., Zeiher A. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999. Vol. 399. №6736. P. 601-605.

## ВОЗМОЖНОСТИ АКСЕЛЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ ТРЕМОРОГРАФИИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ

Е. А. Александрова<sup>1</sup>, И. В. Бородачева<sup>1</sup>, К. М. Беляков<sup>1</sup>, А. В. Густов<sup>2</sup>, Е. В. Паршина<sup>1</sup>, А. Г. Суслов<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Александрова Екатерина Александровна – e-mail: dalex1970@mail.ru*

Дата поступления  
06.08.2018

Традиционно применяемые шкалы и опросники вегетативной дисфункции, а также шкалы тревоги и депрессии, исследование кожного симпатического потенциала и кардиоинтервалографии являются трудоемкими и затратными, что делает актуальным поиск объективных методов оценки выраженности вегето-сосудистой дистонии (ВСД). **Цель исследования:** изучение возможностей акселерометрической треморографии в оценке эффективности терапии вегетативно-сосудистой дистонии. **Материалы и методы.** Исследована динамика мощности тремора методом акселерометрии у 60 пациентов в двух группах больных ВСД получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат и этифоксин. **Результаты и выводы.** Мощность постурального тремора рук и ног и тремор головы при ВСД превышает среднюю в популяции, что подтверждает дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системы на сегментарном и центральном уровнях. Выявлено уменьшение мощности тремора под влиянием как метаботропной, так и анксиолитической терапии у больных ВСД. Акселерометрическое исследование тремора показало себя объективным методом оценки наличия вегетативной дисфункции и может применяться для оценки эффективности лечения ВСД вне зависимости от примененных методов лечения.

**Ключевые слова:** вегетативно-сосудистая дистония, акселерометрия, этилметилгидроксипиридина сукцинат, этифоксин, тремор.

Traditionally used scales and questionnaires of autonomic dysfunction, as well as the scale of anxiety and depression, the study of skin sympathetic potential and cardiointervalography are laborious and costly, which makes it urgent to search for objective methods of assessing the severity of the autonomic vascular dystonia (AVD). **Purpose of the study:** to study the potential of accelerometric tremorography in assessing the effectiveness of therapy for autonomic vascular dystonia. **Materials and methods.** The dynamics of tremor power was studied by the method of accelerometry in 60 patients in 2 groups of patients with AVD received the ethylmethylhydroxypyridine succinate and etifoxine. **Results and conclusions.** The power of the postural tremor of the arms and legs and the tremor of the head with AVD exceed the mean in the population, which confirms the imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous system at the segmental and central levels. There was a decrease in tremor power under the influence of both metabotropic and anxiolytic therapy in patients with AVD. Accelerometric study of tremor has shown itself to be an objective method for assessing the presence of autonomic dysfunction and can be used to assess the effectiveness of treatment of AVD irrespective of the treatment methods used.

**Key words:** autonomic vascular dystonia, accelerometry, ethylmethylhydroxypyridine succinate, etifoxine, tremor.

**В**егетативно-сосудистая дистония (ВСД) является актуальной проблемой современной медицины. Истоки проблемы терапии вегетативных расстройств лежат как в широкой распространенности вегетативных нарушений, так и в полиморфизме их проявлений. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что в популяции вегетативные нарушения встречаются в 25–80% наблюдений, начиная с пубертатного возраста [1]. Вегетативно-сосудистые нарушения возникают при дисбалансе симпатического и парасимпатического звеньев нервной системы. При этом начальным звеном поражения могут быть как высшие вегетативные центры, так и периферические органы-мишени. Уровень нарушений в таких случаях оказывает определяющее влияние на клинические проявления болезни. Важнейшим звеном формирования вегетативной дисфункции является вовлечение в этот процесс структур надсегментарной вегетативной регуляции – гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса.

Именно «этажность» вовлечения центральных и периферических структур вегетативной нервной системы в

патогенез вегетативной дисфункции и обуславливает клинический полиморфизм ВСД, что приводит к диагностическим трудностям в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики. Традиционно применяются шкалы и опросники вегетативной дисфункции, а также шкалы тревоги и депрессии. Достаточно трудоемкими и затратными методами являются исследование кожного симпатического потенциала и кардиоинтервалография [1, 2]. Таким образом, актуальным является поиск объективных методов оценки выраженности вегетативной дисфункции. Одним из звеньев патогенеза вегетативной дистонии является повышение активности симпатической нервной системы, изменение баланса катехоламинов, изменение чувствительности рецепторов к эндогенным катехоламинам.

При этом ярким проявлением ВСД является усиление физиологического тремора, что связывают с преимущественным изменением функции периферических бета-адренорецепторов [3]. Акселерометрическое исследование тремора широко применяется как в нейрофизиологических

исследованиях, так и для оценки динамики клинических симптомов [4]. Усиленный постуральный тремор при вегетативной дистонии, с одной стороны, является отражением вегетативной дисрегуляции и нарушением адаптации, с другой стороны – динамика усиленного постурального тремора может послужить объективным маркером эффективности терапии вегетативной дистонии при применении препаратов, влияющих на патогенетические механизмы вегетативных расстройств [3–5].

**Цель исследования:** изучение возможностей акселерометрической треморографии в оценке эффективности терапии вегетативно-сосудистой дистонии.

#### Задачи исследования:

**1.** Изучение особенностей мощности тремора методом акселерометрии у больных с вегетативно-сосудистой дистонией.

**2.** Оценка динамики мощности тремора под влиянием метаболитной терапии при вегетативно-сосудистой дистонии.

**3.** Изучение изменений мощности тремора в процессе анксиолитической терапии вегетативно-сосудистой дистонии.

#### Материалы и методы

На базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н. А. Семашко проведено обследование 60 пациентов в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст составил  $26,46 \pm 6,0$  лет) с идиопатической ВСД на аппарате «Механонейромиограф» [5]. Симпатикотонический вариант вегетативной дистонии был преобладающим и наблюдался у 48 обследованных, парасимпатикотонический тип отмечался в 12 случаях. Гипотензивный вариант ВСД выявлялся у 16 человек, гипертензивный тип – у 16 человек, нормотензивный тип – у 20 пациентов и смешанный – у 8 больных. Работа носила характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 18 до 40 лет с клиническим диагнозом «вегетативно-сосудистая дистония». Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за 3 мес. до включения в исследование, пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты.

В качестве нормы использовались акселерометрические характеристики 115 здоровых добровольцев. Оценивались тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор рук, ног и постуральный тремор головы. Най-

дены средние значения суммарной мощности (P,  $[\text{см}/\text{с}^2]^2$ ) [5]. Динамика акселерометрических показателей оценивалась в двух однородных группах пациентов. В 1-й группе больных (30 человек) оценка акселерометрических показателей проводилась до- и после курса терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом, который пациенты получали в дозе 200 мг внутримышечно курсом в течение десяти дней и последующим курсом поддерживающей терапии в виде приема таблетированного препарата в течение двух недель [6]. Во 2-й группе исследование выраженности дрожательного гиперкинеза проводилось до и после курса терапии атипичным транквилизатором этифоксином по 50 мг 3 раза в сутки в течение шести недель [7]. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних для двух групп с применением критерия Стьюдента. Различие считалось статистически достоверным при  $p < 0,05$  [8].

#### Результаты и их обсуждение

Преобладающими проявлениями вегетативной дисфункции были: кардиальный синдром – изменения сердечного ритма, склонность к тахикардии, сердцебиение, кардиалгии – 16 пациентов; церебральные нарушения в виде головных болей, головокружения, липотимических состояний отмечались у 24 пациентов; вазомоторные нарушения в виде расстройства потоотделения выявлялись у шести больных; нарушение сна, видимое дрожание пальцев рук или ощущение внутреннего дрожания отмечали все обследованные. Кроме того, у 10 пациентов ведущими жалобами были чувство нехватки воздуха, пароксизмальные расстройства в виде панических атак, «приливов». В 10 случаях пациенты предъявляли жалобы на нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Семнадцать пациентов предъявляли жалобы на урогенитальные расстройства, не связанные с органическими заболеваниями мочевого пузыря, почек и половых органов: учащенное мочеиспускание, частые позывы, снижение полового влечения, нарушение эректильной функции; у женщин отмечались альгодисменорея, предменструальный синдром. Всех пациентов беспокоили повышенная утомляемость, плохая переносимость физических и умственных нагрузок, снижение концентрации внимания. Таким образом, у обследованных наблюдалась

**ТАБЛИЦА 1.**

**Мощность тремора у больных ВСД в сравнении с нормой**

Вид тремора	Мощность тремора в норме $[\text{см}/\text{с}^2]^2$ (n=115)	Мощность тремора при ВСД $[\text{см}/\text{с}^2]^2$ (n=60)	P
Тремор покоя рук	$4,53 \pm 0,21$	$8,2 \pm 1,4$	0,77
Постуральный тремор рук	$59,0 \pm 2,8$	$131,5 \pm 13,5$	0,003
Интенционный тремор рук	$149,4 \pm 9,0$	$210,1 \pm 24,1$	0,18
Тремор покоя ног	$7,21 \pm 0,58$	$14,8 \pm 3,7$	0,11
Постуральный тремор ног	$89,3 \pm 6,3$	$297,5 \pm 52,5$	0,042
Интенционный тремор ног	$1051 \pm 85$	$2515 \pm 794$	0,152
Тремор головы «да»	$20,6 \pm 1,7$	$119,9 \pm 51,3$	0,046
Тремор головы «нет»	$10,2 \pm 0,8$	$40,7 \pm 13,1$	0,112

полиморфная симптоматика, характерная для вегетативной дисфункции.

При исследовании суммарной мощности всех видов тремора в верхних конечностях статистически значимое отличие от нормы выявлено в мощности постурального тремора рук  $131,5 \pm 13,5$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $4,53 \pm 0,21$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ). Также было обнаружено статистически достоверное повышение мощности постурального тремора ног –  $297,5 \pm 52,5$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $89,3 \pm 6,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,03$ ). Мощность постурального тремора головы тип «да»  $119,9 \pm 51,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $20,6 \pm 1,7$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> также превышала значения нормы в данной категории больных ( $p=0,046$ ) (таблица 1).

Полученные данные, демонстрирующие повышение мощности постурального тремора, как в верхних и нижних конечностях, так и в аксиальной мускулатуре, отражают изменения дрожания, характерные для усиленного физиологического тремора, при котором важнейшее значение играет активация периферического рефлекса на раздражение. Повышение интенсивности дрожания в том случае, когда речь идет об усиленном физиологическом треморе, в значительной степени связано с гиперсинхронизацией моторных единиц на уровне периферической двигательной петли. Такая гиперсинхронизация связана, прежде всего, с усилением афферентных импульсов, исходящих от мышечных веретен, а это, в свою очередь, обусловлено периферическими адренергическими механизмами. При вегетативной дистонии возникает дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами и повышается активность периферических бета-адренорецепторов. При этом происходит повышение чувствительности Ia афферентов мышечных веретен и усиление синхронизации активности двигательных единиц в условиях нагрузки дополнительной массой в случае исследования дрожания в нижних конечностях по сравнению с верхними. Также полученные данные могут свидетельствовать об «ухудше» периферических рефлекторных механизмов из-под центральных, надсегментарных механизмов контроля, поскольку в генерации дрожания участвуют, кроме импульсации кортикоспинального тракта, также и другие структуры – осциллирующие нейронные сети таламуса, оливоцереbellарного комплекса. По литературным данным, подкорково-стволовые структуры играют преобладающую роль в генерации патологического тремора, а не физиологического, но в случае ВСД изменение функции надсегмен-

тарного контроля дрожания может отражать обусловленный вовлечением центральных механизмов вегетативной регуляции, дисбаланс в центральной нервной системе [3, 9, 10].

После проведенной терапии клиническое улучшение было отмечено у всех больных ВСД. Уменьшились тревога, беспокойство, суетливость, раздражительность, расстройства сна. Отмечалась стабилизация гемодинамики, исчезли «кардиальные» симптомы – сердцебиение, чувство перебоев в работе сердца; уменьшились респираторные расстройства – чувство неудовлетворенности вдохом. Отмечалось уменьшение дискомфорта при глотании и прохождении пищевого комка по пищеводу, уменьшение числа эпизодов вздутия живота, уменьшение эпизодов тошноты и рвоты при психоэмоциональном напряжении. После проведенного лечения пациенты отмечали исчезновение чувства «ознобления», частоты и тяжести вегетативных пароксизмов, «приливов». Уменьшились урогениальные расстройства – отмечались нормализация функции мочеиспускания, уменьшение тяжести предменструального синдрома, уменьшение альгоменореи.

Исследование динамики мощности тремора, головы, верхних и нижних конечностей после терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом показало нормализацию показателей (таблица 2).

Клиническое улучшение и положительная динамика акселерометрических показателей под действием этилметилгидроксипиридина сукцината может быть связано с его церебропротектным, ноотропным, антистрессорным, вегетотропным действиями в диапазоне доз от 10 до 300 мг/кг. Важным свойством этилметилгидроксипиридина сукцината является его способность повышать резистентность организма к действию различных экстремальных повреждающих факторов, среди которых депривация сна, конфликтные ситуации, стресс, травмы головного мозга, электрошоки, физические нагрузки, гипоксия, ишемия, различные интоксикации. Доказаны транквилизирующее и антистрессорное действия этого производного янтарной кислоты, способность устранять тревогу, страх, напряжение, беспокойство, в частности в конфликтных ситуациях. В качестве антистрессорного агента мексидол нормализует постстрессовое поведение, соматовегетативные показатели, восстанавливает циклы сон–бодрствование, нарушенные процессы обучения и памяти. Экспериментальные исследования показали положительное влияние мексидола в отношении

**ТАБЛИЦА 2.**

*Изменение мощности тремор при ВСД после курса терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом*

Вид тремора	Мощность тремора при ВСД до лечения этилметилгидроксипиридина сукцинатом [см/с <sup>2</sup> ] <sup>2</sup> (n=30)	Мощность тремора при ВСД после лечения этилметилгидроксипиридина сукцинатом [см/с <sup>2</sup> ] <sup>2</sup> (n=30)	P
Тремор покоя рук	8,11±1,3	6,33±0,45	0,81
Постуральный тремор рук	129,5±15,5	70,2±3,1	0,009
Интенционный тремор рук	208,1±26,1	162,4±8,9	0,28
Тремор покоя ног	14,01±3,4	10,55±0,81	0,12
Постуральный тремор ног	299±56,6	102,1±6,4	0,034
Интенционный тремор ног	2512±812	1315±89	0,161
Тремор головы «да»	118,4±52,2	29,4±2,5	0,026
Тремор головы «нет»	39,1±14,4	15,3±0,9	0,09

купирования тремора, вызванного ареколином у мышей [11–14].

Исследование динамики постурального тремора в процессе терапии этифоксином показало его положительный эффект в отношении дрожательного гиперкинеза.

В группе больных ВСД, получавших этифоксин, до начала терапии этифоксином при исследовании суммарной мощности всех видов тремора в верхних конечностях статистически значимое отличие от нормы было выявлено в мощности постурального тремора рук  $133,5 \pm 15,5$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $59,0 \pm 2,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,0018$ ). Также было обнаружено статистически достоверное повышение мощности постурального тремора ног –  $296 \pm 44,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $89,3 \pm 6,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,011$ ). Мощность постурального тремора головы тип «да»  $121,3 \pm 59,1$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> также превышала значения нормы (норма  $20,6 \pm 1,7$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,044$ ) (таблица 3).

К концу 4-й недели терапии этифоксином отмечалось приближение мощностных характеристик тремора к норме: мощность постурального тремора рук уменьшилась с  $133,5 \pm 15,5$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> до  $70,5 \pm 2,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>, ( $p=0,003$ ), мощность постурального тремора ног снизилась с  $296 \pm 44,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> до  $99,7 \pm 8,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>, ( $p=0,039$ ), а мощность постурального тремора головы уменьшилась до  $31,9 \pm 1,9$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,047$ .

Вегетостабилизирующий эффект этифоксина связан со снижением избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы и патогенетически связанной с ней повышенной тревожности [15, 16].

Положительное влияние этифоксина на усиленный физиологический тремор может быть связано с позитивным влиянием на активность симпато-адреналовой системы и восстановление центрального контроля над сегментарными двигательными механизмами [3]. Ранее положительное влияние этифоксина на проявления вегетативной дисфункции было продемонстрировано исследованиями О.Г. Морозовой и И.В. Киреева (2007), Н.А. Маруты, Е.Е. Семикиной (2008). Вегетостабилизирующий эффект этифоксина связан со снижением избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы, что подтверждалось проведенным результатами электроэнцефалографического исследования [7].

Полученные положительные эффекты этифоксина при ВСД могут быть связаны с его нейропротективным эффектом, что ранее было показано в эксперименте. Этифоксин способствует ускорению регенерации аксо-

нов ниже участка поражения, стимулирует нейрональный рост. При применении этифоксина выявлялось значительное снижение числа макрофагов в пораженных нервных окончаниях. Было показано, что этифоксин ускорял регенерации нервных волокон, восстанавливал их функционирование, улучшал моторную координацию и сенсорные функции. Определялся и нейропротективный эффект этифоксина в отношении центрального миелина, что связывалось с положительным влиянием на митохондриальный транслокационный протеин TP50 [17, 18].

Механизмы вегетотропного действия этилметилгидроксипиридина сукцината и этифоксина различны. По механизму реализации эффектов этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к антигипоксантам прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с положительным влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий [6, 12, 13]. Механизм действия этифоксина заключается во взаимодействии с b-субъединицей ГАМК А-рецептора, что приводит к активации рецептора даже в отсутствии ГАМК, а в присутствии же ГАМК – потенцирует ее эффекты [18]. Особенности фармакодинамики этифоксина заключается в том, что он осуществляет аллостерическую модификацию конформации ГАМК А-рецепторного комплекса, вследствие которой увеличивается число сайтов связывания с эндо- и экзогенными лигандами, без влияния на аффинитет связывания с ними. Этифоксин также воздействует на рецепторы митохондрий, которые контролируют биосинтез нейростероидов в глиальных клетках, те же, в свою очередь, являются модуляторами ГАМКергической нейротрансмиссии [17, 18]. Несмотря на это, акселерометрическая треморография показала положительную динамику мощности тремора в обеих группах пациентов. Таким образом, полученные данные продемонстрировали положительную динамику акселерометрических показателей после курса терапии у больных ВСД при применении препаратов разных групп, что подтверждает диагностическую ценность изучения динамики характеристик тремора для контроля эффективности терапии при ВСД.

#### Заключение

Мощность постурального тремора рук и ног и тремор головы при ВСД превышает среднюю в популяции, что подтверждает характерный для этого заболевания дисбаланс

**ТАБЛИЦА 3.**

*Изменение мощности тремора при ВСД после курса терапии этифоксином*

Вид тремора	Мощность тремора при ВСД до лечения этифоксином [см/с <sup>2</sup> ] <sup>2</sup> (n=30)	Мощность тремора при ВСД после лечения мексидолом [см/с <sup>2</sup> ] <sup>2</sup> (n=30)	p
Тремор покоя рук	8,3±1,4	6,33±0,45	0,81
Постуральный тремор рук	133,5±15,5	70,2±3,1	0,009
Интенционный тремор рук	212,1±23,1	162,4±8,9	0,28
Тремор покоя ног	15,5±2,9	10,55±0,81	0,12
Постуральный тремор ног	296±44,8	102,1±6,4	0,034
Интенционный тремор ног	2518±718	1315±89	0,161
Тремор головы «да»	121,3±59,1	29,4±2,5	0,026
Тремор головы «нет»	42,3±11,9	15,3±0,9	0,09

между симпатической и парасимпатической нервной системами на сегментарном и центральном уровнях. Выявлено уменьшение мощности тремора под влиянием как метаболитической, так и анксиолитической терапии. Акселерометрическое исследование тремора показало себя объективным методом оценки наличия вегетативной дисфункции и может применяться для оценки эффективности лечения вегето-сосудистой дистонии вне зависимости от примененных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. В.Л. Голубева, М.: МИА, 2010. 642 с.

*Vegetativnye rasstrojstva. Klinika, diagnostika, lechenie / pod red. V.L. Golubeva. M.: MIA, 2010. 642 s.*

2. Kroenke K, Spitzer R L, Williams J B et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007. № 146 (5). P. 317-25.

3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011. 354 с.

*Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinezy. M.: Atmosfera, 2011. 354 s.*

4. Иванова-Смоленская А.И., Карабанов А.В., Червяков А.В., Иллариошкин С.Н. Современные инструментальные методы регистрации тремора. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2011. № 2. С. 17-23.

*Ivanova-Smolenskaya A.I., Karabanov A.V., Chervyakov A.V., Illarioshkin S.N. Sovremennye instrumental'nye metody registracii tremora. Byulleten' Nacional'nogo obshhestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij. 2011. № 2. S. 17-23.*

5. Тиманин Е.М., Густов А.В., Александрова Е.А., Устимкина М.А. Виброакустические методы и аппаратно-программный комплекс для неврологической диагностики // Фундаментальные науки в медицине: биофизические медицинские технологии: монография. В 2 тт.: Т. 2 / под ред. А.И. Григорьевой, Ю.А. Владимировой. М.: МАКС Пресс, 2015. 215 с.

*Timanin E.M., Gustov A.V., Aleksandrova E.A., Ustimkina M.A. Vibroakusticheskie metody i apparatno-programmnyj kompleks dlya nevrologicheskoy diagnostiki // Fundamental'nye nauki v medicine: biofizicheskie medicinskie tehnologii: monografiya. V 2 tt.: T. 2 / pod red. A.I. Grigor'yeva, Yu.A. Vladimirova. M.: MAKS Press, 2015. 215 s.*

6. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Нейропротективная коррекция пароксизмальных расстройств при вегетативно-сосудистой дистонии. Методическое пособие. М.: Изд-во «Наука», 2005. С. 22.

*Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I., Gnezdilov A.V. Nejroprotektivnaya korrekciya paroksizmal'nyx rasstrojstv pri vegetativno-sosudistoj distonii. Metodicheskoe posobie. M.: Izd-vo «Nauka», 2005. S. 22.*

7. Морозова О.Г., Киреев И.В. Коррекция вегетативных и тревожных нарушений в практике врача-интерниста. Психиатрия и неврология. 2007. 215 с.

*Morozova O.G., Kireev I.V. Korrekciya vegetativnyx i trevozhnyx narushenij v praktike vracha-internista. Psixiatriya i nevrologiya. 2007. 215 s.*

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

*Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskix dannyx. Primenenie paketa prikladnyx programm STATISTICA. M.: MediaSfera, 2002.*

9. McAuley J.H., Marsden C.D. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain.* 2000. Aug. № 123 ( Pt 8). P. 1545-67.

10. Gövert F., Deuschl G. Tremor entities and their classification: an update. *Curr Opin Neurol.* 2015. Aug. № 28 (4). P. 393-9.

11. Попова О.А. Изучение эффектов мексидола и его комбинации с гимантаном при экспериментальном паркинсоническом синдроме: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2009.

*Popova O.A. Izucheniye effektivov meksidola i ego kombinacii s gimantanom pri eksperimental'nom parkinsonicheskom sindrome: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moskva, 2009.*

12. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. М.: Атмосфера, 2006.

*Smirnova I.N., Fedorova T.N., Tanashyan M.M., Suslina Z.A. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' meksidola pri khronicheskix cerebrovaskulyarnyx zabolevaniyax. M.: Atmosfera, 2006.*

13. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112 (12). С. 86-90.

*Voronina T.A. Meksidol: spektr farmakologicheskix effektivov. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. № 112 (12). S. 86-90.*

14. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112 (2). С. 35-39.

*Shhul'kin A.V. Vliyaniye meksidola na razvitie fenomena eksajtotoksichnosti neyronov in vitro. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. № 112 (2). S. 35-39.*

15. Приходько В.Ю., Масленникова Н.А., Редько Л.А. Коррекция психосоматических расстройств в практике терапевта. Новости медицины и фармации. 2008. № 4. С. 13-19.

*Prihod'ko V.Yu., Maslennikova N.A., Red'ko L.A. Korrekciya psixosomaticheskix rasstrojstv v praktike terapevta. Novosti mediciny i farmacii. 2008. № 4. S. 13-19.*

16. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012. № 16 (2). P. 77-84.

17. Taylor JM, Allen AM, Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond).* 2014. № 127 (10). P. 603-13.

18. Hamon A., Morel A., Hue B. et al. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA(A) receptors are mediated by the beta subunit. *Neuropharmacology.* 2003. № 45 (3). P. 293-303.

**РОЛЬ НЕЙРЕГУЛИНА-1 В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

Л. М. Газарян, Н. В. Селянина, Д. Ю. Соснин,

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»

*Селянина Наталья Васильевна – e-mail: nselyanina@mail.ru*Дата поступления  
10.08.2018

**Введение.** Вследствие посттравматических повреждений головного мозга одновременно с процессами апоптоза запускаются процессы регенерации, важная роль отводится нейротрофическим факторам в том числе нейрегулин-1, который регулирует субъединичный состав NMDA-рецепторов и предположительно участвует в формировании посттравматической эпилепсии. **Цель исследования:** изучить количественное содержание нейрегулина-1 и его влияние на клинические проявления у пациентов с посттравматической эпилепсией. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 29 пациентов с посттравматической эпилепсией (ПТЭ) и 22 больных с идиопатической эпилепсией (ИЭ). Проводились клиническое, психометрическое, нейрофизиологическое обследование и определение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа. Проведена сравнительная характеристика изучаемых показателей в указанных группах. **Результаты и обсуждение.** Выяснилось, что структура припадков ПТЭ представлена в основном локализованными с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, реже локализованными осозноваемыми, а ИЭ – первичными билатеральными тонико-клоническими приступами. При электроэнцефалографии выявлялась в основном дезорганизация основного ритма, замедление ритма в виде тета и дельта волн, комплексами острая-медленная волна, а при ИЭ – острая волна, пик-волна при сохранении фонового ритма. У больных с ПТЭ количественное содержание нейрегулина-1 сыворотки крови соответствует показателям 0,225 нг/мл и выше, а у пациентов с ИЭ – ниже 0,190 нг/мл. **Выводы.** Для ПТЭ характерны локализованные с переходом во вторичные билатеральные тонико-клонические приступы, дезорганизация основного ритма на ЭЭГ, эпилептиформная активность в виде региональных замедлений в виде тета и дельта волн, комплексов острая-медленная волна, а также повышение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови по сравнению с показателями больных с идиопатической эпилепсией.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, идиопатическая эпилепсия, нейрегулин-1.

**Introduction.** Due to post-traumatic brain damage, start with the processes of apoptosis, regeneration processes are started, an important role is belong to neurotrophic factors including neuregulin-1, which regulates the subunit composition of NMDA receptors and presumably participates in the formation of post-traumatic epilepsy. **Purpose of the study:** to study the quantitative content neuregulin-1 and its influence on clinical manifestations in patients with posttraumatic epilepsy. **Materials and methods.** The study involved 29 patients with post-traumatic epilepsy (PTE) and 22 patients with idiopathic epilepsy (IE). It was conducted clinical, psychometric, neurophysiological examination and determination of quantitative content of neuregulin-1 in serum by using of immunoassay analysis. The comparative characteristic of the studied indicators in the specified groups is carried out. **Results and discussion.** It was found that the structure of PTE seizures is mainly provided by localized with the transition to bilateral tonic-clonic seizures, less often localized conscious, and IE – primary bilateral tonic-clonic seizures. During electroencephalography it was mainly revealed the disorganization of the basic rhythm, slowing the rhythm in the form of theta and delta waves, complexes of acute-slow wave, but with IE – the acute wave, the peak of the wave while maintaining the background rhythm. In patients with PTE, the quantitative content of neuregulin-1 serum corresponds to 0,225 ng/ml and above, and in IE patients it is below 0,190 ng/ml. **Conclusions.** PTE is characterized by localized with the transition to secondary bilateral tonic-clonic seizures, disintegration of the basic rhythm on the EEG, epileptiform activity in the form of regional retardation in the form of theta and delta waves, acute-slow wave complexes, as well as an increase in the quantitative content of neuregulin-1 in the serum compared with the indices of patients with IE

**Key words:** traumatic brain injury, posttraumatic epilepsy, idiopathic epilepsy, neuregulin-1.

**Введение**

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) – это устойчивые, повторяющиеся припадки, возникающие в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ), которые являются одним из ведущих дезадаптирующих синдромов в клинике последствий церебрального повреждения [1, 2]. Согласно современной Международной классификации эпилепсии (ILAE, 1991), ПТЭ относится к локально обусловленной симптоматической эпилепсии [1, 3]. Эксперты ВОЗ констатируют ежегодное увеличение частоты ЧМТ. До 20% случаев ЧМТ осложняются развитием посттравматической эпи-

лепсии [4]. Общеизвестно, что вследствие посттравматических повреждений головного мозга формируются коллагеновые, глиальные и агирофические мозговые рубцы и ликворные кисты. Формирование эпилептического очага происходит в прилежащих областях мозга, подвергшихся посттравматической морфофункциональной перестройке [5]. В ответ на первичное повреждение в клетке одновременно инициируются следующие процессы: нарушение внутриклеточного метаболизма, эксайтотоксичность, образование реактивных свободных радикалов кислорода,

активация перекисного окисления липидов и реакций аутоиммунного воспаления, дефицит нейротрофических факторов [1, 5, 6]. Параллельно с процессами вторичных повреждений в ответ на травму в клетке запускаются процессы регенерации, среди которых большая роль отводится нейротрофическим факторам, в том числе нейрегулину-1 [7, 8]. По некоторым данным [9, 10] нейрегулин-1 (в иностранной литературе NRG-1) эндогенно экспрессируется и высвобождается нейронами и клетками глии. Функциональные исследования показали, что нейрегулин-1 непосредственно регулирует субъединичный состав NMDA-рецепторов, усиливает вызванное высвобождение ГАМК из интернейронов в префронтальной коре и подавляет возбуждающую активность нейронов [10–12]. Имеются результаты [10], демонстрирующие, что NRG-1 играет важную роль при целом ряде заболеваний: боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, инсульт, шизофрения. Лишь в последнее время появились единичные пилотные сообщения по исследованию содержания нейрегулина-1 после ЧМТ и при эпилепсии [10–12]. Таким образом, нейрегулин-1 может функционировать как внутренний ингибирующий механизм борьбы с чрезмерным возбуждением во время эпилептогенеза [11, 12].

**Цель исследования:** изучить количественное содержание нейрегулина-1 и его влияние на клинические проявления у пациентов с посттравматической эпилепсией.

#### Материалы и методы

Обследован 51 пациент, имеющий верифицированный диагноз эпилепсии в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст –  $38 \pm 12,4$  года). ПТЭ чаще диагностирована у мужчин ( $n=25$ ), чем у женщин ( $n=4$ ). Идиопатическая эпилепсия (ИЭ) наблюдается преимущественно у женщин ( $n=17$ ), реже у мужчин ( $n=5$ ). Основную группу составили больные, перенесшие черепно-мозговую травму с развитием эпилептических пароксизмов в сроки от 6 месяцев до 5 лет после травмы ( $n=29$ ). В качестве группы сравнения рассматривались пациенты с ИЭ ( $n=22$ ). Все больные получали противосудорожную терапию, чаще в виде монотерапии ( $n=46$ ) и дуотерапии ( $n=13$ ). В основном пациенты с ПТЭ принимали финлепсин ( $n=13$ ), препараты вальпроевой кислоты ( $n=8$ ). Пациенты с ИЭ применяют препараты вальпроевой кислоты ( $n=10$ ), финлепсин ( $n=4$ ), топирамат ( $n=3$ ).

Всем больным проводили комплексное клиническое обследование, включающее сбор анамнестических данных с детальным описанием пароксизмального события, оценку соматического и неврологического статуса по общепринятой схеме. Каждый пациент проходил психометрическое тестирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), теста Спилберга-Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности. Когнитивные нарушения пациентов оценивались при помощи краткой оценочной шкалы психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB). Проводилась оценка электроэнцефалографических данных для выявления очаговой пароксизмальной активности и нейровизуализационных исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Иммуноферментным методом с помощью тест-системы ELISA (Китай), проводили определение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови.

Выполнено одномоментное наблюдательное исследование типа «случай–контроль». Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения, и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 10, с применением описательной статистики, непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода ( $p$ ) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

#### Результаты и их обсуждение

Во время проведения неврологического обследования все пациенты предъявляли жалобы на наличие частых (от 2–3 приступов в неделю до 3 раз год) эпилептических приступов, боязнь нахождения в обществе, снижение памяти. ПТЭ чаще всего развивается после ЧМТ средней степени тяжести ( $n=20$ ), после тяжелой – у 7 пациентов и после легкой ЧМТ – всего в двух случаях. У всех обследованных больных после травмы наблюдалась потеря сознания. Дебют эпилепсии в течение первых 18 месяцев (критическое время формирования ПТЭ) наблюдался у 24 человек, в течение 5 лет после ЧМТ – у 5 человек. В отличие от обследуемых основной группы, у пациентов с ИЭ наблюдался лимитированный возраст дебюта заболевания – подростковый. У пациентов с ПТЭ в клинической картине чаще всего отмечаются локализованные приступы с последующими билатеральными тонико-клоническими ( $n=25$ ), локализованные ( $n=4$ ), возникающие в любое время суток. У пациентов с ИЭ наблюдались преимущественно генерализованные билатеральные тонико-клонические приступы, приуроченные к определенному времени суток. При проведении магнитно-резонансной томографии обнаружены кистозно-глиозные и атрофические изменения у 21 пациента с ПТЭ, преимущественно в лобно-височной доле, из которых левосторонний очаг был выявлен у 13 человек, у 8 – правосторонний. У пациентов с ИЭ структурных изменений магнитно-резонансная томография не выявила ( $p=0,03$ ).

При оценке заключений стандартного электроэнцефалографического исследования, проведенного в состоянии пассивного и активного бодрствования, у пациентов с ПТЭ отмечены: дезорганизация фонового ритма, замедление основной активности в виде тета- и дельта-волн ( $n=3$ ), диффузные общемозговые изменения ( $n=4$ ), очаговая пик-волновая активность ( $n=3$ ), комплексы острая-медленная волна (ОМВ) ( $n=5$ ), у остальных пациентов при проведении стандартной ЭЭГ патологической эпилептиформной активности не выявлено ( $n=14$ ). У всех больных с ИЭ по данным ЭЭГ-исследования отмечается неизменность основного ритма, выявлены комплексы острая-медленная волна ( $n=11$ ), пик-волна ( $n=6$ ), полипиковой активности с частотой 3 Гц ( $n=3$ ).

При эмоциональном и когнитивном тестировании у обследованных нами пациентов отмечен умеренно выраженный

уровень реактивной ( $40 \pm 12,81$ ) и личностной ( $41 \pm 13,7$ ) тревожности. Причем у больных с ПТЭ показатели, характеризующие реактивную тревожность ( $44,3 \pm 8,70$ ), оказались выше ( $p=0,03$ ), чем у больных с ИЭ ( $39,25 \pm 7,12$ ). Достоверного различия между группами больных по выраженности тревоги и депрессии по HADS отмечено не было. Тяжесть симптомов эмоциональных нарушений у пациентов с ПТЭ положительно коррелирует с возрастом дебюта заболевания ( $r=0,57$ ,  $p=0,04$ ). При сравнении показателей по шкале MMSE наблюдается отрицательная корреляция с показателями, характеризующими реактивную ( $r=-0,76$ ,  $p=0,44$ ) и личностную ( $r=-0,34$ ,  $p=0,72$ ) тревожность у пациентов с ПТЭ. Тяжесть симптомов эмоциональных нарушений у пациентов с ПТЭ, коррелирует с возрастом дебюта заболевания ( $p=0,03$ ).

При исследовании количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови было обнаружено, что у пациентов с ПТЭ он оказался достоверно ( $p=0,001$ ) выше ( $0,225 \pm 0,03$  нг/мл), чем у пациентов с ИЭ ( $0,190 \pm 0,04$  нг/мл). Вероятно, это происходит вследствие вторичных посттравматических изменений в веществе головного мозга, где нейрегулин-1 выступает в качестве нейротрофического фактора. Концентрацию нейрегулина-1 рассчитали путем экстраполяции полученных данных на калибровочный график, построенный по результатам анализа с серией стандартов, вследствие чего выявлена значимая граница –  $0,225$  нг/мл, которую можно использовать в качестве дополнительного дифференциального критерия при диагностике ПТЭ. При значении нейрегулина-1 выше  $0,225$  нг/мл можно говорить о посттравматическом характере пароксизмов, а ниже  $0,190$  нг/мл – об идиопатической эпилепсии.

При оценке зависимости степени тяжести ЧМТ у пациентов с ПТЭ с концентрацией нейрегулина-1 статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,08$ ). В приведенном нами исследовании оказалось, что частота, длительность, тип эпилептического приступа, эмоциональные и когнитивные показатели также не связаны с уровнем содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ПТЭ и ИЭ. Выявлена лишь прямо пропорциональная зависимость между количественным содержанием нейрегулина-1 и приемом АЭП (где  $r=2,0$ ,  $p=0,04$ ). То есть концентрация нейрегулина-1 выше у тех пациентов, которые постоянно принимают АЭТ.

#### Выводы

1. Посттравматическая эпилепсия клинически чаще проявляется в виде локализованных с переходом во вторичные билатеральные тонико-клонические приступы, и реже – первичных билатеральных тонико-клонических.
2. Электроэнцефалографическое исследование у пациентов с ПТЭ выявляет дезорганизацию основного ритма на ЭЭГ, эпилептиформная активность представлена в виде региональных замедлений в виде тета- и дельта-волн, комплексов острая-медленная волна.
3. У пациентов с ПТЭ наблюдается повышение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови по сравнению с показателями больных с идиопатической эпилепсией.
4. Определение концентрации нейрегулина-1 можно использовать в качестве дополнительного критерия при диагностике посттравматической эпилепсии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксеев Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Медицинские новости. 2006. С. 8-25.  
*Akseenko Yu.V. Posttravmaticheskaya ehpilepsiya: problemy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. Medicinskie novosti. 2006. S. 8-25.*
2. Авакян Г.Н., Генералов В.О., Олейникова О.М., Маслова Н.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Бойко А.Н. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение (методические рекомендации). 2004. С. 40.  
*Avakyan G.N., Generalov V.O., Olejnikova O.M., Maslova N.N., Badalyan O.L., Burd S.G., Bojko A.N. Simptomaticheskaya posttravmaticheskaya ehpilepsiya. Klinika, diagnostika, lechenie (metodicheskie rekomendacii). 2004. S. 40.*
3. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. 2009. С. 72-73.  
*Lixterman L.B. Nevrologiya cherepno-mozgovoj travmy. 2009. S. 72-73.*
4. Трифанов И.С., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Эпилептические приступы у пострадавших с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2012. Т. 4. С. 340-341.  
*Trifanov I.S., Talypov A.Eh., Puras Yu.V. Ehpilepticheskie pristupy u posttravdavshix s cherepno-mozgovoj travmoj srednej i tyazhelej stepeni. Rossijskij nejroxirurgicheskij zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2012. T. 4. S. 340-341.*
5. Хубиева З.А. Травматическая эпилепсия: клиника, диагностика и лечение диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.11 – Ставрополь. 2013. С. 16-23.  
*Xubieva Z.A. Travmaticheskaya ehpilepsii: klinika, diagnostika i lechenie disertaciya kandidata medicinskix nauk: 14.01.11 – Stavropol'. 2013. S. 16-23.*
6. Муратов Ф.Х., Мухамеджанова Н.М., Рахимбаева Г.С. Клинико-нейропсихологический анализ состояния когнитивной сферы больных посттравматической эпилепсией. 2010. С. 25-27.  
*Muratov F.X., Muxamedzhanova N.M., Raximbaeva G.S. Kliniko-nejropsixologicheskij analiz sostoyaniya kognitivnoj sfery bol'nyx posttravmaticheskoy ehpilepsiej. 2010. S. 25-27.*
7. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 10. С. 34-37.  
*Karakulova Yu.V., Selyanina N.V. Monitorirovanie nejrotroficheskix faktorov i kognitivnyx funkcij u pacientov s cherepno-mozgovoj travmoj. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2017. № 10. S. 34-37.*
8. Селянина Н.В. Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой. Медицинский альманах. 2013. № 1 (25). С. 127-129.  
*Selyanina N.V. Mozgovoj nejrotroficheskij faktor kak prognosticheskij kriterij razvitiya kognitivnyx narushenij u bol'nyx ostroj cherepno-mozgovoj travmoj. Medicinskij al'manax. 2013. № 1 (25). S. 127-129.*
9. Активные растворимые изоформы нейрегулина, несущие посттрансляционные модификации: пат. 2491955 Рос. Федерация: МПК 5161К 38/18. Шраттенхольц Андре. Патентообладатель МЕН-ЭнЭрЖ СА (CH). Заявл. 17.11.2008; опуб. 10.09.2013.  
*Aktivnye rastvorimye izoformy nejregulina, nesushhie posttranslyacionnye modifikacii: pat. 2491955 Ros. Federaciya: MPK 5161K 38/18. Shrattenkhol'c Andre. Patentobladatel' MEN-EHnEHrZH SA (CH). Zayavl. 17.11.2008; opub. 10.09.2013.*
10. Fisher R.S. et al. Epilepticseizuresandepilepsy: definitionsproposedbytheInternational League Against Epilepsy (ILAE) and theInternational Bureau for Epilepsy (IBE). 2005. P. 470-472.
11. Guo-He Tan., Yuan-Yuan Liu., Xiao-Ling Hu., Dong-Min Yin., Lin Mei., Zhi-Qi Xiong. Neuregulin 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons. 2011. № 2. P. 258-265.
12. M. Kawata, S. Morikawa, S. Shiosaka and H. Tamura Ablation. Ofneurospineuregulin 1 signaling imbalances ErbB4 inhibitory networks and disrupts hippocampal gamma oscillation. 2107. P. 1-10.

## МЕТОДИКА ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ЗАПОМИНАНИЯ И ГНОЗИСА НЕДАВНО УВИДЕННЫХ ОРИЕНТИРОВ НА МЕСТНОСТИ

В. Н. Григорьева, Г. В. Тихомиров,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Тихомиров Георгий Владимирович – e-mail: tihomirov.georgij@gmail.com*

Дата поступления  
15.08.2018

**Введение.** Зрительная агнозия – это неспособность человека узнать объект либо его часть при помощи одного только зрения, несмотря на сохранность базовых зрительных путей. Нарушение зрительной перцепции (как основы зрительного гнозиса) часто развивается у пациентов с очаговым поражением головного мозга (в том числе при инсульте). Важными причинами недостаточного выявления зрительных агнозий являются дефицит стандартизированных методик оценки, сложности отличия от нарушений зрительной памяти, а также низкая чувствительность рутинных тестов для оценки зрительного гнозиса к трансформационной агнозии. Одним из расстройств зрительного гнозиса, в значительной степени повышающим социальную изоляцию пациентов, является топографическая агнозия. **Цель исследования:** создание бланковой методики оценки нарушений запоминания и гнозиса недавно увиденных зданий как потенциальных ориентиров на местности. **Материалы и методы.** Процесс разработки методики состоял из трёх этапов: разработка диагностического алгоритма, изготовление стимульного материала в виде изображений зданий-ориентиров на карточках и оценка метрических свойств методики с помощью Раш-анализа. **Результаты.** Предлагаемый нами метод диагностики нарушений зрительной памяти и зрительного гнозиса включает восемь заданий, каждое из которых разделено на две стадии. Экзаменатор даёт задание запомнить изображение здания (одно на каждое из восьми заданий), затем – указать изображение того же здания в ряду дистракторов: под тем же углом зрения на первой стадии исследования (оценка зрительной памяти) и с новой точки зрения на второй стадии исследования (оценка зрительного гнозиса); на втором этапе для сравнения предъявляется изображение целевого здания, в исходном, не подвергнутом повороту, виде. Правильно выполненная стадия каждого задания оценивается в 1 балл, неправильно выполненная – в 0 баллов. Мы показали применимость методики в условиях клиники с помощью Раш-анализа, который продемонстрировал удовлетворительные метрические свойства обеих шкал (как при исследовании зрительной памяти, так и при оценке зрительного гнозиса). **Обсуждение и выводы.** Предложенный нами метод подходит для обнаружения и оценки выраженности нарушений зрительной памяти и зрительной перцепции как основы зрительного гнозиса, в частности, для выявления топографической агнозии; метод применим для выявления трансформационной агнозии. Хорошие метрические характеристики позволяют использовать метод среди широкого круга пациентов с нейрокognитивными расстройствами.

**Ключевые слова:** зрительный гнозис, зрительная агнозия, топографическая агнозия, трансформационная агнозия, Раш-анализ, очаговое поражение головного мозга, инсульт, методика оценки.

**Introduction.** Visual agnosia is an inability to recognize an object entirely, or a particular aspect/part of an object, using vision alone, although the basic visual pathways are preserved. Visual perceptual dysfunction frequently occurs in patients with focal brain injury (e.g. stroke). The lack of the standardized methods of assessment, as well as difficulties of distinction from amnesic visual deficits and low sensitivity of the routine tests for transformational visual agnosia make visual perceptual deficits remain neglected in many cases. One of the most debilitating visual agnosias, that can lead to social isolation of the patient, is topographagnosia.

**Purpose of the study** was to design and evaluate a method of assessment of amnesic and perceptual deficits of potential environmental landmarks recognition. **Materials and methods.** The process of designing the instrument described here consisted of three main parts: the diagnostic algorithm development, making of a stimulus material in the form of building images and Rush-analyses of the metric properties of the method.

**Results.** Our method of diagnosing amnesic and perceptual deficits includes eight trials, each of trials consists of two stages. Examiner gives a task to remember the target image of the building (once at a trial) and then to match the image with the same identity between the series of distractors with the same point-of-view at the first stage (examining visual memory), to match pictures across changes in viewpoint at the second stage (examining visual gnosia), while the target image is demonstrated simultaneously only at the second stage. Right match at every stage of every trial is 1 point, wrong match is 0 points. Two separate scales are used for assessing of points received on the first and second stages of all the trials, respectively. We evaluated the feasibility of the instrument in the clinical setting using the Rush-analyses: metrical characteristics of the both scales (for amnesic and perceptual deficits assessment) were satisfactory. **Discussion and conclusions.** Our method is available for assessing amnesic and perceptual visual deficits in patients with focal brain injury and neurodegenerative diseases, particularly for diagnosing of topographagnosia, it is also suitable for transformational agnosia evaluation. Good metrical characteristics make it possible to use at a wide range of neurocognitive impairment cases.

**Key words:** visual gnosia, visual agnosia, topographagnosia, transformational agnosia, Rush-analyses, focal brain injury, stroke, assessment method.

## Введение

Зрительный гнозис представляет собой способность узнать увиденный объект либо его часть, то есть понять смысл уже знакомого прежде зрительного стимула [1–3].

Зрительная агнозия – это неспособность человека узнать объект либо его часть, при помощи одного только зрения на фоне сохраненных элементарных зрительных функций, речи и памяти, а также при ненарушенной способности узнать предмет по тактильным или звуковым характеристикам [3–5]. Зрительная агнозия является важным, однако нередко игнорируемым врачами проявлением очагового поражения головного мозга [6–8].

Несмотря на отсутствие согласия в вопросах классификации зрительных агнозий (на что указывает, например, В. Kolb, 2015) [9], наиболее часто в литературе рассматривают четыре основных типа таких расстройств: объектная агнозия, агнозия лиц (прозопагнозия), агнозия пространственных ориентиров (топографическая агнозия), а также чистая алексия (без аграфии) [3, 4, 6].

Методы диагностики зрительных агнозий на сегодняшний день разработаны слабо [5, 10, 11]. Обобщенные вопросники для оценки функций зрительного восприятия только начинают создаваться и проходят начальные этапы валидации [10], отмечается необходимость создания простых в использовании стандартизированных методик оценки зрительной перцепции (как основы зрительного гнозиса).

Опыт нейропсихологического исследования пациентов со зрительными агнозиями позволяет выделить некоторые требования к таким методикам.

Известно, что одной из главных причин социальной изоляции пациентов со зрительной агнозией является дезориентация в окружающей среде вследствие неузнавания пространственных ориентиров – топографической агнозии [12]. Таким образом, желательно, чтобы обобщенный вопросник был чувствителен к топографической агнозии, включал задания на узнавание ориентиров (например зданий).

Поскольку нарушение узнавания зданий как прежде знакомых может быть связано не только с топографической агнозией, но и с нарушением зрительной памяти на таковые, необходимо, чтобы методика позволяла различать нарушения зрительной памяти и зрительного гнозиса.

Многие современные методы выявления нарушений зрительного гнозиса оказываются нечувствительными с так называемой трансформационной агнозии, при которой восприятие объектов (в том числе пространственных ориентиров-маяков) зависит от угла обзора, и объекты узнаются достаточно успешно, если они показаны пациенту с привычной для него точки зрения, но расположенные под другим углом – не узнаются. Это диктует необходимость включения в стимульный материал изображений объектов под разными углами зрения [5].

Для более точного выявления зрительных агнозий необходима, таким образом, диагностическая методика, позволяющая отличить нарушения зрительной перцепции от нарушений зрительной памяти, чувствительная к топографической агнозии и трансформационной агнозии.

**Целью исследования** явилось создание методики диагностики нарушений запоминания и гнозиса недавно увиденных пространственных ориентиров-зданий.

## Материалы и методы

Основная идея применения методики заключается в установлении наличия и выраженности нарушений узнавания и запоминания топографических ориентиров.

Процесс разработки методики оценки нарушений зрительной памяти и зрительного гнозиса с использованием изображений пространственных ориентиров включал три стадии. На первой стадии проводилась разработка диагностического алгоритма для последовательной оценки зрительной памяти и зрительного гнозиса. Вторая часть состояла в создании стимульного материала в виде черно-белых изображений зданий, которые имели необычную архитектуру и могли бы служить ориентирами на местности. Третья стадия заключалась в проведении анализа метрических свойств предложенной методики с использованием метода Раш-анализа.

Раш-анализ (назван по имени автора метода, датского математика Georg Rasch) позволяет определить пригодность порядковой шкалы для измерения способностей или свойств человека. Целесообразность применения метода обоснована тем, что арифметические действия с полученными при помощи ординальной шкалы данными (в частности, суммирование баллов, набранных при выполнении заданий разработанного исследования) допустимы лишь при соответствии такой шкалы требованию единоразмерности. Единоразмерность шкалы предполагает, что все ее пункты направлены на выявление одного определенного свойства, также – что шкала содержит вопросы различной степени трудности, а порядок возрастания трудности вопросов одинаков для всех обследуемых [13–16]. В соответствии с Раш-моделью, трудность вопросов и свойства пациентов измеряются в логитах и калибруются в пределах единого континуума значений. Важными показателями метрической оценки пунктов шкалы (в данном случае заданий из исследования) при выполнении Раш-анализа служат «фит»-статистики MnSq. Они позволяют определить, насколько хорошо или плохо данный вопрос «вписывается» в общий континуум всех вопросов, поддерживая или нарушая единоразмерность шкалы. Чем значительнее MnSq-статистика некоторого пункта опросника превышает величину 1.0, тем более выражено варьируется его трудность для различных больных, тем более непредсказуемыми являются получаемые по нему ответы и тем значительнее реальные данные отличаются от полученных при идеальном соответствии этого пункта Раш-модели. Значение MnSq-статистики существенно ниже 1.0 указывает на излишнюю предсказуемость ответов. INFIT MnSq статистика пункта опросника более чувствительна к ответам лиц, чьи способности близки к трудности этого пункта, в то время как OUTFIT MnSq статистика более чувствительна к ответам тех людей, чьи способности далеки от его трудности. Оптимальными считаются значения MnSq фит-статистик, находящиеся в пределах 0.5–1.5 единиц, при этом значения MnSq фит-статистик, равные 1.5–2.0 единицам, указывают на низкую продуктивность данного пункта шкалы, не нарушающего, однако, ее общих измерительных качеств. Если же указанная фит-статистика какого-либо из пунктов превышает величину 2.0, он признается порочащим метрические свойства опросника и нуждающимся в замене [17].

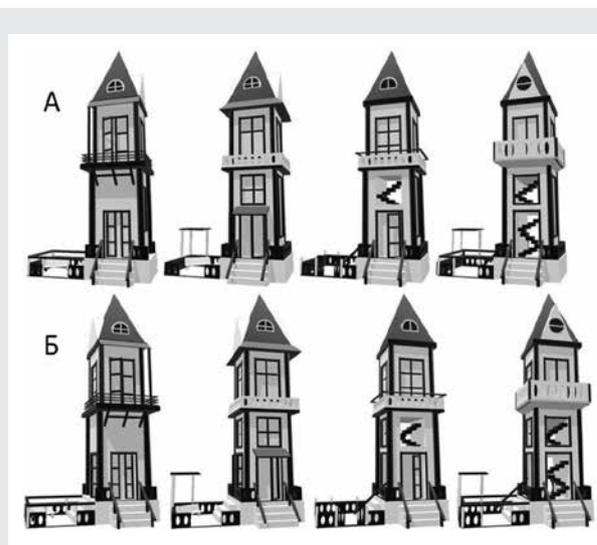
## Результаты исследования

При разработке алгоритма диагностики нарушений узнавания пространственных ориентиров мы исходили из предположения, что соответствующие нарушения могут быть следствием как дефицита запоминания зрительной информации, так и нарушения перцептуального компонента зрительного гнозиса. В этой связи в предлагаемой нами методике каждое задание выполняется в две стадии. На первой стадии пациенту на протяжении 1 минуты предъявляется изображение здания (на карточке), даётся инструкция: «Постарайтесь запомнить изображённое здание». По окончании времени, выделенного пациенту на запоминание, изображение скрывается и предъявляется ряд из четырех карточек со сходными, но отличающимися деталями и контурами зданиями, среди которых – ранее предоставленное для запоминания; даётся инструкция: «Теперь укажите, какое из представленных зданий вы старались запомнить». На второй стадии задания предъявляется набор из четырёх карточек, с изображениями тех же зданий, что и на первой стадии, но под другим углом зрения (с поворотом на 30 градусов по часовой стрелке); над этими карточками демонстрируется целевое изображение (предложенное для запоминания изначально, не подвергнутое повороту); пациенту даётся инструкция: «Найдите в ряду изображений здание, которое соответствует представленному над этим рядом». В случае если человек во время первой стадии выполнения задания не может верно указать здание, имеет место или нарушение запоминания, или нарушение зрительного гнозиса. Прояснить ситуацию позволяют результаты второй стадии. Если на второй стадии этот же испытуемый верно указывает изображение, вероятен дефицит именно зрительной памяти при сохранности гнозиса. Напротив, неузнавание изображения в ряду дистракторов на второй стадии указывает на нарушение зрительной перцепции. За верное выполнение задания на каждой из двух стадий пациенту начисляется по одному баллу, за выполненное неверно – ноль баллов. Баллы суммируются отдельно для первой и для второй стадии всех заданий. Таким образом, максимальный балл за выполнение равняется восьми баллам для всех заданий на первой стадии и восьми баллам – на второй стадии. Чем ниже получаемый пациентом балл, тем сильнее выражены нарушения зрительной памяти (для первой стадии) или зрительного гнозиса (для второй стадии).

На втором этапе работы были созданы группы карточек с изображениями зданий. Для каждого из восьми заданий изготовлены четыре карточки – для первой стадии выполнения и четыре карточки – для второй стадии задания; всего создано 64 карточки. Комплекты изображений для разных заданий отличались между собой сложностью визуального различения зданий, так что изображения для обеих стадий первого задания были сходны в наименьшей степени, для выполнения последнего задания – в наибольшей степени. Возрастание сложности заданий – необходимое условие для оценки зрительной памяти и гнозиса пациентов с различной выраженностью нарушений этих функций. Разработанные плоскостные изображения на карточках формата А5 создавались при помощи программного обеспечения 3D Builder, интегрированного в операционную систему Windows 10. Изображения вы-

полнялись в чёрно-белом цвете, высококонтрастными – такими, чтобы нарушения цветового видения или нарушения восприятия цветового контраста не оказывали влияния на результат узнавания зданий пациентами. За основу брались обобщённые изображения башен, колоколен – таких архитектурных сооружений, которые могут выступать ориентирами-маяками на местности. Пример изображений зданий представлен на рисунке.

Третья часть работы заключалась в исследовании метрических свойств и диагностических возможностей методики путём анализа результатов её применения у 45 пациентов неврологического стационара. При определении группы испытуемых для проверки метрических свойств шкалы мы исходили из предположения, что способности к зрительному узнаванию пространственных ориентиров у здоровых добровольцев отличаются незначительно. С целью получения неодинаковых результатов применения методики у разных испытуемых в исследование были включены пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения и нейродегенеративными заболеваниями, среди которых распространены нарушения зрительного восприятия и зрительной памяти, а когнитивные функции широко варьируют по степени снижения. Таким образом, выборка пациентов включала случаи с потенциально более высокой вероятностью нарушений зрительного гнозиса и зрительной памяти. Критериями включения являлись добровольное согласие на тестирование и отсутствие грубых интеллектуально-мнестических нарушений, затрудняющих понимание инструкций при выполнении исследования. В группу исследования вошли 29 мужчин и 16 женщин (средний возраст  $63 \pm 0,8$  года), у 39 пациентов был установлен и подтверждён данными визуализации диагноз острого нарушения мозгового кровообращения, у 6 пациентов – нейродегенеративного заболевания (возможной болезни Альцгеймера). При оценке метрических свойств



**РИС.**  
Пример комплектов карточек для выполнения первой и второй стадии одного задания. А: изображения зданий с исходной точки зрения – для выполнения первой стадии задания; Б: изображения тех же зданий под другим углом зрения (поворот на 30 градусов по часовой стрелке) – для выполнения второй стадии задания.

методики ни одно из заданий в исследовании не имело OUTFIT MnSq-статистику, превышающую величину 2.0, то есть ни один пункт шкалы, получаемой на основе выполнения задания, не порочил метрических свойств опросника в целом. Показатели проведенного Раш-анализа свидетельствовали о хорошем соответствии Раш-модели, а также о том, что вся совокупность вопросов в каждой из двух стадий составляет непрерывный континуум, а их формулировки не несут с собой бесполезной информации. По данным проведенного Раш-анализа, разработанный нами набор заданий в исследовании зрительного гнозиса и зрительной памяти является одномерной и единой шкалой, содержит задания различной степени «трудности» и позволяет диагностировать отличающиеся уровни нарушений зрительной памяти и зрительной перцепции (как основы зрительного гнозиса) обследуемых. Таким образом, при анализе результатов применения методики допустимо суммировать полученные по отдельным пунктам баллы и производить с ними другие математические операции таким же образом, как это делается при использовании интервальных инструментов измерения. Это определяет возможность вычисления показателя шкалы методики путем сложения «сырых» балльных оценок, полученных по составляющим ее пунктам, как для исследования нарушений зрительной памяти, так и для исследования нарушений зрительного гнозиса.

#### Обсуждение и выводы

Расстройства зрительного гнозиса у больных с очаговым поражением головного мозга часто выявляются с запозданием или вообще не замечаются лечащими врачами. Это связано как с недостаточной осведомленностью неврологов о нарушениях такого рода, так и с дефицитом соответствующих диагностических инструментов. Кроме того, применяемые методики часто оказываются нечувствительными к некоторым специфическим видам зрительной агнозии из-за особенностей представляемого пациенту для визуального узнавания материала.

Например, методика исследования TVPS-3 [11] используется в качестве стимульного материала геометрические фигуры и линии, обеспечивая экологически валидную оценку зрительной перцепции, однако не позволяет провести диагностику топографической агнозии, которая является одним из ведущих факторов социальной изоляции пациентов [12]. Предложенная нами методика чувствительна к этому расстройству, так как использует более специфичный стимульный материал – изображения потенциальных топографических ориентиров (зданий).

Чувствительной к топографической агнозии является методика, использованная в исследовании O. Martinaud в 2012 году [14]. Автор применил модифицированный Кембриджский тест памяти на лица (Cambridge Face Memory Test, CMT), который предполагает сопоставление изображений под разным углом зрения и при различном освещении. Помимо изображений человеческих лиц в исследовании были использованы рисунки зданий.

Как и в исследовании O. Martinaud, в нашей методике (на второй стадии каждого из заданий) пациент проводит сопоставление целевого изображения с рядом изображений зданий под измененным углом зрения. Это позволило исследовать способность пациента создать не зависящее

от точки зрения представление о предмете (здании) и исключить случаи трансформационной агнозии. Необходимость рутинного исключения трансформационной агнозии связана с тем, что пациенты могут даже не замечать либо не суметь вербализовать характер подобного дефекта, в то время как он способен значительно усложнить ориентирование в пространстве [5, 18].

Важно отметить, что в отличие от представленной нами методики, в исследовании O. Martinaud не проводилось различения узнавания целевого изображения в ряду дистракторов последовательно в условиях и при отсутствии его одновременной демонстрации. Таким образом, подход O. Martinaud не позволял провести дифференциальную диагностику нарушений зрительной памяти и зрительного гнозиса.

Рассмотренная в настоящей статье методика, по данным проведенного Раш-анализа, обладает удовлетворительными метрическими свойствами, что позволяет использовать ее для количественной оценки выраженности нарушений запоминания и узнавания зданий как потенциально важных ориентиров на местности.

Таким образом, нами разработан инструмент диагностики нарушений запоминания и гнозиса недавно увиденных пространственных ориентиров, включающий оценку узнавания зданий в рядах изображений-дистракторов, сначала после изучения и запоминания предложенного целевого изображения, затем – при непосредственном сравнении предъявляемого изображения с изображениями под другим углом зрения.

Своевременная диагностика нарушений гнозиса топографических ориентиров повышает качество клинической оценки состояния больных с очаговым поражением головного мозга и важна для совершенствования их медицинской реабилитации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лурия А.П. Основы нейропсихологии. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования. 8-е изд., стер. М.: Издательский центр «Академия», 2013. 384 с.
2. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования. 8-е изд., стер. М.: Издательский центр «Академия», 2013. 384 с.
3. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е издание. СПб.: Питер, 2005. 496 с.
4. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е издание. СПб.: Питер, 2005. 496 с.
5. Zihl J. Rehabilitation of Visual Disorders After Brain Injury: 2nd Edition. 2011. Routledge. P. 151-207.
6. Haque S., Vaphiades M.S., Lueck C.J. The Visual Agnosias and Related Disorders. J Neuroophthalmol. 2017. P. 1-14.
7. Unzueta-Arce J., García-García R. Visual form-processing deficits: a global clinical classification. Neurologia. 2014. № 29 (8). P. 482-489.
8. Martinaud O., Pouliquen D., Gérardin E. et al. Visual agnosia and posterior cerebral artery infarcts: an anatomical-clinical study. PLoS One. 2012. № 7 (1). e30433.
9. Rowe F.J., Walker M., Rockliffe J. et al. Care provision for poststroke visual impairment. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015. № 24 (6). P. 1131-1144.
10. Norup A., Guldberg A.M., Friis C.R. et al. An interdisciplinary visual team in an acute and sub-acute stroke unit: Providing assessment and early rehabilitation. NeuroRehabilitation. 2016. № 39 (3). P. 451-461.
11. Kolb B. Fundamentals of Human Neuropsychology Seventh Edition. 2015. Freeman/Worth. P. 318-344.
12. Vries de S.M., Heutink J., Melis-Dankers B.J. et al. Screening of visual perceptual disorders following acquired brain injury: A Delphi study. Appl Neuropsychol Adult. 2018. № 25 (3). P. 197-209.

11. Chiu E.C., Yu M.Y., Wu W.C. Validation of the Test of Visual Perceptual Skills-Third Edition in patients with stroke. *Disabil Rehabil.* 2017. № 19. P. 1-6.
12. Sand K.M., Midelfart A., Thomassen L. et al. Visual impairment in stroke patients – a review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013. № 196. P. 52-56.
13. Fink P., Ewald H., Jensen J., Sorensen L., Engberg M., Holm M., Munk-Jorgensen P. Screening for somatization and hypochondriasis in primary care and neurological in-patients: a seven-item scale for hypochondriasis and somatization. *J Psychosom Res.* 1999. Vol. 46 (3). P. 261-273.
14. Mayers A.M., Khoos T., Svartberg M. The Existential Loneliness Questionnaire: background, development, and preliminary findings. *J Clin Psychol.* 2002. Vol. 58 (9). P. 1183-93.
15. Moller H.J. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001. № 251 Suppl 2. P. 13-20.
16. Velozo C.A., Magalhaes L.S., Pan A.W., Leiter P. Functional scale discrimination at admission and discharge: Rasch analysis of the Level of Rehabilitation Scale-III. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995. Vol. 76. P. 705-712.
17. Linacre J.M. What do Infit and Outfit, Mean-square and Standardized mean. *Rasch Measurement Transactions.* 2002. Vol. 16. № 2. P. 878.
18. Barton J.J. Disorders of higher visual processing. *Handb Clin Neurol.* 2011. Vol. 102. P. 223-261.



УДК: 616-036.86-039.76

Код специальности ВАК: 14.01.11

## РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ НА БАЗЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА БОЛЬНОГО С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

А. Г. Полякова,

ФГБВУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Полякова Алла Георгиевна – e-mail: ag.polyakova@yandex.ru*Дата поступления  
21.03.2018

Статья посвящена изучению закономерностей динамики показателей вегетативного гомеостаза, лежащих в основе адаптации организма, в процессе медицинской реабилитации. Установлены закономерности дискретных изменений кожной симпатической активности, отражающих состояние высших и сегментарных центров вегетативной регуляции, сформирована шкала оценки адаптационного потенциала, включающая определение реабилитационного прогноза, выявлена их взаимозависимость. Разработан неинвазивный диагностический способ оценки адаптационного потенциала организма, показана возможность целенаправленного изменения объема и направленности реабилитационных мероприятий на основе предлагаемых схем в рамках индивидуальной программы реабилитации.

**Ключевые слова:** адаптационный потенциал, вегетативный гомеостаз, кожная симпатическая активность, реабилитационный прогноз.

The article is devoted to the study of the regularities of the dynamics of indices of vegetative homeostasis, which are the basis of adaptation of the organism in the process of medical rehabilitation. Regularities of discrete changes in skin sympathetic activity reflecting the state of higher and segmental centers of vegetative regulation are established, a scale for assessing the adaptive potential, including the definition of a rehabilitation prognosis, is revealed, their interdependence is revealed. A non-invasive diagnostic method for assessing the adaptive potential of the body was developed, the possibility of a purposeful change in the scope and direction of rehabilitation measures on the basis of the proposed schemes within the framework of an individual rehabilitation program was shown.

**Key words:** adaptive potential, vegetative homeostasis, cutaneous sympathetic activity, rehabilitation prognosis.

### Введение

Одно из ведущих направлений в анализе состояния здоровья человека, по мнению ВОЗ, заключается в комплексной оценке нейрофизиологических и психофизических характеристик, составляющих функциональные резервы организма (ФРО) [1]. Именно ФРО принадлежит ведущая роль в реализации потенциальных возможностей восстановления нарушенных функций [2–4]. В этой связи при составлении персонифицированной программы медицинской реабилитации необходимо учитывать так называемый реабилитационный потенциал (РП) пациента [5–7]. Высокий реабилитационный потенциал подразумевает возможность полного восстановления имеющихся функциональных нарушений, удовлетворительный РП – неполное восстановление с остаточными проявлениями в виде умеренно выраженного нарушения функций; низкий – неполное восстановление с выраженными остаточными нарушениями функций; отсутствие реабилитационного потенциала характеризуется резко выраженным нарушением функций с невозможностью их компенсации [8].

В отличие от клинического прогноза, оценка реабилитационного потенциала отражает не только состояние больного, но и сценарий динамики реализации адаптационно-компенсаторных возможностей (адаптационного потенциала) организма в процессе медицинской реабилитации [9, 10]. Без учета адаптационного потенциала (АП) пациента разработать индивидуальную эффективную программу реабилитации, адекватную его возможностям, практически нереально [11, 12]. Особенно важен контроль АП при составлении дифференцированных программ реабилитации и определении энергетических параметров воздействия в педиатрии, где их подбор, как правило, осуществляется путем снижения «взрослых» доз соответственно возрасту ребенка [13, 14]. В современной популяции детей отмечается полисимптомность патологии, что существенно ограничивает возможности традиционной диагностики, основанной на нозологическом принципе [15]. Учитывая это, одной из основных задач медицинской реабилитации в педиатрической практике является восстановление ФРО на основе их предварительной

оценки и динамического мониторинга [16]. В то же время анализ современных реабилитационных программ показал, что методы резервометрии функционального состояния организма используются недостаточно [17].

Биологическими маркерами функциональных резервов могут служить неспецифические адаптационные реакции (НАРО), тип которых определяется с помощью «индекса Гаркави» по лейкоцитарной формуле крови или психологическому тестированию [18]. Однако у детей этот способ затруднителен и не всегда корректен [19, 20]. Поэтому необходимо использовать комплексную оценку адаптационно-компенсаторных возможностей организма, которая включает анализ вегетативных показателей, включая степень активности симпатических влияний, играющих ведущую роль в формировании общего адаптационного синдрома [21]. Традиционное исследование вегетативного статуса с помощью многочисленных тестов и проб в практической медицине используется достаточно редко в связи с продолжительностью обследования, некоторой субъективностью результатов и невозможностью их архивирования для последующего мониторинга в ходе реабилитации. «Золотым стандартом» оценки функциональной вегетативной активности считается методика вариабельности сердечного ритма [22–24]. Однако данное обследование не отражает полностью «вегетативный профиль», поскольку не воспроизводит состояние вегетативной регуляции сегментарного уровня и функциональную проводимость вегетативной порции отдельных спинномозговых нервов, что имеет принципиальное значение при выработке рациональной тактики восстановления двигательных нарушений и контроля адекватности проводимой реабилитации [25, 26]. С этой целью нами на протяжении многих лет применяется электропунктурное сканирование репрезентативных точечных рефлексогенных зон [27], основанное на эффекте кожно-гальванических реакций Ch. Fere – И. Р. Тарханова (1888, 1889). Электрокожное сопротивление (или электрокожная проводимость) отражает интенсивность кожных симпатических реакций (КСР) и признано во всем мире как наиболее информативный показатель адаптационных возможностей организма [28, 29]. Оценка функциональной активности сегментарного симпатического звена по интенсивности КСР является условием эффективной нейрореабилитации. Замыкание КСР через волокна задне-медиальных ветвей спинномозговых нервов (СМН) дает возможность врачу оценить их проводимость и функциональное состояние отдельных позвоночно-двигательных сегментов. Учитывая, что синаптическая передача в вегетативных ганглиях, находящихся за пределами гематоэнцефалического барьера, более чувствительна к любым воздействиям, параметры кожных симпатических реакций могут служить своеобразными предикторами прогноза и маркерами эффективности проводимой реабилитации, что подтверждается на практике [30].

Важным достижением в области инструментальной оценки функциональной активности сегментарных вегетативных центров стало появление новой отечественной компьютеризированной медицинской технологии – динамической сегментарной диагностики (ДСД) [31], которая широко отражена в научной литературе [32–35]. Технология позволяет регистрировать функциональную активность как супра-, так и сегментарных центров вегетативной регуляции, что открывает

новые перспективы в неврологии при изучении состояния сегментарного вегетативного обеспечения с учетом уровня его поражения [36]. Как один из доказательных методов нейрофункциональной диагностики, ДСД-тест используется в диссертационных исследованиях, применяется в работе российских реабилитационных центров и за рубежом [37–39]. Нами разработан способ интегративной оценки адаптационного потенциала [40], который заключается в следующем. По методике ДСД-теста у больного измеряют интенсивность КСР в дистальных репрезентативных зонах с определением исходного общего вегетативного тонуса (ОВТ) организма в баллах и регистрацией его динамики в ответ на тестовый электрический стимул (положительная, стабильная, отрицательная). Аналогично оценивают КСР в паравerteбральных зонах с автоматической регистрацией значения общего регионального показателя (ОРП) соответствующего отдела позвоночника, отражающего суммарную степень нарушения функциональной активности сегментарных вегетативных центров. Далее определяют степень его отклонения (легкая, средняя, тяжелая) от нормативного показателя. При наличии исходно низкого ОВТ (–0,5+0,5 баллов) и его отрицательной динамики в процессе исследования в сочетании с тяжелой степенью нарушения ОРП определяют неудовлетворительный реабилитационный прогноз на фоне резко сниженного адаптационного потенциала. При умеренно низком показателе ОВТ (1,0–2,0 балла) и его стабильном значении в процессе исследования на фоне средней степени нарушения ОРП определяют сомнительный реабилитационный прогноз на фоне умеренно сниженного адаптационного потенциала. При удовлетворительном исходном показателе ОВТ (2,0–3,0 балла) с его положительной динамикой на тестовый стимул на фоне легкой степени нарушения ОРП определяют удовлетворительный реабилитационный прогноз и сохраненный АП. В соответствии с полученными данными назначают индивидуальный объем (тренирующий, щадящее-тренирующий, щадящий) и направленность (стимуляция – гармонизация – седация) реабилитационных воздействий.

Иллюстративным клиническим примером служит история многолетнего наблюдения за процессом восстановления нарушенных функций у пациента З., 23 года. Впервые поступил в консультативно-реабилитационное отделение клиники ПИМУ в ноябре 2013 г. с диагнозом «позвоночно-спинномозговая травма: перелом Th.X позвонка с повреждением спинного мозга. Нижняя параплегия. Нарушение тазовых функций по типу паралича детрузора и атонии кишечника. Гранулирующие пролежневые раны крестца». Жалобы: отсутствие активных движений в нижних конечностях, недоступность контроля функций тазовых органов, ограничение мобильности, повышение тонуса мышц нижних конечностей, головные боли, повышение АД до 200 мм рт. ст., позывы на микцию и дефекацию при попытке вертикализации. При первичном исследовании по данным ДСД-теста в дистальных зонах выявлен резко сниженный ОВТ (0,5 балла) с отрицательной реакцией на тестовый стимул до –0,5 балла. В паравerteбральных зонах была зарегистрирована тяжелая степень нарушения показателя ОРП ниже уровня травмы. Это определило резко сниженный адаптационный потенциал и неблагоприятный реабилитационный прогноз на ближайший период времени. Больной

получил короткий курс реабилитации по щадящему варианту с минимальной кинезо- и физиотерапевтической нагрузкой с использованием коротких экспозиций и низкоинтенсивных дозировок физиотерапевтических воздействий. При повторных госпитализациях в 2014 году: динамики восстановления движений в ногах нет, медленное восстановление частичного контроля функций тазовых органов. Эпизоды высокой артериальной гипертензии и краниалгии в ответ на вертикализацию и катетеризацию мочевого пузыря. Результаты обследования по методике ДСД-теста: исходный ОВТ составил 1,0 балл, реакция на тестовый электрический стимул стабильная. Зарегистрирована средняя степень нарушения ОРП ниже уровня травмы. Адаптационный потенциал определен как умеренно сниженный, реабилитационный прогноз на ближайший период времени – сомнительный. Больной получил курс реабилитации по щадящему варианту с умеренной кинезо- и физиотерапевтической нагрузкой. При госпитализации в 2015 году: динамика восстановления движений в ногах нет, микция произвольная с эпизодами императивной. Способность к поддержанию вертикальной стойки и осуществлению туалета с редкими вегетативными реакциями. Результаты ДСД-теста: исходный ОВТ 2,0 балла с возрастанием в динамике до 3 баллов. Зарегистрирована слабая степень нарушения ОРП ниже уровня травмы. Удовлетворительный АП позволил определить благоприятный реабилитационный прогноз и провести соответствующий полноценный курс реабилитации по тренирующему варианту с использованием седативных методик воздействия. Повторная госпитализация в 2016 году: слабая динамика восстановления активных движений в ногах, произвольная микция, адекватный позыв на дефекацию. Способность к поддержанию вертикальной стойки и осуществлению туалета без вегетативных реакций восстановилась полностью. Результаты тестирования дистальных мерных зон: показатель ОВТ – 3,0 балла с положительной динамикой на тестовый стимул до 4,0 баллов. Результаты тестирования паравертбральных мерных зон сохраняли слабый уровень нарушения ОРП ниже уровня травмы. У больного был определен сохраненный адаптационный потенциал и благоприятный реабилитационный прогноз на восстановление нарушенных функций.

#### Выводы

Таким образом, интегративная оценка адаптационного потенциала с определением функциональной активности супра- и сегментарных вегетативных центров с помощью технологии динамической сегментарной диагностики является оригинальным инструментом, позволяющим определять реабилитационный прогноз пациента как в режиме скрининга, так и долговременного мониторинга. С его помощью можно грамотно определить необходимый объем и направленность коррекционных мероприятий, избежать ненужных материальных затрат и срыва адаптации в процессе реабилитации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organisation. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2010. 60 s.
2. Медицинская реабилитация / под ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, 2010. Том I. 416 с.  
*Medicinskaya reabilitatsiya / pod red. V.M. Bogolyubova. M.: BINOM, 2010. Tom I. 416 s.*

3. Пузин С.Н., Шургая М.А., Шкурко М.А., Красноясова И.А., Христофоров С.Н., Меметов С.С. Аспекты реабилитации инвалидов пожилых людей в Российской Федерации. Медикосоциальная экспертиза и реабилитация. 2016. № 3. С. 116-122.  
*Puzin S.N., Shurgaya M.A., Shkurko M.A., Krasnomyasova I.A., Xristoforov S.N., Memetov S.S. Aspekty` reabilitatsii invalidov pozhily`x lyudej v Rossijskoj Federacii. Medikosocial`naya e`kspertiza i reabilitatsiya. 2016. № 3. S. 116-122.*
4. Герасименко М.Ю. Итоги и перспективы развития медицинской реабилитации и курортологии. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. № 1. С. 4-11.  
*Gerasimenko M.Yu. Itogi i perspektivy` razvitiya medicinskoj reabilitatsii i kurortologii. Fizioterapiya, bal`neologiya i reabilitatsiya. 2017. № 1. S. 4-11.*
5. Пальцев М.А. Персонализированная медицина. Наука в России. 2011. № 1. С. 12-17.  
*Pal`cev M.A. Personificirovannaya medicina. Nauka v Rossii. 2011. № 1. S. 12-17.*
6. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Пациент-ориентированная модель организации реабилитационной помощи на основе интернет-технологий. Вестник восстановительной медицины. 2017. № 1. С. 96-102.  
*Lyamina N.P., Kotel`nikova E.V. Pacient-orientirovannaya model` organizacii reabilitacionnoj pomoshhi na osnove internet-texnologij. Vestnik vosstanovitel`noj mediciny`. 2017. № 1. S. 96-102.*
7. Курникова И.А., Трусов В.В., Чернышова Т.Е., Климентьева Г.И., Зыкина С.А. Количественная оценка реабилитационных возможностей организма больных сахарным диабетом. Фундаментальные исследования. 2010. № 2. С. 57-64.  
*Kurnikova I.A., Trusov V.V., Cherny`shova T.E., Kliment`eva G.I., Zy`kina S.A. Kolichestvennaya ocenka reabilitatsionny`x vozmozhnostej organizma bol`ny`x saxarny`m diabetom. Fundamental`ny`e issledovaniya. 2010. № 2. S. 57-64.*
8. Чижова В.М., Кардаш О.И. Содержание реабилитационного потенциала постинсультных пациентов как основы ресоциализации. Электр. науч. журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2017. № 1 (53). С. 1-9.  
*Chizhova V.M., Kardash O.I. Soderzhanie reabilitacionnogo potenciala postinsul`tny`x pacientov kak osnovy` resocializacii. E`lektr. nauch. zhurnal «Social`nye aspekty` zdorov`ya naseleniya». 2017. № 1 (53). S. 1-9.*
9. Elfving B., Asell M., Ropponen A., Alexanderson K. What factors predict full or partial return to work among sickness absentees with spinal pain participating in rehabilitation? Disabil. Rehabil. 2009. № 31 (16). P. 1318-27.
10. Ушаков И.Б., Сорокин О.Г. Адаптационный потенциал человека. Вестник РАМН. 2004. № 3. С. 8-13.  
*Ushakov I.B., Sorokin O.G. Adaptacionnyj potencial cheloveka. Vestnik RAMN. 2004. № 3. S. 8-13.*
11. Сорокин О.Г., Ушаков И.Б. Возможности и перспективы использования оценки адаптационного потенциала в практической медицине. Экология человека. 2005. № 10. С. 11-17.  
*Sorokin O.G., Ushakov I.B. Vozmozhnosti i perspektivy` ispol`zovaniya ocenki adaptacionnogo potenciala v prakticheskoy medicine. E`kologiya cheloveka. 2005. № 10. S. 11-17.*
12. Бобровницкий И.П., Василенко А.М. Принципы персонализации и предсказательности в восстановительной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2013. № 1. С. 2-6.  
*Bobrovniczkij I.P., Vasilenko A.M. Principy` personalizacii i predskazatel`nosti v vosstanovitel`noj medicine. Vestnik vosstanovitel`noj mediciny`. 2013. № 1. S. 2-6.*
13. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А., Кузнецова Е.Ю. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями центральной нервной системы. Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология. Вып. 2(4). Миллиметровые волны в биологии и медицине. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2001. С. 127-132.  
*Izmajlova T.D., Petrichuk S.V., Agejkin V.A., Kuznecova E.Yu. Izmeneniya adaptacii i ix korrekciya u detej grudnogo vozrasta s postgipoksicheskimi izmeneniyami central`noj nervnoj sistemy`. Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Seriya Biologiya. Vy`p. 2(4). Millimetrovye volny` v biologii i medicine. N. Novgorod: Izd-vo NNGU, 2001. S. 127-132.*
14. Полякова А.Г., Карева О.В., Мусихина И.В., Новиков А.В. Особенности использования технологий фототерапии у детей на этапах ортопедо-хирургической реабилитации. Нелекарственная медицина. 2011. № 2. С. 32-34.

Polyakova A.G., Kareva O.V., Musixina I.V., Novikov A.V. *Osobennosti ispol'zovaniya tekhnologii fototerapii u detej na e'tapax ortopedo-xirurgicheskoj reabilitacii. Nelekarstvennaya medicina. 2011. № 2. S. 32-34.*

15. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах (Руководство для врачей). М.: Изд. Дом «Династия», 2004. 168 с.

Baranov A.A., Kuchma V.R., Suxareva L.M. *Ocenka zdorov'ya detej i podrostkov pri profilakticheskix osmotrax (Rukovodstvo dlya vrachej). M.: Izd. Dom «Dinastiya», 2004. 168 s.*

16. Чекалова Н.Г. и др. Функциональные резервы организма детей и подростков. Методы исследования и оценки: учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2010. 164 с.

Chekalova N.G. i dr. *Funkcional'ny'e rezervy organizma detej i podrostkov. Metody issledovaniya i ocenki: uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izd-vo NizhGMA, 2010. 164 s.*

17. Винярская И.В., Шувалова М.П. Возможности использования индекса статуса здоровья в педиатрии для оценки результативности медицинских вмешательств. Вопросы современной педиатрии. 2010. № 9 (3). С. 22-25.

Vinyarskaya I.V., Shuvalova M.P. *Vozmozhnosti ispol'zovaniya indeksa statusa zdorov'ya v pediatrii dlya ocenki rezul'tativnosti medicinskih vmeshatel'stv. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2010. № 9 (3). S. 22-25.*

18. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов: изд-во Рост. ун-та 2006. 256 с.

Garkavi L.X., Kvakina E.B., Ukolova M.A. *Adaptacionny'e reakcii i rezistentnost' organizma. Rostov: izd-vo Rost. un-ta 2006. 256 s.*

19. Жукова Г.В., Гаркави Л.Х., Михайлов Н.Ю., Евстратова О.Ф., Машенко Н.М., Толмачев Г.Н., Бартенева Т.А., Логинова Л.Н. Об информативности некоторых гистохимических, цитологических и биоритмических и для оценки изменения функционального состояния организма. Вестник южного научного центра РАН. 2010. Том 6. № 3. С. 49-59.

Zhukova G.V., Garkavi L.X., Mixajlov N.Yu., Evstratova O.F., Mashhenko N.M., Tolmachev G.N., Barteneva T.A., Loginova L.N. *Ob informativnosti nekotoryx gistoximicheskix, citologicheskix i bioritmicheskix i dlya ocenki izmeneniya funkcional'nogo sostoyaniya organizma. Vestnik yuzhnogo nauchnogo centra RAN. 2010. Tom 6. № 3. S. 49-59.*

20. Сорокин О.Г. Новые «старые» подходы к диагностике адаптационного потенциала организма по показателям крови. Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий. М.: Паритет Граф, 2000. С. 44-65.

Sorokin O.G. *Novyye «starye» podhody k diagnostike adaptacionnogo potenciala organizma po pokazatelyam krovi. Aktivacionnaya terapiya v sisteme medicinskoj rehabilitacii licz opasnyx professij. M.: Paritet Graf, 2000. S. 44-65.*

21. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Руководство для врачей / под ред. В.Л. Голубева. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2010. 640 с.

Vegetativny'e rasstrojstva: klinika, lechenie, diagnostika. *Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. V.L. Golubeva. M.: Medicinskoje informacionnoe agentstvo (MIA), 2010. 640 s.*

22. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. Клиническая информатика и телемедицина. 2004. № 1 (1). С. 54-64.

Baevskij R.M. *Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma: istoriya i filosofiya, teoriya i praktika. Klinicheskaya informatika i telemedicina. 2004. № 1 (1). S. 54-64.*

23. Клендар В.А. Изучение состояния механизмов адаптации у детей с ДЦП посредством анализа вариабельности сердечного ритма. Вестник спортивной медицины. 2014. № 6. С. 52-56.

Klendar V.A. *Izuchenie sostoyaniya mexanizmov adaptacii u detej s DCzP posredstvom analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. Vestnik sportivnoj mediciny. 2014. № 6. S. 52-56.*

24. Белова О.А. Влияние состояния опорно-двигательного аппарата на уровне адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы. Здоровье и образование в 21 веке (серия Медицина). 2012. № 14 (1). С. 111-113.

Belova O.A. *Vliyaniye sostoyaniya oporno-dvigatel'nogo apparata na uroven' adaptacionnogo potenciala serdechno-sosudistoj sistemy. Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke (seriya Medicina). 2012. № 14 (1). S. 111-113.*

25. Куренков А.Л. Роль сегментарных нарушений в формировании двигательных расстройств у больных детским церебральным параличом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 2. С. 16-20.

Kurenkov A.L. *Rol' segmentarnyx narushenij v formirovanii dvigatel'nyx rasstrojstv u bol'nyx detским cerebral'ny'm paralichom. Zhurn. neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2004. № 2. S. 16-20.*

26. Щеколова Н.Б., Ненахова Я.В., Лихачева Л.В. Значение оценки вегетативной дисфункции в рациональном выборе ортопедической коррекции двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом. Пермский медицинский журнал. 2012. Т. XXIX (4). С. 61-66.

Shhekolova N.B., Nenaxova Ya.V., Lixacheva L.V. *Znachenie ocenki vegetativnoj disfunkcii v racional'nom vybore ortopedicheskoj korrekcii dvigatel'nyx narushenij u detej s detским cerebral'ny'm paralichom. Permskij medicinskij zhurnal. 2012. T. XXIX (4). S. 61-66.*

27. Полякова А.Г. Электропунктурное сканирование / Нейрофизиологические методы исследования в клинической неврологии (К.М. Беляков и др.). Учебное пособие: Н.Новгород, 2016. гл. 5. С. 124-154.

Polyakova A.G. *E'lektropunkturnoe skanirovanie / Nejfiziologicheskie metody issledovaniya v klinicheskoy neurologii (K.M. Belyakov i dr.). Uchebnoe posobie: N.Novgorod, 2016. gl. 5. S. 124-154.*

28. Серова Е.Н., Иванов Ю.П. Кожно-гальваническая реакция: теория и новые методические подходы. Медицинские науки. 2007. № 5. С. 52-56.

Serova E.N., Ivanov YU.P. *Kozhno-gal'vanicheskaya reakciya: teoriya i novye metodicheskie podhody. Medicinskie nauki. 2007. № 5. S. 52-56.*

29. Moncada M.E., Cruz J. Electrodermal activity – a review. Ing. Investig 2011. № 31 (2). С. 143-151.

30. Полякова А.Г., Морозов И.Н. Возможности метода сегментарной нейрофункциональной диагностики для прогноза восстановления функции мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Современные технологии медицины. 2010. № 4. С. 65-69.

Polyakova A.G., Morozov I.N. *Vozmozhnosti metoda segmentarnoj nefrofunkcional'noj diagnostiki dlya prognoza vosstanovleniya funkcii mochevogo puzyrya u pacientov s pozvonochno-spinnomozgovoj travмой. Sovremennyye tekhnologii mediciny. 2010. № 4. S. 65-69.*

31. Гойденко В.С., Тянь В.Н., Бойцов И.В. Способ динамической сегментарной диагностики / Разрешение на применение новой медицинской технологии № ФС 2011/336. – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ.

Gojdenko V.S., Tyan V.N., Bojczov I.V. *Sposob dinamicheskoy segmentarnoj diagnostiki / Razreshenie na primenenie novej medicinskoj tekhnologii № FS 2011/336. – Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravooxraneniya i social'nogo razvitiya RF.*

32. Бойцов И.В. Исследование вегетативного баланса организма способом тестирования кожных симпатических реакций. Современные технологии в медицине. 2013. № 5 (1). С. 104-109.

Bojcov I.V. *Issledovanie vegetativnogo balansa organizma sposobom testirovaniya kozhnyx simpaticeskix reakcij. Sovremennyye tekhnologii v medicene. 2013. № 5 (1). S. 104-109.*

33. Бойцов И.В. Динамическая сегментарная диагностика. Нижний Новгород: «Поволжье», 2014. 460 с.

Bojcov I.V. *Dinamicheskaya segmentarnaya diagnostika. Nizhnij Novgorod: «Povolzh'e», 2014. 460 s.*

34. Бойцов И.В. Корреляционная зависимость кожной симпатической нервной активности и локальной температуры в кожных проекциях спинномозговых нервов у пациентов с дорсопатиями в процессе медицинской реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014. № 5. С. 16-20.

Bojcov I.V. *Korrelyacionnaya zavisimost' kozhnoj simpaticeskoy nervnoj aktivnosti i lokal'noj temperatury v kozhnyx proekciyah spinnomozgovykh nervov u pacientov s dorsopatijami v processe medicinskoj reabilitacii. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2014. № 5. S. 16-20.*

35. Бойцов И.В. Оценка функционального состояния симпатической нервной системы на уровне позвоночно-двигательных сегментов. Ч. 2. Способ динамической сегментарной диагностики. Вестник восстановительной медицины. 2017. № 2 (78). С. 120-125.

Bojcov I.V. *Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya simpaticeskoy nervnoj sistemy na urovne pozvonochno-dvigatel'nyh segmentov. CH. 2. Sposob*

*dinamicheskoj segmentarnoj diagnostiki. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2017. № 2 (78). S. 120-125.*

36. Гойденко В.Н., Тянь И.В., Бойцов И.В. Динамическая сегментарная диагностика в неврологической практике. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2013. 27 с.

*Gojdenko V.N., Tyan I.V., Boycov I.V. Dinamicheskaya segmentarnaya diagnostika v nevrologicheskoj praktike. Uchebnoe posobie. M.: GBOU DPO RMAPO, 2013. 27 s.*

37. Бойцов И.В. Оптимизация электротерапии в медицинской реабилитации пациентов с дорсопатиями на основе сегментарных механизмов вегетативной регуляции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2015. 47 с.

*Boycov I.V. Optimizaciya ehlektroterapii v medicinskoj rehabilitacii pacientov s dorsopatijami na osnove segmentarnyh mekhanizmov vegetativnoj reguljacii: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M. 2015. 47 s.*

38. Тянь В.Н. Комплексная диагностика и лечение цереброваскулярных расстройств в вертебробазиллярном бассейне: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2016. 46 с.

*Tyan V.N. Kompleksnaya diagnostika i lechenie cerebrovaskulyarnyh rasstrojstv v vertebrobazilyarnom bassejne: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M. 2016. 46 s.*

39. Boytsov I.V. Punctural diagnostics: modern look at the method. The New Armenian Medical Journal. 2013. № 7 (2). S.47-59.

40. Патент РФ №2655529. Способ интегративной оценки адаптационного потенциала пациента с последствиями спинальной травмы / Полякова А.Г., Морозов И.Н., опубли. 28.05.2018. бюл. 16.

*Patent RF №2655529. Sposob integrativnoj ocenki adaptacionnogo potenciala pacienta s posledstviyami spinal'noj travmy / Polyakova A.G., Morozov I.N., opubl. 28.05.2018. byul. 16.*



УДК: 616.831/832-004-07

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.03.09

## ВЛИЯНИЕ В-КЛЕТОЧНОГО АКТИВИРУЮЩЕГО ФАКТОРА И ХЕМОКИНА 13 НА КЛИНИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Н. В. Сурсякова<sup>1</sup>, Т. В. Байдина<sup>1</sup>, Е. М. Куклина<sup>2</sup>, Т. Н. Трушников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера»,

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь

*Сурсякова Надежда Владимировна – e-mail: nadezhda-sur@mail.ru*

Дата поступления  
14.08.2018

**Введение.** В-клеточный активирующий фактор (BAFF) и хемокин 13 (CXCL-13) участвуют в патогенезе рассеянного склероза (РС), за счет регуляции В-клеток. **Цель исследования:** оценить связь между BAFF, CXCL-13 и клиническим и функциональным состоянием пациентов с ремитирующим РС в стадии ремиссии. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 67 пациентов (28 мужчин и 39 женщин) с ремитирующим РС в стадии ремиссии. Проводилось клиническое обследование с анкетированием (EDSS, MSFC, MSIS 29, FSS, HADS) и исследование BAFF и CXCL-13 методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке пациентов. Статистическая обработка в программе STATISTICA 10. **Результаты и обсуждение.** Выявлена связь между содержанием BAFF в сыворотке крови и функциональными возможностями рук, оценкой качества жизни и утомляемостью. Установлена зависимость между CXCL-13 и скоростью ходьбы, утомляемостью, уровнем качества жизни и степенью инвалидизации. **Выводы.** BAFF и CXCL-13 могут быть предложены как новые биомаркеры активности рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** В-клетки, BAFF, CXCL-13, рассеянный склероз.

**Introduction.** The B-cell activating factor (BAFF) and chemokine 13 (CXCL-13) are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS), by regulating B cells. **Purpose of the study** was to evaluate the relationship between BAFF, CXCL-13 and the clinical and functional state of patients with remitting MS in the remission. **Materials and methods.** The study involved 67 patients (28 men and 39 women) with remitting MS in the remission. A clinical examination with a questionnaire (EDSS, MSFC, MSIS 29, FSS, HADS) and a BAFF and CXCL-13 study by the enzyme immunoassay (ELISA) in the patient's serum were conducted. Statistical processing in the program STATISTICA 10. **Results and discussion.** The relationship between the BAFF content in the blood serum and the functional capabilities of the hands, the evaluation of the quality of life and fatigue has been revealed. The relationship between CXCL-13 and walking speed, fatigue, quality of life and the degree of disability has been established. **Conclusions.** BAFF and CXCL-13 can be proposed as new biomarkers of the activity of multiple sclerosis.

**Key words:** B cells, multiple sclerosis, BAFF, CXCL-13.

### Введение

Иммунологические изменения, связанные с прогрессированием заболевания при рассеянном склерозе, (РС) широко изучаются [1]. В последние годы было показано, что В-клетки участвуют в патогенезе РС. В-лимфоциты мигрируют в нервную ткань, образуя там зародышевые центры [2], могут выступать как антигенпрезентирующие клетки, приводя к пролиферации наивных Т-клеток в провоспалительные субпопуляции [3], и сами могут продуцировать провоспалительные цитокины [4]. В-клеточный активирующий фактор

(BAFF) участвует в развитии и поддержании уровня В-клеток, а хемокин 13 (CXCL-13) вызывает их миграцию в ткани (в том числе и нервной системы) с формированием фолликулов В-клеток [5]. Выявлено, что уровень BAFF и CXCL-13 у пациентов с РС в цереброспинальной жидкости связан с типом и стадией заболевания [5]. Таким образом, показатели В-клеточной активности BAFF и CXCL-13 могут влиять на клиническое и физиологическое состояние пациентов с рассеянным склерозом и служить потенциальными биомаркерами оценки активности заболевания.

**Цель исследования:** оценить связь между BAFF, CXCL-13 и клиническим и функциональным состоянием пациентов с ремиттирующим РС в стадии ремиссии.

#### Материалы и методы

При проведении работы использовался дизайн поперечного исследования, в котором приняли участие 67 пациентов (28 мужчин и 39 женщин) с РС. Критериями включения пациентов были: достоверно установленный диагноз РС согласно критериям Макдональда (2010 г.), ремиттирующий рецидивирующий тип течения, степень инвалидизации по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) до 6 баллов, отсутствие обострения, воспалительных заболеваний и беременности на момент исследования. Средний возраст пациентов составил  $33 \pm 6,5$  года (мужчин –  $32,1 \pm 5,4$ , женщин –  $39,0 \pm 7,2$ ), длительность заболевания –  $6,5 \pm 3,9$  года, частота обострений –  $0,35 \pm 0,56$  раза в год.

Клиническое обследование пациентов включало: изучение анамнеза заболевания, оценку клинического состояния пациентов с помощью шкалы инвалидизации EDSS, оценку функционального состояния по Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC, включающую тест ходьбы на 25 ярдов, девятилуночный тест и слуховой тест), оценку качества жизни больных рассеянным склерозом по анкете Multiple Sclerosis Impact Scale 29 (MSIS 29), оценку утомляемости по анкете Fatigue Severity Scale (FSS), оценку аффективных расстройств по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

В день проведения клинического обследования у пациентов и здоровых доноров были взяты пробы крови для исследования BAFF и CXCL-13 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов ELISA.

Обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10 с использованием параметрических методов (вычисление коэффициента корреляции R и t-критерия для одной выборки).

#### Результаты и их обсуждение

Клинические и функциональные особенности пациентов представлены в таблице.

Содержание BAFF в сыворотке крови пациентов составило  $11,86 \pm 7,56$  нг/мл, что было достоверно выше среднего в популяции  $0,8$  нг/мл ( $t=12$ ,  $p=0,046$ ) и согласуется с данными предыдущих исследований [7]. Содержание CXCL-13 в сыворотке составило  $42,40 \pm 22,87$  пг/мл без достоверного отличия от среднего значения в популяции  $57,48$  пг/мл [8]. Однако, результат сопоставим с данными исследований CXCL-13 у пациентов с РС [9].

#### ТАБЛИЦА.

*Клинические и функциональные особенности пациентов*

Показатель	Значение
EDSS	$3,2 \pm 1,2$ баллов
Скорость ходьбы на 25 ярдов	$5,29 \pm 1,82$ с
9-луночный тест доминантной руки	$21,67 \pm 4,31$ с
9-луночный тест недоминантной руки	$22,82 \pm 4,43$ с
Слуховой тест PASAT	$42,4 \pm 10,2$ ответов
Оценка качества жизни (MSIS29)	$56,5 \pm 21,9$ баллов
Оценка утомляемости (FSS)	$30,9 \pm 16,8$ баллов
Тревога (HADS)	$6,4 \pm 3,4$ баллов
Депрессия (HADS)	$4,8 \pm 3,6$ баллов

Уровень BAFF имел достоверную положительную связь с функциональными возможностями рук (с показателем девятилуночного теста для доминантной руки –  $R=0,51$ ,  $p=0,046$ , для недоминантной руки –  $R=0,39$ ,  $p=0,047$ ), с оценкой качества жизни MSIS 29 ( $R=0,31$ ,  $p=0,043$ ) и утомляемостью по FSS ( $R=0,30$ ,  $p=0,046$ ). Уровень CXCL-13 был связан с оценкой качества жизни MSIS 29 ( $R=0,29$ ,  $p=0,045$ ) и утомляемостью по FSS ( $R=0,32$ ,  $p=0,049$ ), с выраженностью неврологического дефицита по EDSS ( $R=0,46$ ,  $p=0,044$ ), со скоростью ходьбы на 25 ярдов ( $R=0,42$ ,  $p=0,039$ ). Эти связи указывают на влияние активаторов В-клеток на клиническое и функциональное состояние пациентов, даже в стадию ремиссии заболевания. Воспалительные изменения в центральной нервной системе, опосредованные BAFF и CXCL-13, являются фактором прогрессии заболевания [10].

#### Выводы

У пациентов с РС в сыворотке крови повышено содержание BAFF. Уровни BAFF и CXCL-13 в сыворотке крови связаны с клиническим и, в большей степени, функциональным состоянием пациентов. Таким образом, цитокины, влияющие на развитие и миграцию в ткани В-клеток, могут быть использованы как биомаркеры активности РС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Байдина Т.В., Куikliна Е.М., Трушников Т.Н., Пичкалева Ю.А., Сурсякова Н.В., Данченко И.Ю., Медведева Е.Л., Фотеева А.В. Патогенетические и клинические особенности рассеянного склероза. Пермский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 17–22.
2. Bajdina T.V., Kuklina E.M., Trushnikova T.N., Pichkaleva Yu.A., Sursyakova N.V., Danchenko I.Yu., Medvedeva E.L., Foteeva A.V. Patogeneticheskie i klinicheskie osobennosti rasseyannogo skleroza. Permskij medicinskij zhurnal. 2016. № 4. S. 17–22.
3. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. Autoimmunity. 2017. № 50. P. 57–60.
4. Сурсякова Н.В., Куikliна Е.М., Байдина Т.В. Презентация В-клетками аутоантигенов при рассеянном склерозе. Медицинский альманах. 2017. № 5. С. 115–116.
5. Sursyakova N.V., Kuklina E.M., Bajdina T.V. Prezenciaciya B-kletkami autoantigenov pri rasseyannom skleroze. Medicinskij al'manax. 2017. № 5. S. 115–116.
6. Bar-Or A., Fawaz L., Fan B. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? Annals of Neurology. 2010. V. 67, № 4, P. 452–461.
7. Magliozzi R., Columba-Cabezas S., Serafini B., Aloisi F. Intracerebral expression of CXCL13 and BAFF is accompanied by formation of lymphoid follicle-like structures in the meninges of mice with relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 2004. № 148. P. 11–23.
8. Ragheb S., Li Y., Simon K., Vanhaerents S., Galimberti D., De Riz M., Fenoglio C., Scarpini E., Lisak R. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. Multiple Sclerosis Journal. 2011. V. 17. № 7. P. 819–829.
9. Kannel K., Alnek K., Vahter L., Gross-Pajuk K., Uibo R. Changes in Blood B Cell-Activating Factor (BAFF) Levels in Multiple Sclerosis: A Sign of Treatment Outcome. PLOS ONE. 2015. № 10.
10. Stilund M., Gjelstrup M.C., Petersen T., Miller H.J., Rasmussen P.V. Biomarkers of Inflammation and Axonal Degeneration/Damage in Patients with Newly Diagnosed Multiple Sclerosis: Contributions of the Soluble CD163 CSF/Serum Ratio to a Biomarker Panel. PLOS ONE. 2015. № 10.
11. Festa E.D., Hankiewicz K., Kim S., Skurnick J., Wolansky L.J., Cook S.D., Cadavid D. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2009. V. 15. № 11. P. 1271–1279.
12. Meinel E., Krumbholz M., Derfuss T., Junker A., Hohlfeld R. Compartmentalization of inflammation in the CNS: A major mechanism driving progressive multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences. 2008. V. 274. № 2. P. 42–44.

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОАНАЛОГОВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А. Я. Дыханов<sup>1</sup>, Ф. А. Хабиров<sup>2,3</sup>, Г. М. Ахмедова<sup>2,3</sup>, Е. В. Гранатов<sup>3</sup>,  
Э. Ф. Рахматуллина<sup>2</sup>, Т. И. Хайбуллин<sup>2,3</sup>, М. А. Якупов<sup>2,3</sup>,

<sup>1</sup>НП «Эгида», г. Калининград;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», г. Казань

### Актуальность

Рассеянный склероз (РС) остаётся актуальной проблемой, поскольку является одной из самых частых неврологических причин инвалидизации у пациентов молодого возраста. За последние десятилетия разработаны и внедрены в клиническую практику средства патогенетической терапии РС – так называемые «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС). В настоящее время доступны множество ПИТРС различных фармакологических групп. Тем не менее, интерфероны бета, которые исторически были первыми ПИТРС, внедренными в клиническую практику, по-прежнему относятся к средствам I линии лечения РС и остаются одними из наиболее часто применяемых [1, 2]. ПИТРС позволяют изменить прогноз РС в лучшую сторону у большинства пациентов, но только при адекватном применении. Последнее, в том числе, подразумевает оценку эффективности терапии с целью своевременного принятия решения о смене ПИТРС, в случае, если препарат оказывается неэффективным. В настоящее время доминирует точка зрения, что использование классических показателей эффективности терапии ПИТРС, таких как снижение частоты обострений РС, отсутствие клинического прогрессирования заболевания, является недостаточным, и необходимо дополнять их результатами МРТ, такими как отсутствие новых очагов на T2-взвешенных изображениях, контрастируемых очагов, что и лежит в основе концепции NEDA-3 («no evidence of disease activity», «отсутствие очевидной активности заболевания») [3]. Эффективность и безопасность оригинальных интерферонов бета хорошо изучена, однако аналогичные данные о биоаналогах ограничены. В этой связи нами было проведено исследование эффективности в соответствии с критериями NEDA-3 и безопасности биоаналогов интерферонов бета, доступных в РФ, у пациентов с РС.

### Материалы и методы

Исследование было проведено в Республиканском клиническом неврологическом центре (г. Казань) в

2015–2017 гг. Данные были получены в ходе диспансерного наблюдения за пациентами с РС (диагноз выставлен в соответствие с критериями МакДональда, 2010), получавшими лечение интерферонами бета, в том числе интерфероном бета-1а 30 мкг («СинноВексом», группа 1, n=109), интерферонами бета-1b («Инфибета», группа 2, n=95; и «Интерфероном бета-1b», группа 3, n=108), интерфероном бета-1а 44 мкг («Генфаксоном-44», группа 4, n=83). Назначение интерферонов бета и диспансерное наблюдение за пациентами проводили в соответствии с существующими стандартами ведения больных РС [4, 5]. Пациентов осматривали не реже 1 раза в 3 месяца, оценивали неврологический статус, оценку по расширенной шкале инвалидизации (EDSS), наличие обострений и прогрессирования заболевания, наличие и выраженность нежелательных явлений. Степень выраженности нежелательных явлений оценивали в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений (СТСАЕ 4.0.3) [6]. Для оценки субклинической активности РС фиксировали появление новых (или увеличение ранее существовавших) T2 очагов и наличие контрастируемых T1 очагов на МРТ головного мозга, выполненных через 12 мес. ( $\pm 3$  мес.) и 24 мес. ( $\pm 3$  мес.) после начала терапии ПИТРС, относительно базового МРТ (выполненного за 0–3 мес. до начала применения ПИТРС). Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Excel из пакета MS Office 2003.

### Результаты и их обсуждение

Основные демографические и клинические данные пациентов в группах представлены в таблице 1. У всех пациентов группы 1 течение РС было ремитирующим, в группах 2–4 также были пациенты с вторично-прогрессирующим течением РС. Вследствие этого средний возраст, продолжительность заболевания и медиана EDSS у пациентов группы 1 были ниже. По половому составу группы значимо

**ТАБЛИЦА. 1.**

Основные демографические и клинические характеристики пациентов

	Группа 1 (n=109)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=108)	Группа 4 (n=83)
Препарат	СинноВекс	Инфибета	Интерферон бета-1b	Генфаксон-44
Кол-во женщин/мужчин (%)	81/28 (74/26)	79/16 (83/17)	70/38 (65/35)	55/28 (66/34)
Средний возраст, лет [M(SD)]**	33,6 (8,6) <sup>*2-4</sup>	39,4 (12,1) <sup>*1</sup>	41,2 (11,5) <sup>*1</sup>	40,4 (11,6) <sup>*1</sup>
Течение РС: ремитирующее / вторично-прогрессирующее (%)	109/0 (100/0) <sup>*2-4</sup>	46/49 (48/52) <sup>*1</sup>	59/49 (55/45) <sup>*1</sup>	53/30 (63/37) <sup>*1</sup>
Средний возраст дебюта РС, лет [M(SD)]	26,5 (8,2) <sup>*1-3</sup>	28,4 (9,4) <sup>*4</sup>	29,9 (9,3) <sup>*4,5</sup>	31,8 (8,9) <sup>*4,5</sup>
Продолжительность РС на начало терапии ПИТРС, мес [Me(LQ;UQ)]	24 (12; 72) <sup>*2,3</sup>	96 (24;180) <sup>*1,4</sup>	78 (18; 144) <sup>*1</sup>	48 (12; 96) <sup>*2</sup>
EDSS, баллы [Me(LQ;UQ)]	2 [1,5; 2] <sup>*2-4</sup>	4 [2;5] <sup>*1,3</sup>	3,5 [2,5; 4,5] <sup>*1</sup>	3 [2; 4,5] <sup>*1,2</sup>
Предшествующая терапия ПИТРС, %	53 (49)	63 (66)	56 (52)	47 (57)

**Примечание:** \*1, 2, 3, 4 – статистически значимые различия с группами 1–4 соответственно. [M(SD)]: M – среднее, SD – стандартное отклонение; Me(LQ;UQ): Me – медиана, LQ, UQ – нижний и верхний квартиль.

**ТАБЛИЦА. 2.**

Среднегодовая частота обострений (СГЧО) и количество пациентов без обострений и без прогрессирования неврологического дефицита

	СГЧО, М±m**			Количество пациентов без обострений / прогрессирования, абс. (%)**	
	До лечения	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 12 мес	Через 24 мес
Группа 1 (n=109)	1,43±0,08	0,58±0,07 (n=109)*	0,55 (0,06) (n=78)*	58 (53)* / 88 (81) (n=109)	55 (70)* / 54 (69) (n=78)
Группа 2 (n=95)	1,37±0,11	0,48±0,07 (n=86)*	0,37±0,06 (n=59)*	51 (59)* / 54 (63) (n=86)	37 (62)* / 31 (53) (n=59)
Группа 3 (n=108)	1,50±0,09	0,42±0,07 (n=104)*	0,39±0,09 (n=72)*	70 (67)* / 69 (66) (n=104)*	55 (76)* / 36 (50) (n=72)
Группа 4 (n=83)	1,47±0,10	0,49±0,07 (n=71)*	0,43±0,08 (n=55)*	40 (56)* / 47 (66) (n=71)	33 (60)* / 28 (51) (n=55)

**Примечание:** \* – статистически значимые различия по сравнению с базовым значением. \*\* – в скобках указаны количества пациентов, достигших данной точки анализа.

**ТАБЛИЦА. 3.**

МРТ-активность РС в группах и эффективность терапии по критериям NEDA-3

	Количество пациентов без МРТ признаков активности РС, абс. (%)		Количество пациентов, соответствующих критериям NEDA-3, абс. (%)	
	Через 12 мес. лечения	Через 24 мес. лечения	Через 12 мес. лечения	Через 24 мес. лечения
Группа 1	22 (47) (n=47)	12 (27) (n=43)	11 (23) (n=47)	8 (19) (n=43)
Группа 2	17 (61) (n=28)	12 (46) (n=26)	9 (32) (n=28)	7 (27) (n=26)
Группа 3	13 (48) (n=27)	7 (44) (n=16)	7 (26) (n=27)	4 (25) (n=16)
Группа 4	19 (58) (n=33)	12 (41) (n=29)	9 (27) (n=33)	7 (24) (n=29)

**Примечание:** в скобках указаны количества пациентов, достигших данной точки анализа и у которых были доступны пригодные для анализа результаты МРТ.

не отличались, то же самое касается частоты предшествующей терапии другими ПИТРС.

Данные о клинической эффективности интерферонов бета суммированы в таблице 2. Исходная среднегодовая частота обострений (СГЧО) в группах была сопоставимой. Через 12 и 24 мес СГЧО статистически значимо снизилась во всех группах, межгрупповых различий выявлено не было. Количество пациентов без обострений через 12 и 24 мес. также значимо не различалось. Частота нарастания неврологического дефицита была ниже в группе 1.

Данные о МРТ-активности РС в группах представлены в таблице 3. Количество пациентов без признаков МРТ активности через 12 мес терапии варьировало от 47 до 61%, и от 27 до 46% через 24 мес., различия, впрочем, не достигли уровня статистической значимости. Количество пациентов, соответствующих критериям NEDA-3, составляло в группах от 23 до 32% через 12 мес. и от 19 до 27% через 24 мес.; межгрупповые различия отсутствовали.

Наиболее частым нежелательным явлением при терапии интерферонами бета был гриппоподобный синдром. Частота легкого транзиторного (до 6 мес. от начал терапии) гриппоподобного синдрома в группах 2–4 была сопоставимой – 54, 59 и 65%, в группе 1 она была статистически значимо ниже – 38%. Стойкий (более 6 мес.) и/или выраженный гриппоподобный синдром значимо реже наблюдали в группах 1 и 2 (8 и 12% соответственно), по сравнению с группами 3 и 4 (28 и 30% соответственно). Местные реакции (легкой или умеренной выраженности) статистически значимо реже наблюдали в группах 1 и 2 (22 и 27% соответственно) по сравнению с группой 4 (82%), в группе 3 их частота была промежуточной (40%).

### Выводы

Эффективность исследованных биоаналогов интерферонов бета как по традиционным критериям (СГЧО, частота прогрессирования), так и по критериям NEDA-3 в целом

соответствует ожидаемым для данной группы препаратов и сопоставима с литературными данными об эффективности оригинальных интерферонов бета [7]. Прямое сравнение эффективности различных биоаналогов в рамках данного исследования невозможно из-за клинической неоднородности групп, в первую очередь вследствие наличия в группах, получавших интерфероны бета-1b и интерферон бета-1a 44 мкг, пациентов с вторично-прогрессирующим РС, в то время как интерферон бета-1a 30 мкг получали пациенты только с ремитирующим РС. В то же время последний препарат по полученным данным характеризовался наилучшей переносимостью в плане частоты и выраженности гриппоподобного синдрома и местных реакций.

### ЛИТЕРАТУРА

- O'Connor P.W., Oh J.W. Disease-modifying agents in multiple sclerosis. In: D.S. Goodin (ed). Handbook of clinical neurology, v. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. Elsevier B.V. 2014. P. 465-501.
- Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения: монография. Казань: «Медицина», 2017. 96 с.
- Lu G., Beadnall H.N., Barton J. The evolution of «No Evidence of Disease Activity» in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018. Vol. 20. P. 231-238.
- Приказ Минздрава России от 22.02.2006 №105 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным рассеянным склерозом».
- Технология лечения рассеянного склероза с использованием иммуномодулирующих препаратов длительного применения (препаратов, изменяющих естественное течение рассеянного склероза, – ПИТРС) – бета-интерферонов и глатирамера ацетата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз. 2011. Т. 111 (2). № 2. С. 86-93.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Ссылка активна на 05.11.2017. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
- Smith A.L., Cohen J.A., Hua, L.H. Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. Neurotherapeutics. 2017. Vol. 14. P. 952-960.



### III. Клинический опыт/Практическая неврология

УДК: 616.8-089.5(091)

Код специальности ВАК: 14.01.11

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА ЛЕЧЕБНЫХ БЛОКАД В РОССИИ

А. И. Нестеров<sup>1,2</sup>, Е. Л. Соков<sup>1,2</sup>, Л. Е. Корнилова<sup>1,2</sup>, А. П. Жарков<sup>3</sup>, П. Е. Соков<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Институт восточной медицины, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

<sup>2</sup>Клиника лечения боли ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова ДЭМ», г. Москва;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

*Нестеров Александр Игоревич – e-mail: newnestor@mail.ru*

Дата поступления  
21.08.2018

Лечебные блокады – признанный и распространенный метод лечения самых разных заболеваний и синдромов. Несмотря на свою распространенность и общепризнанность – это достаточно молодой метод лечения, ему насчитывается чуть более 100 лет. Несмотря на большую распространенность многие врачи не знают истории открытия и внедрения в практику лечебных блокад, зачастую полагая, что этот метод лечения пришел к нам с запада. При упоминании о лечебных блокадах несправедливо остаются забытыми фамилии основоположников метода лечебных блокад: В.К. Анрепа, В.Ф. Войно-Ясенецкого, А.В. Вишневого, М.И. Аствацатурова и др. Такое положение дел связано с отсутствием публикаций по этой тематике. В данной статье приводятся исторические сведения о зарождении, становлении и развитии лечебных блокад, особое внимание уделено вкладу русских ученых в научные и практические работы в данной области. Информация об истории лечебных блокад, представленная в данной статье, поможет заполнить пробел в образовании врачей, применяющих в своей практике лечебные блокады.

**Ключевые слова:** лечебная блокада, переневральная блокада, местная анестезия, внутрикостная блокада, история.

Therapeutic blockade is a recognized and common method of treatment of a variety of diseases and syndromes. Despite its prevalence and general recognition – this is a fairly young method of treatment, it has a little more than 100 years. Despite the high prevalence, many doctors do not know the history of the discovery and implementation of therapeutic blockades, often flat that this method of treatment came to us from the West. At the mention of therapeutic blockades remain unjustly forgotten names of the founders of the method of therapeutic blockade: V. K. Anrep, V. F. Voino-Yasenetsky, A. Vishnevsky, M. I. Astvatsaturov e.t.c. This situation is due to the lack of publications on this subject. This article provides historical information about the origin, formation and development of therapeutic blockades, special attention is paid to the contribution of Russian scientists in scientific and practical work in this field. Information about the history of therapeutic blockades presented in this article will help fill the gap in the education of doctors who use therapeutic blockades in their practice.

**Key words:** therapeutic blockade, perenviral blockade, local anesthesia, intraosseous blockade, history.

#### Введение

Блокады как метод лечения имеют сравнительно небольшую историю, а у истоков применения блокад в лечебных целях лежит местная анестезия и ее подвиды. История местной анестезии начинается с открытия Alexander'a Wood'a (1853), предложившего вводить лекарственные вещества под кожу при помощи полых игл [1]. После публикации его работ многие врачи производили мелкие операции, вводя в место предполагаемой операции различные вещества: хлороформ (Hunter), гликозид сапонин (Kohler) и т. п., это не имела успеха, так как их введение сопровождалось болезненностью и раздражением.

Большим событием в истории анестезии было открытие местноанестезирующих свойств кокаина, сделанное в 1879 г. русским физиологом, токсикологом В. К. Анрепом [2]. Он, изучая фармакологические свойства кокаина, указал на его способность вызывать анестезию и рекомендовал применять кокаин при операциях. Глазной врач из Ярославля И. Н. Кацауров до опубликования данных Коллера, то есть до сентября 1884 г., проделал ряд операций под кокаиновым обезболиванием: удаление глазного яблока, удаление инородного тела из роговицы, удаление хрусталика при катаракте и др. В. К. Анрепу принадлежит

заслуга в применении кокаиновой блокады больному, страдавшему острым плевритом (1884) [3]. В 1884 г. венский окулист Коллер сообщил о целесообразности введения в конъюнктивальный мешок 2% раствора кокаина при операциях на глазном яблоке [4]. Учитывая описанные факты, вызывает удивление, что приоритет открытия местной анестезии приписывали Коллеру, а не В. К. Анрепу и И. Н. Кацаурову.

А. И. Лукашевич (1886) применил проводниковую анестезию у больных при операциях на пальце [5]. В 1894 году Ali Krogius описал способы анестезии локтевого нерва, нервов лба, анестезирование нервов полового члена циркулярной подкожной инъекцией у его основания. Анестезию крупных нервных стволов впервые осуществил Manz в 1898 г. Эндоневральную анестезию впервые в 1887 г. применили американские хирурги Crile, Matas и Cushing. В России первым эндоневральную анестезию провел П. А. Герцен в 1902 году [6].

Большая заслуга в разработке методов местной и регионарной анестезии принадлежит Heinrich Braun, он ввел в практику применение новокаина и адреналина, разработал способы регионарной анестезии большого затылочного

нерва, корешков шейного сплетения, межреберных нервов, тройничного нерва, применил проводниковую анестезию при операциях на желудке (анестезия солнечного сплетения) [7].

Все вышеперечисленные исследователи применяли для местной анестезии кокаин. Кокаин весьма токсичен: при надлежащем обезболивании вызывает отравление и при недостаточной дозировке не дает полного обезбоживания. На этом фоне открытие Эйхгорном в 1905 г. более эффективного и менее токсичного вещества – новокаина [8] – было встречено с большим энтузиазмом. Начался бурный расцвет местной анестезии, было сделано множество открытий.

Шписс в своих работах (1901–1906) отмечал более благоприятное течение воспалительных процессов при уменьшении болевой чувствительности с помощью анестезирующих средств. После работ Шписса в литературе появился ряд сообщений, указывающих на возможность пользоваться при различных заболеваниях анестезией как терапевтическим средством. Верховский (1924–1925) пришел к заключению, что местная анестезия оказывает существенное воздействие на течение воспалительного процесса и должна найти применение как лечебный метод при различных заболеваниях. Поппер (Popper) описал благоприятный терапевтический эффект паравертебральной новокаиновой анестезии при остром панкреатите, а Р. Рот (Roth) – задней спланхниковой анестезии при болях в животе «неясного происхождения».

Большой вклад в развитие регионарной анестезии внес российский хирург, профессор медицины, архиепископ В. Ф. Войно-Ясенецкий. В 1915 году в Петрограде вышла первая его монография «Регионарная анестезия» [6]. В 1916 году он успешно защищает докторскую диссертацию «О регионарной анестезии второй ветви тройничного нерва» [9].

#### **Вклад А. В. Вишневого и А. А. Вишневого в развитие лечебных блокад**

Но несмотря на вышеперечисленные свидетельства, местная анестезия не находила применения в качестве собственно лечебного средства. И лишь после того как А. В. Вишневский теоретически обосновал лечебный эффект, местную анестезию стали широко применять с терапевтической целью. Теоретические основы применения лечебных блокад А. В. Вишневский создает на базе исследований И. П. Павлова о нервизме, Н. Е. Введенского о парабиозе и А. А. Ухтомского о доминанте [10]. По мнению А. А. Вишневого, новокаин при блокадном пути введения оказывает своеобразное слабое раздражающее действие на нервную систему. Оно проявляется, во-первых, в выключении из реакции части рефлексогенной зоны, создавая рефлекторные межцентральные и межнейронные отношения [11]. Во-вторых, малые дозы новокаина сенсбилизируют симпатический ганглий к ацетилхолину, повышая чувствительность хеморецептора к медиатору [12]. В-третьих, продукты гидролиза новокаина, в частности парааминобензойная кислота, влияя на клеточный метаболизм, подавляя действие гистамина и серотонина. Замена сильного раздражения нервной системы слабым оказывает благотворное действие на течение воспалительного процесса из-за изменения обмена веществ

в тканях вследствие выделения нейромедиаторов, гормонов и других гуморальных агентов. Это приводит к купированию воспалительного процесса, снятию спазма сосудов и сфинктерного аппарата, усилению или ослаблению перистальтики гладкой мускулатуры в зависимости от их исходного функционального состояния.

#### **Вклад в развитие лечебных блокад М. И. Аствацатурова, внутрикожная новокаиновая блокада**

М. И. Аствацатуров (1935, 1939) полагал, что под влиянием интенсивного раздражения на периферии (чувствительный спинномозговой корешок, нерв) развивается резкое повышение возбудимости спинномозговых, может быть, и вышележащих центров. В свою очередь, перевозбуждение этих центров приводит к усиленному отражению болей в кожной зоне, соответствующей перераздраженному спинномозговому сегменту и исходящему из него чувствительному нерву, даже если нерв анатомически не существует (перерезка) или этот нерв, по крайней мере, не испытывает никакого раздражения (устранение невроты, освобождение от спаяк и т. п.) [13]. Исходя из этих сообщений, М. И. Аствацатуров при различных болевых периферических синдромах широко рекомендовал и пропагандировал метод внутрикожного введения новокаина. Он указывал, что временное устранение периферического очага болевого раздражения рефлекторно по законам реперкуссии, приводит к понижению возбудимости и соответствующих нервных центров. Временная изоляция периферического очага ирритации «гасит» реперкуссивные очаги застойного болевого возбуждения как в дуге сегментарного болевого рефлекса, так и в надсегментарных образованиях ЦНС. Участие вегетативных механизмов в происхождении болей, в частности, при каузалгии, а также взаимоотношении симпатических и соматических рефлексов при отраженных болях, были тщательно изучены М. И. Аствацатуровым и стали теоретической основой для лечебного применения интрадермальных инъекций новокаина, получившего название «метод Аствацатурова».

#### **Дальнейшее развитие метода лечебных блокад**

После работ А. В. Вишневого, А. А. Вишневого, М. И. Аствацатурова, Н. Е. Введенского лечебные блокады получили широкое распространение, разрабатывались новые виды блокад, уточнялись механизмы лечебного действия, применялись новые препараты.

Специальные исследования анальгетического эффекта лечебных блокад при введении анестетиков в активные точки и триггерные зоны в мышцах были проведены Г. С. Заславским, Е. Г. Гутманом, М. Н. Барановой [14], которые разработали и обосновали методику эффективного воздействия на триггерные зоны в области грудной клетки и плечевого пояса при болевых мышечных синдромах. Исследованиями Б. Г. Петрова [15] было показано, что боли при отраженных вегетативно-ирритативных рефлекторных синдромах остеохондроза позвоночника у больных с заболеваниями внутренних органов купируются под влиянием паравертебральных трункусно-ганглионарных блокад 0,5%-м раствором новокаина. Исследованиями О. Г. Когана, А. И. Небожина, Н. Н. Соловьевой и В. А. Тибкина [15] показаны эффективность и техническая простота применения вертебрально-ганглионарной блокады при моно- или бирадикулярных компрессиях, при которой

лекарственные вещества подводятся к межпозвоночному ганглию и корешку.

Терапевтический эффект лечебных блокад при синдромах, в патогенезе которых важное место занимает миодистония, в значительной мере обусловлен миорелаксирующим действием лекарственных препаратов при введении их непосредственно в миодистонически измененные мышцы (паравerteбральные, трапециевидные, переднюю лестничную, малую грудную, грушевидную, мышцы конечностей и др.), что доказывается электромиографическими исследованиями И. З. Марченко (1970–1972) [16], Е. С. Заславского (1973, 1976, 1977) [17], В. П. Веселовского (1977) [18], Г.А. Иванчева (1986) и др. Также было показано, что миорелаксация, в свою очередь, приводит к декомпрессии рецепторов в напряженной мышце, восстановлению нормальной афферентации, перерыву патологического рефлекторного кольца, что способствует исчезновению боли и восстановлению мышечной функции.

Возможность нормализации сосудистого тонуса при ангиодистонических синдромах показана в работах ряда авторов. Так, Я.Ю. Попелянский, М.А. Чудновский, Е.С. Заславский и др. (1972, 1973) на основании анализа эффекта от лечебных блокад нижней косой мышцы головы при одноименном синдроме показали, что введение в мышцу местного анестетика не только приводит к нормализации ее тонуса, но и к нормализации сосудистого тонуса в вертебро-базиллярном бассейне, о чем свидетельствовали показатели РЭГ [19].

Е.С. Заславский и Е.Г. Гутман (1973–1975, 1980) у 283 больных с миодистоническими и миодистрофическими болевыми синдромами в области грудной клетки и плечевого пояса изучили показания, эффективность, механизмы действия и методику введения в триггерные зоны и дистрофически измененные ткани протеолитического фермента папаина в составе однокомпонентных и многокомпонентных (введение смеси новокаина с папаином, лидазой, гидрокортизоном) лечебных блокад [17].

### **Пролонгированная местная анестезия**

Помимо разработки новых методик выполнения лечебных блокад и объяснения механизмов действия, многие ученые занимались поиском путей продления времени действия эффекта лечебных блокад.

Первое предложение о пролонгировании обезболивания принадлежит А.В. Орлову (1878), который ввел в практику слабые растворы анестезирующих веществ. Пролонгирование обезболивания при чистых растворах анестезирующих веществ достигается повторным введением раствора (Р. Лериш, В.А. Чепурин, В.Н. Шалов). При операциях в грудной и брюшной полости можно получить длительное обезболивание путем введения в конце операции в эти полости 100–150 мл 0,25–0,5% раствора новокаина (интраперитонеальная и интраплевральная новокаиновые блокады по Г.А. Дудкевичу) [20].

Левен (Lawen, 1910), Врандис, Гроссе для пролонгирования обезболивания предложили применять щелочные растворы новокаина. О.М. Парешашвили применял 0,5% раствор новокаина на 2% растворе соды [15].

Прибавление 5–10% бензилового спирта к раствору анестезирующего вещества удлиняет обезболивание. Симпрокаин (Symprocain), в составе которого содержится

бензиловый спирт, дает обезболивание в течение 2–3 дней [15].

А.В. Вишневецкий получал удлинение местного обезболивания, прибавляя к анестезирующему раствору магниевые соли, сернистый кальций, сернистый аммоний, витамин В1 и при одновременном введении двух анестезирующих веществ: новокаина и совкаина [10].

Прибавление к анестезирующему раствору желатина (А. Дольотти, В.Ф. Сенютович), гуммиарабика (К. Киршнер, С.А. Тимофеев) в связи с нестойкостью препаратов не дало хороших результатов [15].

Наши отечественные ученые А. Я. Шнее, О. С. Чахунашвили, А. Н. Рыжих, Д. М. Лабок, К. Б. Керимов внесли большую ясность в учение о длительном местном обезболивании и способствовали внедрению в практику дюранных препаратов [21, 22].

Этиловый спирт для получения длительного обезболивания применяли В.И. Разумовский, В. М. Назарова, Г.И. Турнер, К. Е. Покотилев, И. М. Перельман, А. М. Аминов, М. О. Фридлянд.

### **Внутрикостные блокады**

Кроме вышеперечисленных методов классических блокад, особого внимания заслуживает получившая развитие в 80-х годах XX века методика внутрикостных блокад. Эта методика имеет отличные от классических механизмы действия, достаточно просто выполняется, но имеет при этом достаточно высокую эффективность. Поэтому историю развития этой методики следует рассмотреть детальнее.

Внутрикостная анестезия стала применяться со времени опубликования работ М. М. Дитерихса (1907). В 1940–1950 гг. благодаря целому ряду морфологических и гистологических исследований, было дано теоретическое обоснование внутрикостной анестезии. Исследования Н. И. Атясова с учениками (1959, 1966, 1972) [23, 24] позволили коренным образом изменить пессимистический взгляд на внутрикостный путь введения, считавший до этого «путем отчаяния» (И. А. Кассирский, 1943) [25].

С положительной стороны внутрикостная анестезия зарекомендовала себя в травматологии: при репозиции закрытых, открытых и огнестрельных (Болванович А. Е. и соавт., 1997) переломах костей конечностей [26]. Внутрикостные трансфузии применяются при реанимационных мероприятиях, особенно в педиатрии (Spivey W. H., 1987) [27]. Внутрикостные новокаиновые блокады используются в клинике внутренних болезней при стенокардии (Шуляк Г. М., Акилова А. Т., 1953) [28], бронхиальной астме и астматическом статусе (Смирнов Д. А., 1991) [29]. Пролонгированное введение местного анестетика лидокаина в остистые отростки позвонков при остром панкреатите с высоким эффектом применял В. В. Шабанов (1992). Внутрикостная анестезия применяется при хирургических операциях по поводу гнойно-воспалительных заболеваний костей, обезболивания органов грудной и брюшной полостей (Шуляк Г. М., Акилова А. Т., 1953) [28], при проведении урологических операций (Джавад-Заде М. Д., 1959; Пытель А. Я., 1969, 2003).

Некоторые авторами отмечается анальгетический эффект таких диагностических методов, как веноспондилография (Ланцман Ю. В. и соавт., 1978) [30], измерение

внутрикостного давления (Гринев М. В., 1969, Назаров Е. А., 2003) [31, 32], биопсия участков асептического некроза губчатой ткани кости (Mawhinney H. J. D., 1989).

В неврологии в 1974 г. Г. А. Трухачев и Н. П. Мотовилов у 30 больных с пояснично-крестцовым радикулитом применили внутрикостные вливания смеси новокаина с гидрокортизоном и но-шпой и отметили более выраженный эффект, чем от применения одного раствора новокаина [33].

В 1974–1975 гг. А. Р. Варфоломеев 100 пациентам с болевыми синдромами поясничного остеохондроза применял внутрикостные инфузии в остистые отростки поясничных позвонков раствора новокаина, гидрокортизона и витамина В12 и пришел к выводу, что анестетик и другие лекарственные средства не оказывают существенного влияния на общие вегетативные реакции и гемодинамические показатели и не имеют конкретных противопоказаний [34].

В. А. Поляков (1976) при различной патологии опорно-двигательного аппарата (артрозо-артриты, эпикондилиты, стилоидиты, тендовагиниты, каузалгии, трофические язвы и др.) применял пролонгированную внутрикостную трофическую блокаду для лечения трофических и вегетативно-сосудистых нарушениях нижних конечностей.

А. А. Скоромец и Т. А. Иванова (2002, 2003) у 81% пациентов с поясничным остеохондрозом получили выраженный терапевтический эффект и сокращение сроков госпитализации на 5–7 дней, применяя веноспондилоинфузии 2500 ЕД гепарина на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида [35].

С 1980 г. по настоящее время исследованием механизмов действия и внедрением в практическую медицину внутрикостных блокад занимается Е. Л. Соков. В результате работы его научной школы была сформулирована «остеогенная теория нейроортопедических заболеваний», объясняющая и доказывающая механизмы эффективности внутрикостных блокад [36]. Была доказана высокая эффективность и безопасность применения внутрикостных блокад при лечении клинических проявлений остеохондроза позвоночника, тригеминальной невралгии, диабетической полинейропатии, вертеброгенной кардиалгии и других болевых синдромов [37–39].

#### Заключение

Метод лечебных блокад еще достаточно молод, прошло чуть более 100 лет с его появления из ложа местной анестезии. Метод лечебных блокад может по праву считаться достижением российских ученых, ведь именно в работах А. В. Вишневого, А. А. Вишневого, М. И. Аствацатурова впервые были высказаны мысли о применении анестезии в лечебных целях, были сделаны попытки объяснения лечебных механизмов и разработаны первые методики проведения лечебных блокад. После их работ методика бурно развивалась, уточнялись механизмы действия, уточнялись показания к применению, совершенствовалась техника проведения блокад. Лечебные блокады и в наше время остаются полностью не изученными и поэтому недооцененными современниками. Детальное изучение механизмов действия лечебных блокад, разработка новых методик являясь одними из важных задач современной науки, решение которых сможет существенно пополнить арсенал терапевтических методов современного врача.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wood A. Topical Treatment Of Neuralgia. The British Medical Journal. 1857. Vol. 2. № 38. P. 799.
2. Von Anrep N.B. Ueber die physiologischen Wirkungen des Cocains. Pflüger's Arch Ges Physiol. 1880. № 21. P. 38-77.
3. Анреп В.К. Кокаин как средство местно анестезирующее. Врач. 1884. № 46. С. 773.  
*Anrep V.K. Kokain kak sredstvo mestno anesteziyushhee. Vrach. 1884. № 46. S. 773.*
4. Koller C. On the use of cocaine for producing anesthesia on the eye. The Lancet. 1884. Vol. 2. № 31. P. 97.
5. Лукашевич А.И. О подкожных впрыскиваниях кокаина. Мед. обозр. 1886. Т. 25. № 10. С. 950.  
*Lukashovich A.I. O podkozhnykh vpryskivaniyakh kokaina. Med. obozr. 1886. T. 25. № 10. S. 950.*
6. Войно-Ясенецкий В.Ф. Регионарная анестезия. Петроград: Типография А.Э. Коллинс, 1915. 228 с.  
*Vojno-Yaseneckij V.F. Regionarnaya anesteziya. Petrograd: Tipografiya A.Eh. Kollins, 1915. 228 s.*
7. Braun H. Die örtliche Betäubung. 1925: Lpz.
8. Einhorn A. 179627, 1904.
9. Войно-Ясенецкий В.Ф. «О регионарной анестезии второй ветви тройничного нерва»: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Петроград, 1916.  
*Vojno-Yaseneckij V.F. «O regionarnoj anestezii vtoroj vetvi trojnichnogo ner-va»: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Petrograd, 1916.*
10. Вишневецкий А.В. Новокаиновая блокада и масляно-бальзамические антисептики как особый вид неспецифической терапии. Москва: Издательство академии медицинских наук СССР, 1952.  
*Vishnevskij A.V. Novokainovaya blokada i maslyano-bal'zamicheskie antiseptiki kak osobyy vid nespecificheskoj terapii. Moskva: Izdatel'stvo akademii meditsinskix nauk SSSR, 1952.*
11. Вишневецкий А.А., Ходоров Б.И. О физиологическом механизме прямого действия новокаина на нерв. Экспериментальная хирургия. 1959. № 6. С. 3-10.  
*Vishnevskij A.A., Xodorov B.I. O fiziologicheskom mexanizme pryamogo dejstviya novokaina na nerv. Ekhspperimental'naya xirurgiya. 1959. № 6. S. 3-10.*
12. Правдич-Неминская Т.В. Электрофизический анализ анестезирующих свойств новокаина и ксилокаина. Экспер. хирург и анестез. 1970. № 3. С. 78-81.  
*Pravdich-Neminskaya T.V. Ehlektrofizicheskij analiz anesteziyushhix svojstv novokaina i ksilokaina. Ekhsp. xirurg, i anestez. 1970. № 3. S. 78-81.*
13. Аствацатуров М.И. Обзор современного положения проблемы боли. Совр. психоневрол. 1935. № 6. С. 141.  
*Astvacaturov M.I. Obzor sovremennogo polozheniya problemy boli. Sovr. psixonevrol. 1935. № 6. S. 141.*
14. Баранова Л.М. Влияние анестетиков на моносинаптическую передачу в спинном мозгу человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1977.  
*Baranova L.M. Vliyanie anestetikov na monosinapticheskuyu peredachu v spinnom mozgu cheloveka: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 1977.*
15. Коган О.Г., Петров Б.Г., Шмидт И.Р. Лечебные медикаментозные блокады при остеохондрозе позвоночника. Кемерово: Кемеровское кн. изд-во, 1987. 120 с.  
*Kogan O.G., Petrov B.G., Shmidt I.R. Lechebnye medikamentoznye blokady pri osteoxondroze pozvonochnika. Kemerovo: Kemerovskoe kn. izd-vo, 1987. 120 s.*
16. Марченко И.З. Лечение сколиозов при пояснично-крестцовых радикулитах. Ж. им. С.С. Корсакова. 1970. № 7. С. 1013-1017.  
*Marchenko I.Z. Lechenie skoliozov pri pojasnichno-krestcovyx radikulitax // Zh. im. S.S. Korsakova. 1970. № 7. S. 1013-1017.*
17. Заславский Е.С. Клинические формы, диагностика и лечение болевых мышечно-дистрофических синдромов: Методические рекомендации для врачей-курсантов. Новокузнецк. 1976. 35 с.  
*Zaslavskij E.S. Klinicheskie formy, diagnostika i lechenie bolevyx myshechno-distroficheskix sindromov: Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej-kursantov. Novokuzneck. 1976. 35 s.*

- 18.** Веселовский В.П. Клиническое и инструментальное обследование больных с вертеброгенными заболеваниями нервной системы. Учеб. пособие для врачей-курсантов. 1982.
- Veselovskij V.P. Klinicheskoe i instrumental'noe obsledovanie bol'nyx s vertebrogennymi zabolovanijami nervnoj sistemy. Ucheb. posobie dlya vrachej-kursantov. 1982.*
- 19.** Попелянский Я.Ю., Чудновский Н.А., Заславский Е.С. и др. Синдром нижней косой мышцы головы II Остеохондроз позвоночника. Новокузнецк. 1973. С. 208-212.
- Popelyanskij Ya.Yu., Chudnovskij N.A., Zaslavskij E.S. i dr. Sindrom nizhnej kosoj myshcy golovy II Osteochondroz pozvonochnika. Novokuzneck. 1973. S. 208-212.*
- 20.** Дудкевич Г.А. Местное обезболивание и новокаиновые блокады: (Учеб.-метод. пособие для студентов мед. ин-та). Ярославль: Верх.-Волж. кн. изд-во, 1966. 104 с.
- Dudkevich G.A. Mestnoe obezbolivanie i novokainovye blokady: (Ucheb.-metod. posobie dlya studentov med. in-ta). Yaroslavl': Verx.-Volzh. kn. izd-vo, 1966. 104 s.*
- 21.** Чахунашвили Г.А. К вопросу о влиянии различных видов обезболивания и операционного вмешательства на организм: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 1972.
- Chahunashvili G.A. K voprosu o vliyanii razlichnykh vidov obezbolivaniya i operacionnogo vmeshatel'stva na organizm: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nal'chik, 1972.*
- 22.** Шнее А.Я., Чахунашвили О.С. Длительное местное обезболивание как лечебный метод. М.: Медгиз, 1963.
- Shnee A.Ya., Chahunashvili O.S. Dlitel'noe mestnoe obezbolivanie kak lechebnyj metod. M.: Medgiz, 1963.*
- 23.** Атясов Н.И. Внутрикостная анестезия в амбулаторной практике. Горький: Волго-Вят. кн. изд., 1962.
- Atyasov N.I. Vnutrikostnaya anesteziya v ambulatornoj praktike. Gor'kij: Volgo-Vyat. kn. izd., 1962.*
- 24.** Атясов Н.И. Внутрикостный путь введения в хирургической, анестезиологической и реаниматологической практике. Горький: Волго-Вят. кн. изд., 1970.
- Atyasov N.I. Vnutrikostnyj put' vvedeniya v xirurgicheskoj, anesteziologicheskoy i reanimatologicheskoy praktike. Gor'kij: Volgo-Vyat. kn. izd., 1970.*
- 25.** Кассирский И.А. Трансфузия в костный мозг. 1943. № 2-3. С. 18-19.
- Kassirskij I.A. Transfuziya v kostnyj mozg. 1943. № 2-3. S. 18-19.*
- 26.** Болванович А.Е. Некоторые патфизиологические особенности вливания в венозное русло костей с целью обезболивания и лаважа при открытых переломах костей конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1998. 185 с.
- Bolvanovich A.E. Nekotorye patofiziologicheskie osobennosti vlivanij v venoznoe ruslo kostej s cel'yu obezbolivaniya i lavazha pri otkrytyx perelomax kostej konechnostej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saransk, 1998. 185 s.*
- 27.** Spivey W.H. Intraosseous infusions. J. Pediatr. 1987. Vol. 111. № 5.
- 28.** Шуляк Г.М., Акилова А.Т. Внутрикостный метод обезболивания и его анатомическое обоснование. Л. 1953. 184 с.
- Shulyak G.M., Akilova A.T. Vnutrikostnyj metod obezbolivaniya i ego anatomicheskoe obosnovanie. L. 1953. 184 s.*
- 29.** Смирнов Д.А., Плащевский А.Т. Загрудинная новокаиновая блокада в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы и астматического статуса. Анестезиол. реаниматол. 1991. № 2. С. 49-50.
- Smirnov D.A., Plashhevskij A.T. Zagrudinnaya novokainovaya blokada v lechenii tyazhelyx form bronxial'noj astmy i astmاتического statusa. Anesteziol. reanimatol. 1991. № 2. S. 49-50.*
- 30.** Ланцман Ю.В., Трухачев Г.А., Халаман Г.Г. Веноспондилография (внутрикостная венография позвоночных сплетений). Томск. 1978. 146 с.
- Lancman Yu.V., Truxachev G.A., Xalaman G.G. Venospondilografija (vnutrikostnaya venografija pozvonochnyx spletenij). Tomsk. 1978. 146 s.*
- 31.** Гринев М.В. О давлении в костномозговой полости длинных трубчатых костей в норме и при некоторых патологических состояниях. Вестник хирургии. 1969. Т. 5. С. 57-60.
- Grinev M.V. O davlenii v kostnomozgovoј polosti dl'nyx trubchatyx kostej v norme i pri nekotoryx patologicheskix sostoyaniyax. Vestnik xirurgii. 1969. T. 5. S. 57-60.*
- 32.** Назаров Е.А., Селезнев А.В. Внутрикостное кровяное давление // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003. № 1. С. 91-95.
- Nazarov E.A., Seleznev A.V. Vnutrikostnoe krovyanoje davlenie // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2003. № 1. S. 91-95.*
- 33.** Трухачев Г.А. Мотовилов Н.П. Внутрикостное введение новокаина при пояснично-крестцовом болевом синдроме при остеохондрозе // В кн.: Новые методы диагностики и лечения, разработанные в Томском мед. ин-те. Томск. 1974. С. 17-19.
- Truxachev G.A. Motovilov N.P. Vnutrikostnoe vvedenie novokaina pri pojasнично-krestcovom bolevom sindrome pri osteochondroze // V kn.: Novye metody diagnostiki i lecheniya, razrabotannye v Tomskom med. in-te. Tomsk. 1974. S. 17-19.*
- 34.** Варфоломеев А.К. Лечебное действие и влияние на некоторые физиологические показатели внутрикостного введения новокаина и других лекарственных веществ. Материалы теорет. и клин. медицины. 1973. № 4. С. 78-80.
- Varfolomeev A.K. Lechebnoje dejstvie i vliyanie na nekotorye fiziologicheskie pokazateli vnutrikostnogo vvedeniya novokaina i drugix lekarstvennyx veshhestv. Materialy teoret. i klin. mediciny. 1973. № 4. S. 78-80.*
- 35.** Иванова Т.А. Веноспондилоинфузия в комплексном лечении неврологических проявлений остеохондроза поясничного отдела позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003.
- Ivanova T.A. Venospondiloinfuziya v kompleksnom lechenii nevrologicheskix proyavlenij osteochondroza pojasничного otdela pozvonochnika: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2003.*
- 36.** Соков Е.Л. Остеогенные афферентные реакции в патогенезе клинических проявлений поясничного остеохондроза и механизмы эффективности внутрикостных блокад: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1996. 220 с.
- Sokov E.L. Osteogennye afferentnye reakcii v patogeneze klinicheskix proyavlenij pojasничного osteochondroza i mexanizmy ehffektivnosti vnutrikostnyx blokad: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva, 1996. 220 s.*
- 37.** Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады – новая медицинская технология лечения нейроортопедических болевых синдромов. Боль. 2009. № 3. С. 94-95.
- Sokov E.L., Kornilova L.E. Vnutrikostnye blokady – novaya medicinskaya texnologiya lecheniya nejroortopedicheskix bolevyx sindromov. Bol'. 2009. № 3. S. 94-95.*
- 38.** Соков Е.Л., Арсюхин Н.А., Корнилова Л.Е. с соавт. Комплексное Лечение болевого синдрома при диабетической дистальной полинейропатии с применением внутрикостных блокад. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 8. С. 72-75.
- Sokov E.L., Arsyuxin N.A., Kornilova L.E. s soavt. Kompleksnoje Lechenie bolevogo sindroma pri diabeticheskoj distal'noj polinejropatii s primeneniem vnutrikostnyx blokad // Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. T. 112. № 8. S. 72-75.*
- 39.** Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Сравнительная эффективность внутрикостных и паравerteбральных блокад у пациентов с вертеброгенными кардиалгиями в сочетании с ишемической болезнью сердца. Технологии живых систем. 2009. Т. 6. № 1. С. 59-64.
- Sokov E.L., Kornilova L.E. Sravnitel'naya ehffektivnost' vnutrikostnyx i paravertebral'nyx blokad u pacientov s vertebrogennymi kardialgiyami v sochetanii s ishemichejskoj bolezn'yu serdca. Tekhnologii zhivyx sistem. 2009. T. 6. № 1. S. 59-64.*

## ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МРТ-ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ТОЛОСА-ХАНТА (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Б. Н. Бейн<sup>1</sup>, К. Б. Якушев<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Лечебно-диагностический центр «МИБС», г. Киров

**Бейн Борис Николаевич** – e-mail: beyn@rambler.ru

Дата поступления  
21.08.2018

На основании обзора литературы выделены недостаточно изученные аспекты синдрома Толосы–Ханта (СТХ), касающиеся соотношения транзиторных клинических симптомов заболевания и продолжительного многоэтапного течения гранулематозного воспаления твёрдой мозговой оболочки. Для контроля патоморфоза аутоиммунного воспаления представлены возможности нейровизуализации, выполняемой на высокопольном томографе, с ультратонкими срезами головного мозга и черепа и контрастированием изображения – для идентификации текущего состояния патологии периоста ретро- и интраорбитального пространства. На примере больной с СТХ в серии МРТ прослежена сравнительная динамика морфофункциональных нарушений на разных стадиях клинического течения заболевания. Обсуждается вопрос о том, что назначение кортикостероидов кроме регресса симптомов СТХ, вызывает остановку текущего гранулематозного воспаления в периосте на ранних стадиях, что препятствует хронизации пахименингита с рубцовым исходом.

**Ключевые слова:** синдром Толоса–Ханта, клиничко-МРТ сопоставление, выздоровление.

On the basis of the review of the literature, insufficiently studied aspects of the Tolosa-Hunt syndrome (CTH) have been identified that relate the ratio of transient clinical symptoms of the disease and the long-term multi-stage course of granulomatous inflammation of the dura mater. To control the pathomorphism of autoimmune inflammation, the possibilities of neuroimaging performed on a high-field tomograph, with ultrathin sections of the brain and skull, and contrasting images are presented to identify the current state of the pathology of the retro- and intraorbital spaces. On the example of a patient with CTH in the MRI series, the comparative dynamics of morpho-functional disorders at different stages of the clinical course of the disease was traced. It is discussed that the administration of corticosteroids, in addition to the regression of symptoms of CTH, causes the current granulomatous inflammation to stop in the early stages of the period, which prevents the chronicization of pachymeningitis with scarring.

**Key words:** syndrome Tolosa-Hunt, clinical and MRI comparison, recovery.

### Введение

Синдром Толоса–Ханта (СТХ) представляет местный коллагеноз головного мозга, связанный с ограниченным острым гранулематозным воспалением стенки кавернозного синуса, надкостницы верхней глазничной щели и задних отделов орбиты на одной стороне [1, 2]. Патоморфологические изменения периоста приводят к сдавлению компактно проходящих в стенках синуса и сонной артерии сосудов и черепных III, IV, VI и VI нервов, включая симпатическое каротидной сплетение, что определяет клиническую картину заболевания [3]. Для исключения симптоматических вариантов синдрома «болезненной офтальмоплегии», симулирующих СТХ, общим правилом является срочное назначение больших доз кортикостероидных препаратов, что вызывает в большинстве наблюдений быстрый регресс (обычно несколько дней) неврологических расстройств и достижение ремиссии [4–6]. Если клинический эффект вполне очевиден, то динамика патологических изменений в медио-базальных отделах черепа, по данным МРТ изучена недостаточно [7]. Это оставляет ряд неясностей в понимании патогенеза заболевания.

**Целью настоящей работы** является рассмотрение аспектов патологической перестройки у больных с СТХ синхронных клинических и МРТ-изменений при проведении кортикостероидной терапии.

### Материалы и методы исследования

Среди больных Кировской клиники неврологии, нейрохирургии за последние 10 лет находились 33 пациента с

клиническими симптомами боковой стенки кавернозного синуса и верхней глазничной щели. При дополнительном обследовании этих пациентов (нейровизуализация, лабораторная диагностика, осмотр нейроофтальмолога и отоневролога) было выделено девять наблюдений, отвечающих критериям синдрома Толоса–Ханта идиопатического генеза. В остальных 24 случаях удалось доказать другую очаговую нозологию, обусловившую сходные клинические проявления с СТХ – это новообразования, располагающиеся параселлярно или в верхней глазничной щели (аденомы гипофиза, менингиомы, гамартомы и другие) и сосудистые болезни (тромбоз кавернозного синуса, каротино-кавернозное соустье и мешотчатая аневризма интра- и экстракавернозной части сифона). Эти данные иллюстрируют значение тщательного обследования пациентов, сходных с проявлениями СТХ, для выбора адекватной терапии. Больные с болевой офтальмоплегией симптоматического генеза встречались чаще, чем больные с идиопатической формой СТХ, которая представляется как «болезнь исключения».

С целью уточнения нозологической природы СТХ всем пациентам проводилось МРТ-исследование, дополняемое при необходимости ангиографической процедурой [1, 8]. В последние годы возможность МРТ-диагностики СТХ расширилась за счёт использования высокопольного томографа с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла и продвинутой программой обследования мозга ультратонкими

срезами. Это обеспечило визуализацию гранулём на поверхности твёрдой мозговой оболочки, выстилающей кавернозный синус, верхнюю глазничную щель и вход в орбиту, как патогномичный фактор аутоиммунного поражения. Кроме этого, современные программы МРТ позволяли идентифицировать отёк тканей параселлярно и в глазничной щели, выявить набухание внутренних мышц глазного яблока и ретроорбитальной клетчатки, уточнить состояние зрительного нерва, контуры сифона внутренней сонной артерии и другие детали [9–11].

Выделение с помощью МРТ, а также при эндоскопической пункционной биопсии основной кости среди различных причин СТХ случаев аутоиммунного воспаления обуславливает у этих пациентов назначение терапии кортикостероидами, при которой наблюдается быстрый регресс клинических проявлений [12]. В то же время, по данным литературы, гранулематозный процесс предполагает хроническое течение, с частым переходом в фиброзную стадию и неполным восстановлением клинических нарушений [4, 12–14]. Налицо противоречие, требующее специального рассмотрения. Для иллюстрации вышесказанного приводим наше наблюдение.

### Наблюдение

Больная Т., 35 лет, служащая, обратилась в конце июня 2016 г. к офтальмологу по поводу боли в левом глазном яблоке, лёгкой отёчности век, покраснения левого «глаза». Заболела остро, на фоне полного здоровья. Через несколько дней присоединилось двоение в глазах. В анамнезе бытовой стресс.

Для уточнения диагноза проведена нейровизуализация головного мозга (рис. 1), выполненная на аппарате Brivo MR355 1.5T (GE). Наряду с рутинным протоколом сканирования с толщиной срезов 5 мм – T2 TSE tra, DWI tra, после внутривенного введения препаратов гадолиния выполнялась последовательность T1 3D FSPGR с толщиной среза 1,8 мм. При этом установлены патологические изменения,

ограниченные передними отделами пещеристого синуса. В связи с очаговым характером процесса рентгенолог не исключал «менингеому небольших размеров в стенке кавернозного синуса».

Ех *juvantibus* были назначены преднизолон в суточной дозе 10 таблеток (по 5 мг), глазные капли Корнергель и с целью обезболивания – Нимесулид по 100 мг/сутки, что быстро улучшило состояние с купированием местных симптомов. Таким образом, клинические данные (острое начало, клиника «болевого офтальмоплегии») и хороший эффект от назначенной пульс-терапии кортикостероидами свидетельствовали в пользу СТХ.

Пациентка принимала препараты в течение 10 дней, затем самостоятельно их отменила. В августе 2016 г. в течение двух дней возникло резкое ухудшение: возобновился отёк века и покраснение левого глаза, снижение зрения на левый глаз. Периодически возникали головные боли. При повторном осмотре офтальмолога отмечено «раздражение» тканей левой орбиты, инъекция и отёчность конъюнктивы, среды глаза прозрачны, на глазном дне диск левого зрительного нерва бледно-розовый, вены дна расширены, очаговой патологии нет. *Visus* справа = 1,0 и слева = 0,1 без коррекции. Заключение: орбитальный синдром, обострение после отмены кортикостероидов.

При осмотре терапевта патологии внутренних органов не обнаружено. Признаков системной патологии не выявлено. В анализе крови общее число лейкоцитов повышено до  $9,4 \times 10^9$ /л, за счёт абсолютного ( $6,9 \times 10^9$ /л) и относительного (73,5%) содержания сегментоядерных нейтрофилов, понижение до нижнего предела числа лимфоцитов. Анализ мочи без особенностей. Реакции на ВИЧ и сифилис – отрицательные.

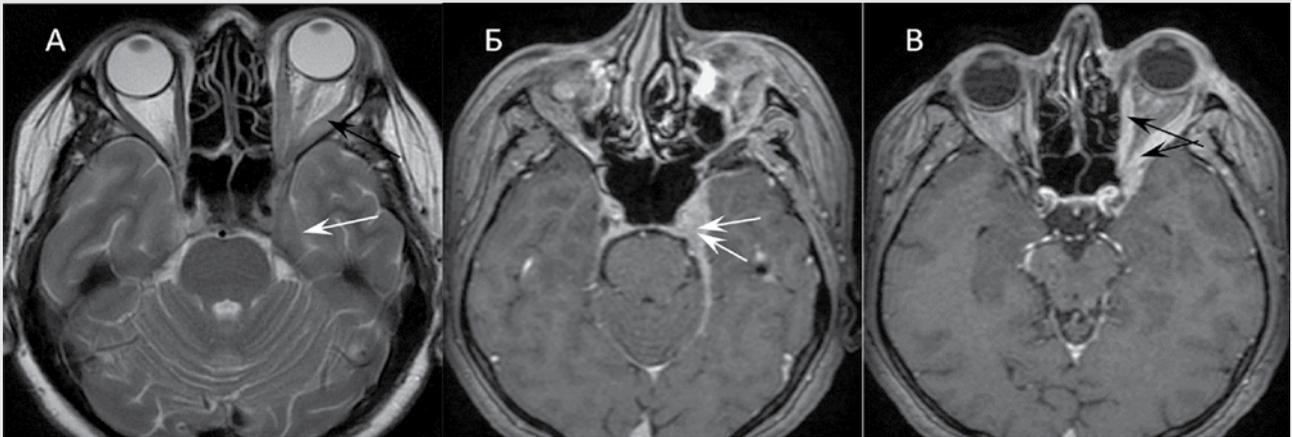
Невролог выявил у пациентки небольшое ограничение движений глазного яблока вверх и кнутри; двоение при взгляде прямо. Отмечено частичное опускание левого



### РИС. 1.

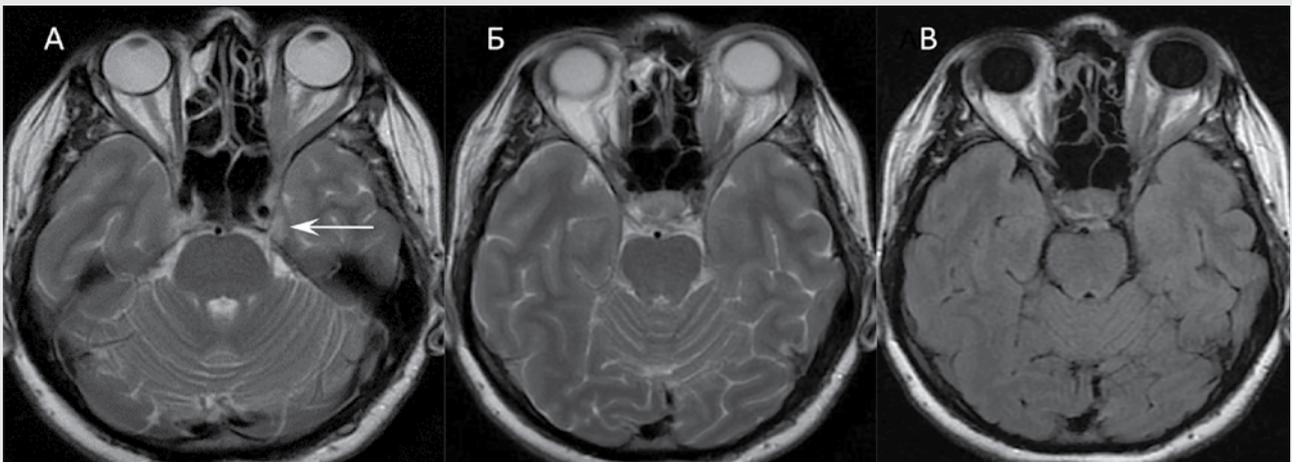
**МРТ в начальный период заболевания (от 23.06.2016).** На постконтрастных T1 3D FSPGR томограммах (Б, В) определяются узелковые изменения в области передних отделов кавернозного синуса слева шириной до 5 мм на протяжении 12 мм, интенсивно накапливающие контраст, распространяющиеся в верхнюю глазничную щель. На рутинных T2ВИ (А) данная патология видна менее очевидно, т. к. имелся изоинтенсивный сигнал по отношению к ткани мозга, и патология была пропущена на конвенциональной МРТ, выполненной за шесть дней до данного исследования.

**Примечание:** рентгенолог при трактовке очаговых изменений в параселлярной зоне слева выдвигал версию «опухоли головного мозга?» с необходимостью дальнейших исследований.



**РИС. 2.**

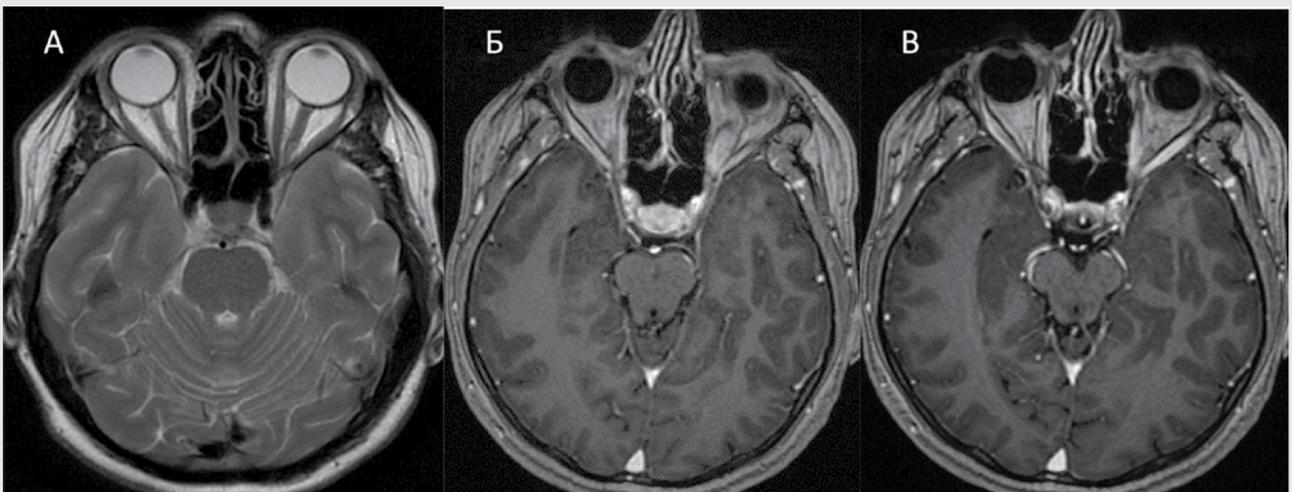
*МРТ при рецидиве заболевания после окончания курса ГКС (от 23.08.2016) – распространение процесса на задние отделы кавернозного синуса и орбиты.*



**РИС. 3.**

*МРТ при стихании обострения (от 23.09.2016). На T2ВИ (А, Б) и FLAIR (В) томограммах отмечается уменьшение утолщения задних отделов кавернозного синуса слева, уменьшение экзофтальма. Сохраняется утолщение и изменение сигнала от глазодвигательных мышц левой орбиты.*

*Примечание: при данном исследовании не применялись протоколы сканирования с высоким разрешением и в/венное контрастирование, поэтому оценить интенсивность накопления контраста и точные размеры измененных участков в цифрах (в сравнении с рис. 2) не представлялось возможным.*



**РИС. 4.**

*МРТ в отдаленный период, при отсутствии симптомов заболевания (от 13.03.2018). На T2ВИ (А) и после введение контрастного вещества T1 3D FSPGR (Б, В) не выявлено патологических изменений кавернозного синуса, орбит и мозговых оболочек.*

века, фотореакция зрачков сохранена. В связи с очаговой симптоматикой выставлен диагноз «синдром верхней глазничной щели слева».

Для дифференциации мозговой патологии назначена повторная нейровизуализация (рис. 2). При МРТ-исследовании выявлено распространение патоморфологических изменений на задние отделы кавернозного синуса, на верхнюю глазничную щель и ретробульбарное пространство. Имеется реакция прилежащих мозговых оболочек средней черепной ямки и намета мозжечка слева.

Рекомендовано возобновить приём Метипреда по 5 мг до 12 таблеток в сутки, Нимесулида по 100 мг/сутки и Неванак (глазные капли). В последующие дни у пациентки наметилось улучшение от проводимой кортикостероидной терапии: прошли головные боли, снизились признаки воспалительных изменений век и склеры левого глаза; уменьшился экзофтальм; восстановился объём движений глаз, минимизировалось двоение. При повторном исследовании остроты зрения:  $\text{visus}$  слева = 0,5, справа = 1,0.

На T2ВИ (А) и T1 3D FSPGR (Б, В) томограммах и после введения гадолинеума определяется левосторонний экзофтальм. Прямые мышцы левого глаза утолщены, с повышенным сигналом на T2ВИ, интенсивно накапливают контраст. Ретробульбарная клетчатка слева неравномерно уплотнена. Левый кавернозный синус на всем протяжении неравномерно утолщен (в задних отделах до 6 мм). Стенки полости Меккеля неравномерно утолщены (2–4 мм). Небольшое утолщение прилежащих мозговых оболочек средней черепной ямки и намета мозжечка. Отмечается выраженное накопление контраста в области патологических изменений.

Через месяц контрольная МРТ головного мозга (рис. 3) у больной при неполном сглаживании симптомов установила сокращение площади воспалительных изменений в интра- и ретробульбарном пространстве, уменьшение отёчности оболочек, заглазничной клетчатки и степени экзофтальма левого глаза. Таким образом, наблюдается параллелизм регресса клинических симптомов и патологических изменений на МРТ. Данные нейровизуализации в динамике позволили окончательно подтвердить идиопатический СТХ, исключив предположение рентгенолога (по МРТ от 23.06.2016) о возможной неоплазме.

Далее пациентка наблюдалась неврологом по месту жительства. Дозировка назначения кортикостероидов осторожно титровалась с понижением до конца 2016 года. Пролонгированная диспансеризация пациентки в течение двух лет показала стойкую ремиссию. Отмечено исчезновение всех неврологических и офтальмологических симптомов. Контрольная МРТ в 13.03.2018 (рис. 4) выявила полное отсутствие бывших ранее патоморфологических изменений, что исключило скрытый органический процесс в периосте.

Таким образом, у пациентки заболевание манифестировало с типичных признаков СТХ, которые были визуализированы по МРТ в виде утолщения и узелковой деформации контуров в области кавернозного синуса и верхушки пирамид, в верхней глазничной щели. Характерным были быстрый позитивный эффект от приёма метилпреднизолона, также и рецидив аутоиммунной реакции при резкой отмене стероидов. При возникшем обострении

патологические изменения распространились на задние отделы кавернозного синуса, с островковым вовлечением оболочек височной доли и намета мозжечка, а также на орбиту левого глаза, с утолщением глазных мышц и отёком ретробульбарной клетчатки.

Рецидивирующее течение воспалительного процесса у больной при отмене приёма глюкокортикоидов подтверждает аутоиммунный характер патологического процесса при синдроме Толоса–Ханта. Повторное назначение метипреда с постепенным снижением дозы привело к стойкой клинической ремиссии, ассоциированной с восстановлением нормальной структуры интра- и ретроорбитальной зоны поражения мозга (рис. 4).

### Обсуждение

Распознавание патологических изменений оболочек мозга при СТХ с помощью МРТ зависит от мощности томографа и связана с новыми программным обеспечением [9–11]. Установлено, что конвенциональная МРТ не всегда может выявить гранулематозное поражение кавернозного синуса при СТХ и применяется, в основном, для исключения других причин болезненной офтальмоплегии (аневризмы, каротидно-кавернозные фистулы, опухоли и т. д.) [9–10]. Использование внутривенного контрастирования и работа на высокопольных томографах с протоколами сканирования с высоким разрешением увеличивает чувствительность МРТ в выявлении изменений при СТХ [9, 11]. Применение последовательностей с выделением ультратонких срезов обеспечивает визуализацию небольших гранулём на поверхности твёрдой мозговой оболочки, выстилающей кавернозный синус, верхнюю глазничную щель и вход в орбиту. Это продемонстрировано на рисунках у больной Т.

В доступной нам литературе не встретилось публикаций с повторным использованием МРТ, отражающей различные стадии гранулематоза: дебют, обострение СТХ, регресс структурных изменений периоста при пролонгированном назначении кортикостероидных препаратов, вплоть до нормализации МРТ-картины на фоне стойкой ремиссии аутоиммунного процесса.

Однако, возможности МРТ-контроля гранулематозного воспаления оболочек имеют свои пределы. Лучше выявляются краевые изменения контуров периоста, тогда как рубцовые исходы гранулематоза могут протекать на микроскопическом уровне, а кальцинация микрогранулём из-за физических особенностей метода МРТ вообще дифференцируется плохо.

Пункционная эндоскопическая трансфеноидальная биопсия воспалённой твёрдой мозговой оболочки сохраняет своё значение, особенно у лиц с атипичным течением СТХ и при хроническом течении, для верификации других заболеваний, имитирующих СТХ [3, 12, 15, 16]. Для гранулематозного процесса установлен ряд фаз: инфильтрация моноцитами твёрдой мозговой оболочки и их созревание до макрофагов; трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки; слияние их между собой с формированием гигантских многоядерных клеток; размножение фибробластов [13]. Соответственно стадии процесса различают макрофагальную (фагоцитому), эпителиоидно-клеточную и гигантоклеточную последовательные трансформации. Переход гранулём из одной

стадии в другую происходит медленно – в течение месяцев или даже лет.

Исходом грануломатозного процесса как хронического воспаления является фиброзная трансформация гранулёмы в плотный узел с кальцинацией или грубый рубец [13–14]. В частности, Li J., et al. (2013) выделили особый «склеротический субтип» орбитального и ретроорбитального воспаления в биоптате больных с СТХ со значительным склерозом и гиалинозом, с преобладанием фибробластов. Хроническое воспаление периоста, установленное авторами статьи, нашло отражение и в неважных исходах у пациентов СТХ, несмотря на системную кортикостероидную терапию: у 75% пациентов отмечено лишь частичное улучшение или отсутствие такового.

Однако, у пациентов с СТХ значительно чаще имеет место высокая эффективность глюкокортикоидов, с быстрым регрессом симптоматики. В этих случаях представляется, что процесс воспаления оболочек ретро- и интраорбитального пространства блокировался глюкокортикоидами с восстановлением у больных аутоотолерантности иммунокомпетентных клеток. Это останавливало грануломатозное воспаление на ранней стадии – в фазе инфильтрации тканей моноцитами или трансформации их в эпителиоидные клетки [13]. В исходе происходило рассасывание клеточного инфильтрата и исчезновение патоморфологических изменений. Это прослеживалось в контрольных МРТ в приводимом наблюдении.

Высокая скорость регресса неврологической симптоматики при СТХ связана не только с купированием ограниченного гранулематоза, но и с рассасыванием отёка в зоне воспаления периоста. Тем самым устранялось сдавление кавернозного синуса, сифона внутренней сонной артерии, а также глазничной артерии и вены, налаживался адекватный венозный отток с улучшением гемодинамики и трофических процессов [1, 3, 12]. Вышесказанное находит подтверждение в параллельном регрессе патоморфологических изменений, как это представлено в МРТ-исследованиях (рис. 3, 4).

### Заключение

Новые технологии МРТ с использованием последовательностей с выделением на высокопольных компьютерах ультратонких срезов покровных тканей и с применением внутривенного контрастирования парамагнетиками обеспечивают визуализацию даже небольших гранул на поверхности твёрдой мозговой оболочки, выстилающей ретро- и интраорбитальную зоны черепа.

Порогом МРТ-распознавания краевых воспалительных разрастаний служат гранулёмы более 1 мм в диаметре, тогда как узелки микроскопического уровня в оболочках остаются вне зоны дифференциации МРТ-сигнала. Возможно, это создаёт группу с «идиопатическим СТХ» – с неведомой причиной заболевания и без видимой морфологической перестройки в головном мозге.

Значение МРТ-исследования повышается при динамическом использовании в процессе грануломатозного воспаления у больных СТХ – с объективизацией дебюта воспалительных явлений, утолщением пахименинга в перикавернозной зоне, верхней глазной щели и орбите, а также на этапе спонтанного или медикаментозно обусловленного регресса грануломатоза и репарации структуры

периоста. МРТ-контроль патоморфологической перестройки в твёрдой мозговой оболочке у больных с СТХ позволяет сузить показания к инвазивной процедуре – пункционной трансфеноидальной биопсии воспалённой оболочки в очаге поражения.

Быстрое купирование аутоиммунного воспаления массивными дозами глюкокортикоидов у больных с СТХ, очевидно, определяет завершение грануломатоза на ранних стадиях – моноцитарной или эпителиоидно-клеточной инфильтрации, с устранением отёка тканей и компрессии черепных нервов, артерий и вен, устранением стеноза кавернозного синуса и верхней глазничной вены. Повторные МРТ визуализируют обратное развитие воспалительной реакции и репарацию структур мозга, что подкрепляет достижение больными саногенеза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарёв В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск. 2010. С. 238-247.  
*Ponomarev V.V. Autoimmunnnye zabolevaniya v neurologii. Minsk. 2010. S. 238-247.*
2. Болезни нервной системы – руководство для врачей. Т. 1 / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. С. 549-550.  
*Bolezni nervnoj sistemy- rukovodstvo dlya vrachej. T. 1 / pod red. N.N. Yaxno. M.: Medicina, 2005. S. 549-550.*
3. Пономарёв В.В. Синдром Толоса-Ханта: неврологический хамелеон. Междунар. неврол. журн. 2007. № 6. С. 78-83.  
*Ponomarev V.V. Sindrom Tolosa-Xanta: neurologicheskij xameleon. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2007. № 6. S. 78-83.*
4. Bosch J., Ortega-Aznar A., Tintore V. et al. Hypertrophic pachymeningitis. A review of the histories of two cases and pathological relationship with Tolosa-Hunt syndrome and the orbital pseudotumor. *Rev. Neurol.* 2000. V. 31. № 10. P. 946-951.
5. Иванова-Смоленская И.А., Закутняя В.Н., Захарова М.Н., Краснов М.Ю. Случай синдрома Толосы-Ханта. Нервные болезни. 2013. № 1. С. 3-8.  
*Ivanova-Smolenskaya I.A., Zakutnyaya V.N., Zaxarova M.N., Krasnov M.Yu. Sluchaj sindroma Tolosa-Xanta. Nervnye bolezni. 2013. № 1. S. 3-8.*
6. Arshad A., Nabi S., Panhwar M. S., et al. Tolosa-Hunt syndrome: an arcane pathology of cavernous venous sinus. *BMI case Rep.* 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-2100646.
7. Haque T.L., Miki Y., Kashii S. et al. Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. *Eur. J. Radiol.* 2004. V. 5. № 3. P. 209-217.
8. Ozawa T., Minakawa T., Saito A. et al. VRA demonstration of «periarthritis in Tolosa-Hunt sendrom». *ActaNeurochir.* 2001. № 3. P. 309-312.
9. Akpınar C.K. et al. Tolosa-Hunt Syndrome – Cranial Neuroimaging Findings. *Arch Neuropsychiatry.* 2017. № 54. P. 251-254.
10. Kline L.B., Hoyt W.F. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001. № 71. P. 577-582.
11. Wani N.A. et al. Tolosa-Hunt syndrome Demonstration by CISS MRI. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017. № 12 (1). P. 106-109.
12. Li Y., Lip G., Chong V. et al. Idiopathic orbital inflammation syndrome with retroorbital involvement: a retrospective study of eight patients. *PLOS ONE.* 2013. V. 8. Issue 2. P. 1-6.
13. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1995.  
*Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaya anatomiya. M.: Medicina, 1995.*
14. Pemberton J.D., Fay A. Idiopathic sclerosing orbital inflammation: a review. *Ophthal. Plast Reconstr. Surg.* 2012. № 28. P. 79-83.
15. Гринберг М.С. Нейрохирургия /пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2010.  
*Grinberg M.S. Neiroxirurgiya /per. s angl. M.: MEDpress-inform, 2010.*
16. Степанян М.А., Черкаев В.А., Кадашева А.Б. Синдромы основания черепа при метастазах. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2013. № 8. С. 64-76.  
*Stepanyan M.A., Cherekaev V.A., Kadasheva A.B. Sindromy osnovaniya cherepa pri metastazah. Vestnik neurologii, psixiatrii i neiroxirurgii. 2013. № 8. S. 64-76.*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИФОКСИНА ПРИ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ

Е. А. Александрова<sup>1</sup>, А. В. Густов<sup>2</sup>, И. В. Бородачева<sup>1</sup>, Е. В. Паршина<sup>1</sup>, К. М. Беляков<sup>1</sup>, А. Г. Суслов<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Александрова Екатерина Александровна – e-mail: dalex1970@mail.ru*

Дата поступления  
06.08.2018

Вегетативно-сосудистая дистония (ВСД) вне зависимости от преобладающих проявлений существенно ухудшает качество жизни пациентов. В неврологической практике наблюдается тенденция к гиподиагностике тревожных расстройств, ассоциированных с вегетативной дистонией. Актуальной задачей неврологии является поиск транквилизаторов, имеющих сопоставимую с бензодиазепинами анксиолитическую активность, но не обладающих неблагоприятными побочными эффектами. К таким препаратам относится этифоксин. Эффективность этифоксина в отношении психических, соматических и когнитивных аспектов тревоги, ассоциированной с вегетативно-сосудистой дистонией, изучены недостаточно. **Цель исследования:** определение влияния этифоксина на психические, соматические и когнитивные аспекты тревоги при вегетативно-сосудистой дистонии. **Материалы и методы.** Исследовалось влияние этифоксина на динамику психических, соматических и когнитивных нарушений, ассоциированных с тревогой при ВСД. Этифоксин назначался в суточной дозе 150 мг на протяжении шести недель. **Результаты и выводы.** Выявлена высокая эффективность анксиолитика этифоксина в отношении различных психических и соматических нарушений, ассоциированных с тревогой при вегетативно-сосудистой дистонии. Он также положительно повлиял на астению, тремор и нейродинамические нарушения у больных. При этом препарат не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции и когнитивные функции, мышечный тонус. К этифоксину не формируются зависимость, толерантность и также не возникает синдром отмены, что обосновывает его использование в качестве корректора тревожных нарушений при вегетативно-сосудистой дистонии.

**Ключевые слова:** вегетативно-сосудистая дистония, этифоксин, тремор, тревожные расстройства.

Autonomic vascular dystonia, regardless of the prevailing manifestations, significantly impairs the quality of life of patients. In neurological practice, there is a tendency to hypodiagnosis of anxiety disorders associated with autonomic dystonia. An urgent task of neurology is the search for tranquilizers having anxiolytic activity comparable to benzodiazepines, but not having adverse side effects. These drugs include etifoxin. Efficacy of etifoxine in relation to mental, somatic and cognitive aspects of anxiety, associated with autonomic vascular dystonia. **Purpose of the study:** to determine the effect of etifoxine on the mental, somatic and cognitive aspects of anxiety in autonomic vascular dystonia. **Materials and methods.** The effect of etifoxine on the dynamics of mental, somatic and cognitive impairments associated with the autonomic vascular dystonia was studied. Etifoxine was prescribed in a daily dose of 150 mg for 6 weeks. **Results and conclusions.** The high efficacy of etifoxine in relation to various psychic and somatic disorders associated with anxiety in autonomic vascular dystonia has been revealed. He also positively influenced on asthenia, tremor and neurodynamic disorders. In this case, etifoxine does not have a negative effect on psychomotor functions and cognitive functions, muscle tone. To etifoxin not dependency, tolerance, and also, there is no withdrawal syndrome, which justifies its use as a corrector of anxiety disorders in autonomic vascular dystonia.

**Key words:** autonomic vascular dystonia, etifoxine, tremor, anxiety disorders.

### Введение

Вегето-сосудистой дистонией (ВСД), или синдромом вегетативной дистонии, называют психовегетативный синдром, ассоциированный с вегетативной дисфункцией. В патогенезе психовегетативных нарушений важную роль играют дисфункции лимбической системы, ретикулярной формации ствола мозга, гиперчувствительность центральных структур к вегетативной афферентации. Обычно вегетативно-сосудистая дистония является функциональным состоянием, не связанным с повреждением каких-либо органов и систем. Самыми основными системами, которые задействованы при развитии ВСД, являются нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая и пищеварительная. Проявления вегето-сосудистой дистонии могут быть различными, они обладают субъективной окрашенностью, однако вне зависимости от преобладающих проявлений существенно ухудшают качество жизни пациентов. Среди общих симптомов выделяются: повторяющиеся

головные боли, колебания артериального давления (гипер- и гипотензия), приступы слабости и головокружений, проблемы с запоминанием, вниманием, тревожность и эмоциональная неустойчивость, резкие смены настроения, приступы ипохондрии, обмороки, сосудистые коллапсы, потливость и бледность, боли в области сердца, нарушения ритма сердца, чувство кома в горле, давления за грудиной при глотании, одышка, приступы затруднения дыхания, боли в животе, подташнивание, шум в ушах, укачивание в транспорте, непереносимость духоты и жары, онемение конечностей, расстройства стула, неврозы, панические атаки, депрессии.

Выделяется несколько типов течения вегетативно-сосудистой дистонии, для каждого из которых характерно преобладание тех или иных симптомов: при респираторном типе течения преобладают жалобы со стороны органов дыхания с одышкой, кашлем и чувством нехватки воздуха; для церебрального типа характерны головные

боли, головокружение, нарушения мыслительных функций и сна; при гастроэнтерологическом типе возникают боли в животе, нарушения пищеварения с поносами или запорами, рвотой и тошнотой; при собственно вегетовисцеральном типе могут быть проблемы с потоотделением и терморегуляцией, бледность или покраснение кожи. При кардиальном типе наблюдается преобладание сердечно-сосудистых жалоб над всеми остальными. Важным является то, что вегетативная дисфункция развивается у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста.

В настоящее время в рутинной неврологической практике имеется тенденция к гиподиагностике тревожных расстройств, ассоциированных с вегетативной дистонией. Этому способствует более пристальное внимание пациентов и врачей к вегетативным проявлениям психовегетативного синдрома, которые зачастую расцениваются как проявления собственно заболевания, а не рассматриваются в рамках психовегетативных расстройств, вследствие чего больные не получают адекватной анксиолитической терапии, влияющей на патогенетические механизмы тревожных психовегетативных расстройств [1].

В соответствии с диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) облигатными симптомами тревоги являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром жизненно важных для пациента расстройств: сердечнососудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных [2].

Применение в клинической практике шкал и опросников позволяет выявить тревожные расстройства даже у тех больных, которые не предъявляют самостоятельных жалоб на психический дискомфорт. Для диагностики тревожных расстройств эффективна шкала тревоги Гамильтона, которая позволяет обнаружить не только собственно аффективные, но и психосоматические нарушения [3].

Ведущими средствами анксиолитической терапии являются препараты бензодиазепинового ряда (феназепам, алпразолам, лоразепам и др.). Это обусловлено способностью бензодиазепиновых анксиолитиков потенцировать действие ГАМК благодаря аллостерическому модулированию ГАМК-ионофорного комплекса. Препараты бензодиазепинового ряда имеют широкий спектр фармакологических эффектов, включающих анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и мягкий анальгетический [4]. Однако, для транквилизаторов бензодиазепинового ряда также характерны и неблагоприятные побочные эффекты, такие как чрезмерная седация, нарушение координации, внимания, мышечная слабость, поведенческое дезингибирование, нарушения когнитивных функций (КФ), привыкание и синдром отмены при длительном приеме, что ухудшает комплаенс при их назначении и ограничивает применение. Актуальной задачей неврологии является поиск транквилизаторов, имеющих сопоставимую с бензодиазепинами анксиолитическую активность, но не обладающих неблагоприятными побочными эффектами последних и пригодными для применения в широкой неврологической практике [5]. К таким препаратам относится этифоксин. Впервые данные об этифоксине как о потенциально психотропном соединении появились в

1970-е годы [6]. Сущность механизма лечебного эффекта этифоксина заключается во взаимодействии с b-субъединицей ГАМК A-рецептора, что даже в отсутствие ГАМК приводит к активации рецептора, а в присутствии же ГАМК – потенцирует ее эффекты [7]. Особенность фармакодинамики этифоксина заключается в аллостерической модификации конформации ГАМК A-рецепторного комплекса, вследствие которой увеличивается число сайтов связывания с эндо- и экзогенными лигандами, без влияния на аффинитет связывания с ними [8]. Этифоксин воздействует на рецепторы митохондрий, которые контролируют биосинтез нейростероидов в глиальных клетках, те же, в свою очередь, являются модуляторами ГАМКергической нейротрансмиссии [8]. Экспериментальные исследования показали, что одним из нейростероидов, опосредующих анксиолитическое действие этифоксина, является аллопрегнанолон. В качестве доказательства существования этого механизма в эксперименте использовались препараты, блокирующие синтез центральных стероидов – индометацин и финастерид. Их применение значительно ослабляло анксиолитическую активность этифоксина, в то время как прогестерон, повышающий продукцию нейростероидов в центральной нервной системе, потенцирует анксиолизис [10]. Эти два механизма усиления ГАМКергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе (нейростероидный и аллостерический) являются взаимодополняющими.

Благодаря принципиально иному механизму действия этифоксин лишен негативных побочных эффектов, свойственных бензодиазепиновым транквилизаторам. Он не влияет на психомоторные и когнитивные функции, у него отсутствуют седация и миорелаксация [11]. Благодаря благоприятному профилю переносимости этифоксин может назначаться как пожилым, так и активно работающим людям. Препарат назначают в суточной дозе 150–200 мг. Продолжительность среднего курса лечения составляет от двух недель до трех месяцев. Дозировка и продолжительность курса терапии определяются течением заболевания и динамикой клинического ответа [12]. Этифоксин не вызывает развития зависимости, толерантности и синдрома отмены. Противопоказаниями для назначения этифоксина являются индивидуальная гиперчувствительность, шоковое состояние, миастении, печеночная и почечная недостаточность.

Доказано, что этифоксин достоверно уменьшает выраженность тревожных расстройств, частоту панических пароксизмов и проявления кардиоваскулярной дисрегуляции [13].

При изучении эффективности этифоксина у больных с соматоформными и психосоматическими расстройствами было установлено, что помимо выраженного уменьшения ситуативной и личностной тревоги препарат достоверно улучшал настроение у пациентов с депрессивными проявлениями легкой степени тяжести [14].

До настоящего времени работ, посвященных применению этифоксина при вегетативно-сосудистой дистонии, нет.

**Цель исследования:** оценить влияние этифоксина на психические, соматические и когнитивные аспекты тревоги при вегетативно-сосудистой дистонии.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов с вегетативно-сосудистой дистонией в возрасте от 23 до 37 лет (средний возраст составил  $31,75 \pm 5,0$  лет). Работа носила

характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 18 до 40 лет с клиническим диагнозом «вегетативно-сосудистая дистония», сопровождавшимся тревожным расстройством (ТР), с уровнем тревоги не менее 17 баллов по шкале Гамильтона. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за три месяца до включения в исследование пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты. Этифоксин назначался в суточной дозе 150 мг, разделенной на три приема в течение шести недель. Уровень тревоги оценивался по шкале Гамильтона, степень выраженности нейродинамических нарушений исследовалась в пробе Шульте. Уровень дневной сонливости оценивался по Шкале сонливости (Epworth). Критериями исключения были: декомпенсированная соматическая патология, онкологические заболевания. Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) – это клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожного расстройства пациента, состоящая из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов – тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные симптомы, поведение при осмотре.

В шкале тревоги Гамильтона каждый показатель оценивался по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелый). Заполнение HAM-A происходило в процессе полуструктурированного интервью с больным, во время которого шел сбор анамнеза и одновременно проводилось наблюдение за поведением и другими невербальными проявлениями исследуемых психоэмоциональных нарушений. Самим пациентам шкала не предъявлялась, прямые вопросы не задавались. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, проводилось сложение баллов по всем пунктам. Кроме того, отдельно оценивались первые шесть пунктов шкалы – как проявления тревоги в психической сфере, а остальные восемь – как проявления тревоги в соматической сфере.

Критерием эффективности терапии считалось более чем 50% снижение суммарного балла по сравнению с начальным [15].

Состояние внимания пациентов оценивалось в пробе Шульте. Врач отмечал время, потраченное на каждую таблицу, и количество ошибок. В норме на одну таблицу затрачивается не более 45 секунд [16].

Шкала сонливости (Epworth) позволяла уточнить дневную сонливость больного в разных жизненных ситуациях – при чтении; просмотре телевизионных программ; в условиях, не требующих активности; при нахождении в транспорте в качестве пассажира при езде менее одного часа; во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности); в транспорте при разговоре с кем-нибудь; после приема пищи (без алкоголя); в условиях автомобильной пробки. В случаях если исследуемый не оказывался в описанных выше условиях, то необходимо было дать предположительный ответ. Каждому вопросу нужно дать ответ, оценив сонливость по следующей системе: 0 баллов –

нет сонливости, 1 балл – слабая сонливость, 2 балла – средняя сонливость, 3 балла – сильная сонливость. Результаты оценивались следующим образом: более 5 баллов – выраженная дневная сонливость, при которой следует обратить внимание на качество или продолжительность сна. Если число баллов более 10, то, возможно, у пациента имелась повышенная потребность во сне [17].

Для оценки влияния этифоксина на соматические проявления тревоги при ВСД исследовался также постуральный тремор конечностей и головы до начала терапии этифоксином и к концу 6-й недели терапии. Определялись средние значения суммарной мощности постурального тремора рук, ног и головы акселерометрическим методом с использованием комплекса «Механонейромиограф». В качестве нормы использовались акселерометрические характеристики 115 здоровых добровольцев [18].

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя две, четыре и шесть недель терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних для двух групп с применением критерия Вилкоксона и критерия Стьюдента. Различие считалось статистически достоверным при  $p < 0,05$  [19].

### Результаты и их обсуждение

До начала терапии этифоксином у всех больных отмечался общий высокий уровень ТР: средний балл по HAM-A составил  $30,9 \pm 2,4$  балла. К концу 6-й недели терапии у 29 пациентов из 30 отмечалась нормализация уровня тревоги: средний балл –  $10,8 \pm 2,1$  ( $p = 0,0001$ ).

Ярко выраженный положительный эффект терапии этифоксином (Стрезам®) был получен в отношении психических проявлений тревоги по пунктам 1–6 шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A).

До начала терапии часть пациентов демонстрировали излишнюю озабоченность и связанные с этим нарушения трудоспособности и возможности ведения домашнего хозяйства. Больных беспокоили необоснованные страхи за жизнь и здоровье близких, «плохие предчувствия». В наиболее тяжелых случаях психоэмоциональных нарушений пациенты могли многократно звонить родственникам на работу, проявляли эмоциональные реакции, вплоть до панических атак, при задержке близких на работе или в магазине, при невозможности связаться с родственниками по причинам технического характера, чтобы убедиться в благополучии родственников, могли приехать к ним на работу или домой, в том числе в ночное и ранние утренние часы, пытались контролировать жизнь своих близких, что нарушало качество жизни и трудовую активность не только самих пациентов, но и их родных. До начала лечения типичны были высокая раздражительность пациентов, тревожность и постоянное беспокойство при общении с врачом.

В ходе терапии у большинства больных значительно уменьшились тревожность и озабоченность, перестали беспокоить «плохие предчувствия». Значительная положительная динамика отмечалась уже к концу 2-й недели от начала терапии этифоксином (с  $2,35 \pm 0,11$  до  $2,05 \pm 0,05$  балла,  $p = 0,013$ ). К концу 6-й недели «тревожное настроение»

значительно редуцировалось (с  $2,35 \pm 0,11$  до  $0,55 \pm 0,14$  балла,  $p=0,00027$ ). Тревожное настроение удалось купировать у половины пациентов.

Показатель «внутренняя напряженность» снизился более чем в 3,5 раза с  $2,65 \pm 0,11$  до  $0,7 \pm 0,1$  балла ( $p=0,0001$ ); немотивированные страхи значительно уменьшились у всех пациентов (снижение показателя с  $1,6 \pm 0,11$  до  $0,55 \pm 0,14$  балла;  $p=0,00014$ ). Важно отметить, что достоверное уменьшение внутренней напряженности и страхов выявлялось уже к концу 2-й недели от момента начала терапии этифоксином, то есть купировать тягостные для больных переживания удалось достаточно быстро. Страхи и внутренняя напряженность к концу терапии этифоксином полностью исчезли у 9 пациентов из 30. У пациентов появилась возможность управления своими страхами.

Депрессивное настроение у больных с вегетативно-сосудистой дистонией проявлялось в виде снижения настроения, ангедонии, потери интереса к жизни. Отмечались ранние пробуждения, подавленность. Характерным являлось суточное колебание настроения с угнетенным состоянием в вечерние часы, что является типичным для депрессивных расстройств. Спустя шесть недель от начала терапии степень выраженности показателя «депрессивные нарушения» уменьшилась с  $1,75 \pm 0,14$  до  $0,5 \pm 0,05$  балла ( $p=0,0001$ ). Отмечались улучшение настроения, исчезновение подавленности, восстановился утренний сон, исчезли суточные колебания настроения. Степень выраженности инсомнии уменьшилась с  $2,15 \pm 0,1$  до  $1,1 \pm 0,07$  балла ( $p=0,0001$ ). Нормализацию структуры и качества сна к концу 4-й недели от начала лечения отмечали 30% больных (9 человек), у пациентов появились чувство удовлетворенности сном.

Также был обнаружен положительный эффект в отношении ассоциированных с тревогой когнитивных расстройств (подпункт «когнитивные нарушения»). После окончания курса терапии пациенты отмечали повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания – средний балл повысился с  $1,35 \pm 0,11$  до  $0,35 \pm 0,05$  ( $p=0,0007$ ).

Оценка динамики соматических проявлений тревоги также показала положительный эффект этифоксина (подпункты 7–14 НАМ-А).

«Мышечные симптомы» до начала терапии этифоксином проявлялись неопределенными болевыми ощущениями, которые сопровождалась «подергиваниями» мышц, а также мышечно-тоническими проявлениями. Основными сенсорными проявлениями тревоги были «затуманенность» зрения, сенестопатии, «приливы».

Выраженность соматических мышечных нарушений к концу 4-й недели уменьшилась на 20% – с  $2,25 \pm 0,09$  до  $1,75 \pm 0,09$  ( $z=0,00175$ ), а к концу 6-й недели терапии «мышечные» симптомы тревоги снизились в 2,5 раза – с  $2,47 \pm 0,09$  до  $1,1 \pm 0,05$  балла ( $p=0,0001$ ). Характер изменений сенсорных проявлений тревоги в процессе терапии этифоксином был сходен с динамикой мышечных соматических расстройств. К концу 4-й недели лечения сенсорные нарушения уменьшились на 27% – с  $2,35 \pm 0,1$  до  $1,65 \pm 0,11$  балла ( $p=0,0008$ ), а к концу 6-й недели их интенсивность снизилась в 2,5 раза – с  $2,35 \pm 0,1$  до  $0,9 \pm 0,1$  балла ( $p=0,00004$ ). Сенсорные и соматические мышечные нарушения были полностью купированы у пяти пациентов.

Полученные данные согласуются с выявленным ранее положительным эффектом этифоксина в отношении сенсорных нарушений, а именно в отношении болевых синдромов при лечении хронической боли.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы до начала терапии проявлялись на начальном этапе визита в виде тахикардии, сердцебиений. Пациенты жаловались на ощущение «перебоев» в работе сердца, чувство «пульсации сосудов». Значительное (на 40%) уменьшение сердечно-сосудистых нарушений обнаруживалось к концу 4-й недели лечения ( $2,2 \pm 0,11$  до  $1,3 \pm 0,1$  балла;  $p=0,0001$ ). По окончании терапии сердечно-сосудистые расстройства снизились более чем в 2 раза – с  $2,2 \pm 0,11$  до  $0,9 \pm 0,1$  балла ( $p=0,00005$ ). Больные отмечали уменьшение частоты сердцебиений и неприятных ощущений в грудной клетке. Уменьшилась частота и выраженность приступов одышки и «нехватки воздуха», реже отмечалась лабильность пульса и артериального давления. Полностью сердечно-сосудистые нарушения исчезли у четырех пациентов.

Важным для пациентов было повышение качества жизни больных: снижение зависимости от окружающих, исчезновение страха перед возможным развитием приступов сердцебиения.

До начала терапии ведущими дыхательными расстройствами являлись жалобы на сдавление или сжатие в груди, ощущение удушья, одышку, затрудненный вдох, чувство неудовлетворенности вдохом, многократные «позевывания». Симптомы носили ярко выраженную эмоциональную окраску, в крайнем своем выражении доходили до уровня панических атак, нарушали засыпание. Спустя две недели от начала лечения у пациентов исчезли ассоциированные с дыхательными расстройствами панические атаки и восстановилось засыпание. По окончании курса терапии этифоксином, спустя шесть недель, выраженность дыхательных нарушений уменьшилась в 2 раза с  $1,65 \pm 0,15$  до  $0,83 \pm 0,11$  балла ( $p=0,00078$ ). Наиболее важным для пациентов было исчезновение чувства неудовлетворенности вдохом и чувства нехватки воздуха. Купировать полностью дыхательные соматоформные расстройства удалось у пяти пациентов. Данные, полученные при лечении дыхательных нарушений, ассоциированных с ВСД, согласуются с предшествующими наблюдениями в кардиологической практике. Тогда было выявлено уменьшение частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления, а также приступов одышки и «нехватки воздуха» при приеме.

Обнаруженные положительные эффекты терапии этифоксина на сердечно-сосудистые и дыхательные расстройства, ассоциированные с тревогой, у больных с ВСД могут быть связаны с положительным вегетотропным эффектом препарата, обусловленным уникальным механизмом лечебного эффекта этифоксина – возможностью активации ГАМК А-рецептора даже в отсутствие ГАМК и потенцирования эффекта ГАМК в ее присутствии.

Желудочно-кишечные нарушения как проявления соматоформных расстройств у больных с ВСД проявлялись дисфагией, метеоризмом, неопределенными болями в животе, жжением и дискомфортом в животе, а также тошнотой и рвотой при психоэмоциональном напряжении и стрессе, нерегулярностью стула, потерей массы без органических причин. К окончанию 4-й недели лечения желудочно-

кишечные расстройства уменьшились на 25% – с  $1,7 \pm 0,16$  до  $1,05 \pm 0,05$  баллов ( $p=0,04$ ), а концу 6-й недели терапии этифоксином снизились более чем в 2 раза – с  $1,7 \pm 0,16$  до  $1,05 \pm 0,05$  балла ( $p=0,002$ ). Наблюдалось повышение аппетита и нормализация стула. Пациенты отмечали уменьшение дискомфорта при глотании и прохождении пищевого комка по пищеводу, уменьшение числа эпизодов вздутия живота. Важным было исчезновение тошноты и рвоты при психоэмоциональном напряжении. Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями эффективности этифоксина в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Достоверно установлено, что он ослабляет усиленную моторику ЖКТ и ощущение дискомфорта в животе, что связано с его положительным влиянием на ГАМКергические структуры и нормализацией нарушенной парасимпатической иннервации ЖКТ.

У больных с ВСД выявлялся целый спектр урогенитальных расстройств, ассоциированных с тревогой. Они были представлены различными симптомами, не связанными с воспалительными заболеваниями мочевого пузыря, почек и половых органов. Пациенты предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание, частые позывы, снижение полового влечения, нарушение эректильной функции, альгодисменорею, предменструальный синдром. После лечения этифоксином, к концу курса отмечались нормализация функции мочеиспускания, уменьшение тяжести предменструального синдрома, уменьшение альгоменореи. Уже к окончанию 4-й недели терапии показатель «урогенитальные расстройства» снизился почти на 35% – с  $1,8 \pm 0,13$  до  $1,15 \pm 0,13$  балла ( $p=0,003$ ), а к концу 6-й недели он уменьшился в 2,5 раза – с  $1,8 \pm 0,13$  до  $0,8 \pm 0,15$  балла ( $p=0,0007$ ). Полностью соматоформные урогенитальные расстройства исчезли у шести пациентов с ВСД. Особенностью именно этифоксина является эффективность в отношении урогенитальных нарушений при тревожных расстройствах по сравнению с другими классами транквилизаторов.

Собственно вегетативные нарушения у пациентов с ВСД до начала терапии проявлялись сухостью во рту, покраснением или побледнением кожных покровов, чувством ознобления, «гусиной кожей», повышенной потливостью или излишней сухостью кожных покровов. Пациенты жаловались на вегетативные пароксизмы в виде «приливов», липотимические состояния, метеозависимость. В результате лечения этифоксином пациенты отмечали исчезновение чувства «ознобления», частоты и тяжести вегетативных пароксизмов, «приливов». К концу 6-й недели терапии выраженность вегетативных расстройств уменьшилась более чем в 2 раза – с  $2,56 \pm 0,11$  до  $1,05 \pm 0,05$  балла ( $p=0,00001$ ). Ранее положительное влияние этифоксина на проявления вегетативной дисфункции было продемонстрировано исследованиями О.Г. Морозовой и И.В. Киреева (2007), Н.А. Маруты, Е.Е. Семикиной (2008). Вегетостабилизирующий эффект этифоксина связан со снижением избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы и патогенетически связанной с ней повышенной тревожностью, что подтверждалось проведенными результатами электроэнцефалографического исследования [20].

Также после курса лечения этифоксином у больных ВСД нормализовалось поведение во время обследования,

беспокойство, суетливость, раздражительность практически отсутствовали. Средний балл по подпункту «поведение во время обследования» уменьшился с  $2,2 \pm 0,09$  до  $0,8 \pm 0,09$  балла ( $p=0,0001$ ).

Исследование динамики постурального тремора в процессе терапии этифоксином показало его положительный эффект в отношении дрожательного гиперкинеза. До начала терапии этифоксином при исследовании суммарной мощности всех видов тремора в верхних конечностях статистически значимое отличие от нормы было выявлено в мощности постурального тремора рук  $133,5 \pm 15,5$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $59,0 \pm 2,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,0018$ ). Также было обнаружено статистически достоверное повышение мощности постурального тремора ног –  $296 \pm 44,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> (норма  $89,3 \pm 6,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,011$ ). Мощность постурального тремора головы тип «да»  $121,3 \pm 59,1$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup> также превышало значения нормы (норма  $20,6 \pm 1,7$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,044$ ).

К концу 6-й недели терапии этифоксином отмечалась приближение мощностных характеристик тремора к норме: мощность постурального тремора рук уменьшилась с  $133,5 \pm 15,5$  до  $70,5 \pm 2,8$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>, ( $p=0,003$ ), мощность постурального тремора ног снизилась с  $296 \pm 44,8$  до  $99,7 \pm 8,3$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>, ( $p=0,039$ ), а мощность постурального тремора головы уменьшилась до  $31,9 \pm 1,9$  [см/с<sup>2</sup>]<sup>2</sup>,  $p=0,047$ . При вегетативной дистонии возникает дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами, и повышается активность периферических бета-адренорецепторов и, как следствие этого, повышается синхронизация моторных единиц на уровне моторных петель периферических рефлексов, кроме того, имеет место «уход» периферических рефлекторных механизмов из-под центральных, надсегментарных механизмов контроля, поскольку в генерации дрожания участвуют, кроме импульсации кортикоспинального тракта, также и другие структуры – осциллирующие нейронные сети таламуса, оливоцереbellярного комплекса. Положительное влияние этифоксина на усиленный физиологический тремор может быть связано с позитивным влиянием на активность симпатoadреналовой системы и восстановление центрального контроля над сегментарными двигательными механизмами [21].

В результате проведенного исследования было выявлено, что в отличие от психических проявлений тревоги эффективность этифоксина на соматические проявления тревоги развилась отсроченно – спустя 4–6 недель от момента начала лечения, что обосновывает назначение длительного курса терапии.

Эффективность этифоксина на дневную сонливость оценивалась до начала лечения, спустя две, четыре и шесть недель приема. Основными жалобами до начала терапии были: сонливость после приема пищи и при просмотре телепрограмм. Работающие пациенты с ВСД жаловались на избыточную сонливость при поездках в транспорте и во время совещаний. Хотя пациенты и обращали внимание на затруднение засыпания, частые или ранние пробуждения, неудовлетворенность качеством сна, более существенной проблемой для трудоспособности и социальной активности для больных была повышенная дневная сонливость. Хотя в течение 1-й недели терапии у нескольких пациентов (шесть больных) отмечалась склонность к повышению дневной сонливости, уже к концу 4-й недели дневная сонливость

значительно снизилась, а к окончанию курса терапии этифоксином достоверно уменьшилась – с  $15,15 \pm 0,47$  до  $5,8 \pm 0,4$  балла ( $p=0,0001$ ). У восьми больных ВСД дневная сонливость практически исчезла.

Нарушения сна являются серьезной проблемой медицины. Самыми частыми нарушениями сна, ассоциирующимися с тревогой, являются нарушение засыпания и частые пробуждения. Для тревожно-депрессивных расстройств также характерна и дневная сонливость; она оказывает существенное влияние на качество жизни, когнитивные функции, является фактором, повышающим риск развития депрессии, а также влияет на здоровье и безопасность. Дневная сонливость встречается в популяции у 20% взрослых. Положительное влияние этифоксина на дневную сонливость может быть обусловлено положительным вегетотропным эффектом препарата.

После окончания курса терапии этифоксином у пациентов значительно уменьшился астенический синдром. Средний балл, по данным MFI 20, до начала лечения составлял  $58,96 \pm 6,36$ . К моменту окончания курса терапии этифоксином средний балл снизился до  $28,75 \pm 1,59$  ( $p=0,0001$ ). Этифоксин при ВСД продемонстрировал положительное влияние на нейродинамические функции по результатам выполнения пробы Шульте. Скорость выполнения пробы Шульте снизилась с  $52,54 \pm 1,16$  до  $40,05 \pm 1,02$  с ( $p=0,0001$ ), что доказывало положительное влияние препарата на нейродинамическую составляющую когнитивных функций.

Полученные положительные эффекты этифоксина в отношении различных проявлений тревоги при ВСД могут быть связаны с нейропротективным эффектом Стрезамы, что ранее было показано в эксперименте. Этифоксин способствует ускорению регенерации аксонов ниже участка поражения, стимулирует нейрональный рост. При применении этифоксина выявлялось значительное снижение числа макрофагов в пораженных нервных окончаниях. Было показано, что этифоксин ускорял регенерацию нервных волокон, восстанавливал их функционирование, улучшал моторную координацию и сенсорные функции.

Определялся и нейропротективный эффект этифоксина в отношении центрального миелина, что связывалось с положительным влиянием на митохондриальный транслокационный протеин TP50.

Положительные эффекты этифоксина в отношении тревоги при ВСД могут быть связаны с уникальным механизмом действия препарата – аллостерическим модифицированием конформации ГАМК А-рецепторного комплекса и воздействием на митохондриальные рецепторы, контролирующие биосинтез нейростероидов в глиальных клетках, которые, в свою очередь, являются модуляторами ГАМКергической нейротрансмиссии.

В ходе проведенного нами исследования выявлена хорошая переносимость этифоксина с отсутствием повышенной сонливости, нарушений координации, седативного, миорелаксирующего эффектов, ограничивающих применение классических транквилизаторов. Все пациенты завершили исследование.

### Заключение

Результаты исследования показывают высокую эффективность анксиолитика этифоксина в отношении различных психических и соматических нарушений, ассоцииро-

ванных с тревогой при ВСД. Он также положительно влияет на астению, тремор и нейродинамические нарушения у данной категории больных. При этом препарат не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции, когнитивные функции и мышечный тонус. К этифоксину формируются зависимость, толерантность, а также не возникает синдром отмены, что обосновывает его использование в качестве корректора тревожных нарушений при ВСД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. В.Л. Голубева. М.: МИА, 2010. 642 с.  
*Vegetativnye rasstrojstva. Klinika, diagnostika, lechenie. / pod red. V.L. Golubeva. M.: MIA, 2010. 642 s.*
2. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007. № 146 (5). P. 317-25.
3. Думай С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии. *Фарматека.* 2012. № 7. С. 27-34.  
*Dumaj S.N., Lisichenko O.V., Luk'yanova G.V. Psixovegetativnye, astenicheskie i kognitivnye narusheniya pri displazii soedinitel'noj tkani: vybor optimal'noj terapii. Farmateka. 2012. № 7. S. 27-34.*
4. Смулевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: МедиаСфера. 2005. 88 с.  
*Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. Klinicheskie ehffekty benzodiazepinovykh trankvilizatorov v psixiatrii i obshhej medicine. M.: MediaSfera. 2005. 88 s.*
5. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012. № 16 (2). P. 77-84.
6. Линский И.В., Минко А.И., Самойлова Е.с., Минко А.А. Опыт применения этифоксина у больных с алкогольной зависимостью. *Здоровая Украина.* 2008. № 10. С. 74-75.  
*Linskij I.V., Minko A.I., Samojlova E.S., Minko A.A. Opyt primeneniya etifoksina u bol'nyx s alkogol'noj zavisimost'yu. Zdorovaya Ukraina. 2008. № 10. S. 74-75.*
7. Hamon A., Morel A., Hue B. et al. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA(A) receptors are mediated by the beta subunit. *Neuropharmacology.* 2003. № 45 (3). P. 293-303.
8. Taylor J.M., Allen A.M., Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond).* 2014. № 127 (10). P. 603-13.
9. Ugale R.R., Sharma A.N., Kokare D.M. et al. Neurosteroidal lopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res.* 2007. № 1184ю. P. 193-201.
10. Servant D., Graziani P.L., Moysse D. et al. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale.* 1998. № 24. P. 569 -74.
11. Kruse H.J., Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by etifoxine, a non-benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschung.* 1986. № 36(9). P. 1320-2.
12. Палий И.Г., Резниченко И.Г., Севак Н.М. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии. *Новости медицины и фармации.* 2007. № 6. С. 63-68.  
*Palij I.G., Reznichenko I.G., Sevak N.M. Psixosomaticheskie rasstrojstva v gastroehnterologicheskoy praktike: osobennosti klinicheskogo techeniya i medikamentoznoj terapii. Novosti mediciny i farmacii. 2007. № 6. S. 63-68.*
13. Андрищенко А.В., Бескова Д.А., Романов Д.В. Психофармакотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезамы и Атаракса). *Психические расстройства в общей медицине.* 2010. № 1. С. 33-36.  
*Andryushhenko A.V., Beskova D.A., Romanov D.V. Psixofarmakoterapiya generalizovannoj trevogi (opyt primeneniya Strezama i Ataraksa). Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2010. № 1. S. 33-36.*
14. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Применение анксиолитической терапии в лечении соматоформной вегетативной дисфункции. *Новости медицины и фармации.* 2008. № 5. С. 14-25.  
*Maruta N.A., Semikina E.E. Primenenie anksioliticheskoy terapii v lechenii somatofornnoj vegetativnoj disfunkcii. Novosti mediciny i farmacii. 2008. № 5. S. 14-25.*
15. Приходько В.Ю., Масленникова Н.А., Редько Л.А. Коррекция психосоматических расстройств в практике терапевта. *Новости медицины и фармации.* 2008. № 4. С. 13-19.

Prixod'ko V.Yu., Maslennikova N.A., Red'ko L.A. *Korrekcija psixosomaticheskix rasstrojstv v praktike terapevta. Novosti mediciny i farmacii. 2008. № 4. S. 13-19.*

16. Густов А.В., Антипенко Е.А. Когнитивные расстройства в неврологии. Методы диагностики, пути коррекции. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. 190 с.

Gustov A.V., Antipenko E.A. *Kognitivnye rasstrojstva v nevrologii. Metody diagnostiki, puti korrekcii. N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii, 2013. 190 s.*

17. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения. Диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 320 с.

Zaxarov V.V., Voznesenskaya T.G. *Nervno-psichicheskie narusheniya. Diagnosticheskie testy. M.: MEDpress-inform, 2014. 320 s.*

18. Тиманин Е.М., Густов А.В., Александрова Е.А., Устимкина М.А. Виброакустические методы и аппаратно-программный комплекс для неврологической диагностики // Фундаментальные науки в медицине: биофизические медицинские технологии: монография. В 2 т.: Т. 2 / под ред. А.И. Григорьева, Ю.А. Владимировича. М.: МАКС Пресс, 2015. 215 с.

Timanin E.M., Gustov A.V., Aleksandrova E.A., Ustimkina M.A. *Vibroakusticheskiye metody i apparatno-programmnyy kompleks dlya nevrologicheskoy diagnostiki // Fundamental'nyye nauki v medicine: Biofizicheskiye medicinskiye tehnologii: monografiya. V 2 tt.: T. 2 / pod red. A.I. Grigor'yeva, Yu.A. Vladimirova. M.: MAKS Press, 2015. 215 s.*

19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

Rebrova O.Yu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyx. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. M.: MediaSfera, 2002.*

20. Морозова О.Г., Киреев И.В. Коррекция вегетативных и тревожных нарушений в практике врача-интерниста. Психиатрия и неврология. 2007. 215 с.

Morozova O.G., Kireev I.V. *Korrekcija vegetativnyx i trevozhnyx narushenij v praktike vracha-internista. Psixiatriya i nevrologiya. 2007. 215 s.*

21. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011. 354 с.

Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Drozhatel'nye giperkinezy. M.: Atmosfera, 2011. 354 s.*



УДК: 616.891-06-085

Код специальности ВАК: 14.01.11

## К ВОПРОСУ О НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

И. А. Назмеев, М. В. Шпагин, М. В. Колесников,  
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Н. Новгород

Назмеев Илья Айратович – e-mail: nazmееv\_ilya@mail.ru

Дата поступления  
08.08.2018

**Цель исследования:** изучение эффективности применения препарата «Семакс» в терапии посттравматических когнитивных расстройств. **Материалы и методы.** В сформированных группах использовали две терапевтические схемы длительностью 14 дней: одна группа получала ноотропный препарат пирацетам, у другой группы применялся синтетический аналог АКТГ «Семакс», при этом в обеих группах проводилась унифицированная консервативная терапия с применением сосудистых препаратов (винпоцетин), витамины группы В и, при необходимости, препаратов бетажистина дигидрохлорида, метоклопрамида гидрохлорида. **Результаты.** Динамика изменений когнитивных функций, оцениваемая с помощью шкалы MMSE, наблюдалась в основной группе с 6–7-х суток и достоверно отличалась по приросту среднего балла на 2–3 единицы от аналогичных результатов в группе сравнения. На 7-е сутки в основной группе регистрировалась положительная динамика индекса функционального восстановления Бартела в виде прироста на 4 балла, тогда как в группе сравнения прирост оценивался в 2 балла. Отмечалось улучшение умственной работоспособности и концентрации внимания, что отразилось в уменьшении среднего времени при выполнении пробы Шульце ( $p < 0,05$ ). При проведении теста на запоминание 10 слов выявлена положительная тенденция, проявившаяся в увеличении среднего количества воспроизводимых слов в основной группе лечения более чем в 1,4 раза. **Заключение.** Полученные данные подтверждают успешность применения препарата Семакса при лечении когнитивных нарушений, возникших вследствие перенесенной черепно-мозговой травмы.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, посткомозионный синдром, Семакс.

**Purpose of the study** was to study the effectiveness of Semax in the treatment of posttraumatic cognitive disorders. **Materials and methods.** Two therapeutic regimens lasting 14 days were used in the formed groups: one group received a nootropic preparation of piracetam; another group used a synthetic analogue of ACTH Semax, while in both groups a unified conservative therapy with vascular drugs (vinpocetine), vitamins of group B and, if necessary, preparations of betagistin dihydrochloride, metoclopramide hydrochloride. **Results.** The dynamics of changes in cognitive functions, estimated using the MMSE scale, was observed in the main group from 6–7 days and significantly differed by an increase in the average score by 2–3 units from similar results in the comparison group. On the 7<sup>th</sup> day in the main group, the positive dynamics of the Barthel's functional recovery index was recorded in the form of an increase of 4 points, whereas in the comparison group the increment was estimated at 2 points. Improvement of mental efficiency and concentration of attention was noted, which was reflected in a decrease in the average time during the Schulte test ( $p < 0.05$ ). When carrying out the test for memorizing 10 words, a positive trend was revealed, which manifested itself in an increase in the average number of reproducible words in the main treatment by more than 1.4 times. **Conclusion.** The obtained data confirm the success of using the Semax preparation in the treatment of cognitive impairments that have arisen as a result of the carried CCI.

**Key words:** craniocerebral injury, cognitive impairment, post-comorbid syndrome, Semax.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире черепно-мозговая травма (ЧМТ) регистрируется более чем у 10 млн. человек, при этом летальный исход наступает в 200–300 тыс. случаях [1, 2].

Согласно статистическим показателям, полученным отечественными специалистами, в России число случаев ЧМТ соответствует 130–140 на 100 тыс. населения в год, что превосходит данные европейских и североамериканских коллег. При этом в среднем за год фиксируется около 500 тыс. случаев черепно-мозговой травмы, от них погибают 50–60 тыс. человек, а около 100 тыс. становятся инвалидами.

Проблему ЧМТ стоит рассматривать как медико-социальную ввиду того, что в 65% случаев травма возникает среди лиц молодого, трудоспособного возраста 20–40 лет. Именно в этой группе пострадавших наблюдается максимальное число случаев временной и стойкой утраты трудоспособности [3].

В ряду осложнений черепно-мозговой травмы особую роль занимают когнитивные нарушения. При этом стоит отметить, что среди общих причин когнитивных нарушений у лиц моложе 50 лет последствия ЧМТ занимают третье место. Именно наличие и степень выраженности когнитивных нарушений определяет качество жизни пациентов и степень их социально-бытовой адаптации.

К сожалению, в настоящее время отсутствует единый подход к классификации данных расстройств, критериям диагностики и лечения. К примеру, посттравматические когнитивные расстройства в России традиционно выделяют в рамках «психоорганического синдрома». Он характеризуется наличием интеллектуально-мнестических и аффективных нарушений. Классический вариант синдрома обозначается триадой Вальтера–Бюэля, состоящей из ухудшения памяти, интеллекта и эмоциональной лабильности.

С точки зрения МКБ-10 когнитивные расстройства, возникающие после перенесенной ЧМТ, относятся к посткоммоционному синдрому, который включает в себя признаки интеллектуального дефицита в сочетании с эмоционально-аффективными нарушениями [4].

Катамнез когнитивных расстройств после ЧМТ прослежен в работах Е. В. Казакова, А. Ю. Макарова, М. М. Одинака, G. Smith, M. Ylvisaker и др. [3], которые утверждают, что спустя три месяца нарушения сохраняются у 46% больных с сотрясением головного мозга и ушибом мозга легкой степени тяжести и у 82% пациентов с ушибом мозга средней степени тяжести. При тяжелой ЧМТ когнитивные расстройства являются стойкими и сохраняются у 95% пациентов. При этом многими отечественными и зарубежными авторами утверждается, что значительное влияние на течение восстановления и исход лечения оказывают возраст и образ жизни пациента до травмы [1, 5, 6].

Причинами развития когнитивных расстройств в результате ЧМТ являются повреждения структур, составляющих «функциональные блоки» (по А. Р. Лурии), а также нарушение связи этих структур с другими отделами головного мозга. В частности, в основе нейродинамических нарушений лежит повреждение структур первого функционального блока, отвечающего за регуляцию

уровня активности мозга, и второго функционального блока, отвечающего за прием, обработку и хранение информации. Также важную роль играют расстройства процессов организации зрительной памяти, возникающие вследствие поражения мнестически значимых участков головного мозга (гиппокамп, парагиппокампальная извилина). Менее выраженные «нейронные потери» обнаруживаются в голубом пятне, черной субстанции и мозговой коре лобных долей.

Кроме того, обнаружено накопление фосфорилированного тау-белка в нейронах и глиальных клетках фронтальной, островной и височной коры. Тау-белок (англ. Microtubule-associated protein tau, МАРТ) принадлежит к группе белков, участвующих во внутриклеточном транспорте. При фосфорилировании тау-белка его нити начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибрилярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона, что приводит в итоге к нарушению биохимической передачи сигналов между нейронами, а затем и к их гибели [6–9].

Клиническими проявлениями травматического поражения мозга указанной локализации являются первичные нарушения гнозиса, праксиса, речи и памяти. Нейродинамические расстройства при тяжелой ЧМТ также выражены значительно, но их роль в общей структуре когнитивных расстройств не является преобладающей [10, 11].

В случаях среднетяжелой или легкой ЧМТ симптомы очагового повреждения лобных, теменных, затылочных отделов коры головного мозга могут быть значительно менее выраженными или совсем незаметными. У таких пациентов основные жалобы носят астенический характер (снижение работоспособности, быстрая утомляемость, дефицит внимания, трудности концентрации и др.) и большинством врачей не расцениваются как проявления расстройств высших мозговых функций [12].

В последнее время для лечения когнитивных расстройств различной этиологии, в том числе и травматической, повышенное внимание уделяется препаратам меланокортинов, в частности Семаксу.

Механизм действия препарата многогранен и не до конца выяснен, несмотря на уже установленную массу положительных эффектов. В работах, посвященных изучению эффектов препарата на генном уровне, показано действие Семакса на разные звенья внутриклеточных сигнальных путей. Это указывает на возможное участие этого пептида в регуляции процессов, контролируемых исследованным внутриклеточным путем передачи сигнала: белки Wnt-пути (экспрессия которых уменьшалась на 36,4%) участвуют в процессах дифференцировки, деления, адгезии, апоптоза в клетках. В частности, они способны угнетать апоптоз и увеличивать способность нейронов к выживанию путем активации NF-κB-пути [13].

Исследования активности Семакса в экспериментах на животных показали, что он улучшает память и внимание, обладает антигипоксическим и антигеморрагическим эффектом, способствует уменьшению тяжести нейрофизиологических проявлений ЧМТ.

Изучение влияния Семакса на уровень экспрессии нейротрофических факторов показало, что введение пептида крысам приводит к увеличению содержания нейро-

трофического фактора мозга – brain-derived neurotrophic factor, BDNF в мозге животных. Полагают, что это лежит в основе ноотропного и нейропротекторного эффектов. На данный момент имеется информация об активном участии BDNF в процессах обучения и формирования «памятного следа» в мозге млекопитающих. Причем эффекты пептида развивались в течение 20–30 минут, а достоверное возрастание уровня BDNF зарегистрировано через три часа после введения.

Анксиолитический и антидепрессивный эффекты препарата обусловлены как повышением содержания BDNF в гиппокампе, так и влиянием на систему биогенных аминов, в частности увеличением содержания серотонина и его аналогов, а также норадреналина.

Проведенные исследования установили, что Семакс при периферическом введении снижает болевую чувствительность животных, что связано также с активацией серотониновой и норадренергической систем и, как следствие, усилением нисходящих антиноцицептивных влияний.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения препарата «Семакс» в терапии когнитивных посттравматических расстройств.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных (22 мужчины и 8 женщин), которые были распределены по возрасту следующим образом: до 29 лет – 17 человек (56,7%) и до 42 лет – 13 человек (43,3%). Критерии включения: изолированная ЧМТ с длительностью посттравматического периода шесть и более месяцев; возраст старше 18 лет; жалобы на снижение памяти, внимания, ухудшение умственной и физической работоспособности; общий балл по шкале MMSE менее 26; получение информированного согласия от пациента или опекающих его лиц. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, прием в течение одного месяца до включения в исследование и во время него ноотропных, вазоактивных, холинергических препаратов.

Всем пациентам проводились общеклиническое и неврологическое исследования, выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга, электроэнцефалография (ЭЭГ). Исследование когнитивных функций проводилось с использованием шкалы Mini-mental State Examination (MMSE), индекса активности повседневной жизни Бартела, теста «10 слов» Лурия, таблиц Шульте.

В соответствии с целями исследования пациентов разделили на две группы: основную (n=20) и группу сравнения (n=10), которые не отличались по социально-демографическим и клиническим характеристикам.

#### ТАБЛИЦА.

*Динамика когнитивных показателей в процессе лечения (M±m)*

Метод исследования	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=210)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала MMSE (баллы)	24,6±0,4	27,2±0,8*	24,8±0,2	25,5±0,5
Индекс Бартела (баллы)	70,2±4,1	82,9±5,5*	70,5±4,1	74,6±2,4
Тест Шульте (секунды)	82,3±9,1	63,2±7,9*	81,5±9,9	76,4±7,2
Тест «10 слов» (количество воспроизведенных слов)	4,9±2,3	8,7±3,3	5,0±2,4	6,4±2,8

**Примечание:** \* – достоверность различий с показателем до лечения  $p < 0,05$ .

Все больные обеих групп получали унифицированную консервативную терапию с применением сосудистых препаратов (кавинтон, винпоцетин), витамины группы В и, при необходимости, препаратов бетагистина дигидрохлорида, метоклопрамида гидрохлорида. Пациенты группы сравнения получали ноотропный препарат Пирацетам. В комплексной терапии основной группы использовался препарат Семакс в виде 0,1% раствора применяли в дозе 0,1 мг (по две капли в каждый носовой ход) 3 раза в сутки. Срок госпитализации (исследования) составил 14 койко-дней.

Данные, полученные при обследовании пациентов, заносились в электронную таблицу Excel, входившую в состав программного пакета Microsoft Office Word 2007. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Нарушения функции черепных нервов были выражены минимально и в основном представлены установочным нистагмом при взгляде в сторону, слабостью конвергенции, недостаточностью иннервации мимической мускулатуры и некоторым снижением глоточного рефлекса. Пирамидная симптоматика проявлялась в виде рефлекторной асимметрии, а также остаточными явлениями моно- и гемипарезов в пределах 4–4,5 балла без изменения мышечного тонуса (n=6). У всех пациентов были отмечены умеренные нарушения статики и координации в виде неустойчивости в усложненной позе Ромберга, дискоординации при пальцевой пробе. По данным КТ головного мозга, у 21 пациента были выявлены атрофические изменения.

Анализ результатов клинических исследований выявил у всех пациентов достоверный регресс общемозговых симптомов, особенно головной боли. Большинство больных к окончанию курса лечения субъективно отмечали улучшение настроения, повышение физической и умственной работоспособности, а также уменьшение чувства тревоги и страха. Менее значительные изменения претерпевали церебрально-очаговые проявления (например, пирамидный дефицит) и выраженность синдрома внутрисерепной гипертензии.

Динамика изменений когнитивных функций, оцениваемая с помощью шкалы MMSE, наблюдалась в основной группе с 6–7-х суток и достоверно отличалась по приросту среднего балла на 2–3 единицы от аналогичных результатов в группе сравнения. Динамика сохранилась к моменту выписки (14-е сутки) (таблица).

До лечения состояние больных по шкале MMSE в основной группе было оценено в 24,4 балла, в группе сравнения – 24,3 балла. Динамика общего когнитивного дефекта по шкале у исследуемых больных в процессе лечения была положительной (26,3 и 25,4 соответственно), но не достигала статистической значимости. Положительная динамика инволюции когнитивных нарушений по шкале MMSE в группе Семакса начиналась с 3–7-х суток (на 4–7 дней раньше, чем при базисной терапии). Так, в группе базисной терапии положительная динамика была зарегистрирована только на 10-й день, при использовании Семакса – на 5-е сутки. К концу лечения (14-е сутки) у пациентов основной группы скорость восстановительных процессов была в два раза выше, чем в группе сравнения.

Динамика функционального восстановления больных оценивалась по индексу Бартела: в основной группе положительная динамика регистрировалась уже на 7-й день терапии (+4 балла), а при использовании базисной терапии на 7-е сутки составила только +2 балла. К моменту выписки в основной группе положительная динамика по индексу Бартела составила +8 баллов, в группе сравнения +4 балла.

Отмечено улучшение умственной работоспособности и концентрации внимания, что отразилось в уменьшении среднего времени при выполнении пробы Шульце ( $p < 0,05$ ). При проведении теста на запоминание 10 слов выявлена положительная тенденция, проявившаяся в увеличении среднего количества воспроизводимых слов после лечения Семаксом более чем в 1,4 раза.

### Выводы

Анализ результатов применения препарата Семакс показал, что препарат обладает выраженным нейротропным, нейрометаболическим, ноотропным и нейротрофическим действиями. Высокая терапевтическая эффективность Семакса связана с несколькими эффектами, основным из которых является увеличение им выработки ряда нейротрофических факторов, участвующих в обеспечении когнитивных процессов. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата Семакс.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова Е.А., Захаров В.В. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга. *Неврологический журнал*. 2012. № 17 (2). С. 15–21.  
*Drozdova E.A., Zaxarov V.V. Kognitivny'e funkcii v ostrom periode sotryaseniya golovnogo mozga. Nevrologicheskij zhurnal*. 2012. № 17 (2). S. 15–21.
2. Захаров В.В., Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. № 4. С. 88–93.  
*Zaxarov V.V., Drozdova E.A. Kognitivny'e narusheniya u bol'ny'x s cherepno-mozgovoju travmoju. Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika*. 2013. № 4. S. 88–93.
3. Лихтерман Л.Б. *Неврология черепно-мозговой травмы: клиническое пособие для нейрохирургов, неврологов, травматологов*. М. 2009.
4. Дроздова Е.А., Захаров В.В. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести. *Неврологический журнал*. 2012. № 17 (6). С. 12–18.  
*Drozdova E.A., Zaxarov V.V. Sravnitel'naya ocenka kognitivny'x narushenij u ostrom periode cherepno-mozgovoju travmy' legkoj i srednej stepeni tyazhesti. Nevrologicheskij zhurnal*. 2012. № 17 (6). S. 12–18.
5. Кабулаева С.К., Верховский А.И. Результаты хирургического лечения черепно-мозговой травмы у лиц пожилого и старческого возраста. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»*. СПб. 2009. С. 48–49.  
*Kabulaeva S.K., Verxovskij A.I. Rezul'taty xirurgičeskogo lečeniâ cherepno-mozgovoju travmy' u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. V kn.: Vserossijskaya nauchno-praktičeskaya konferenciya «Polenovskie chteniya»*. SPb. 2009. S. 48–49.
6. Smith G.J., Ylvisaker M. Cognitive rehabilitation therapy: early stages of recovery / In: Ylvisaker M., ed. *Head injury rehabilitation: children and adolescents*. London, Philadelphia: Taylor&Francis. 1985. P. 274–286.
7. Слушанко Н.Н. Влияние мутаций, имитирующих фосфорилирование белка 14-3-3ζ на его структуру и некоторые свойства: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2011. 26 с.  
*Sluchanko N.N. Vliyanie mutacij, imitiruyushhix fosforilirovanie belka 14-3-3ζ na ego strukturu i nekotory'e svojstva: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moskva*, 2011. 26 s.
8. Шахбанов С.А. Посттравматические когнитивные расстройства и их роль в оценке степени ограничения жизнедеятельности больных трудоспособного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 22 с.  
*Shaxbanov S.A. Posttravmaticheskie kognitivny'e rasstrojstva i ix rol' v ocenke stepeni ogranicheniya zhiznedeyatel'nosti bol'ny'x trudospobnogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg*, 2010. 22 s.
9. Brandon E., Gavett Ph.D., Robert A., Stern Ph.D., Ann C. McKee Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. *Clin Sports Med*. 2011. Jan. № 30 (1). P. 179.
10. Пошатаев К.Е. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы. *Дальневосточный мед. журн*. 2010. № 4. С. 125–8.  
*Poshataev K.E. E'pidemiologicheskie i klinicheskie aspekty' cherepno-mozgovoju travmy'. Dal'nevostochnyj med. zhurn*. 2010. № 4. S. 125–8.
11. Трофимов А.О., Кравец Л.Я. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме. *Современные технологии в медицине*. 2010. № 3. С. 92–7.  
*Trofimov A.O., Kravec L.Ya. Apoptoz nejronov pri cherepno-mozgovoju travme. Sovremennyye texnologii v medicine*. 2010. № 3. S. 92–7.
12. Литвинов Т.Р. Сравнительная характеристика неврологических и психологических показателей при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 138 с.  
*Litvinov T.R. Sravnitel'naya karakteristika nevrologicheskix i psixologicheskix pokazatelej pri cherepno-mozgovoju travme: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan'*, 2009. 138 s.
13. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М., Безденежных А.Ф. Коррекция когнитивных нарушений у больных, перенесших черепно-мозговую травму. *Consilium Medicum*. 2017. № 2 (1). С. 64–69.  
*Prokopenko S.V., Mozhejko E. Yu., Zubrickaya E.M., Bezdenezhnyx A.F. Korrekciya kognitivny'x narushenij u bol'ny'x, perenesshix cherepno-mozgovoju travmu. Consilium Medicum*. 2017. № 2 (1). S. 64–69.

## СОМАТИЧЕСКИЕ И АВТОНОМНЫЕ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР)

Е. С. Шишкина<sup>1</sup>, Т. В. Байдина<sup>2</sup>, Е. С. Фокина<sup>3</sup>, Н. В. Минаева<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»,

<sup>3</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России»

*Шишкина Елена Сергеевна – e-mail: lena-stem@mail.ru*

Дата поступления  
14.08.2018

В статье приведен обзор научных публикаций последних лет, посвященных проблеме поражения периферической нервной системы при онкологических заболеваниях крови. Онкогематологические заболевания составляют 3% всех новообразований. Поражение периферической нервной системы, проявляющееся соматическими и автономными нейропатиями, наблюдаются в 40% случаев. Вовлечение нервной системы всегда вторично и развивается по трем сценариям: 1 – остро или подостро на фоне клинических проявлений основного заболевания; 2 – неврологический дефицит предшествует симптоматике заболевания крови (что встречается реже); 3 – поражение нервной системы возникает спустя несколько месяцев – несколько лет после лечения онкогематологического заболевания. При втором варианте развития симптоматики, когда дебют заболевания начинается с поражения нервной системы, пациенты попадают в поле зрения терапевтов, неврологов, нейрохирургов задолго до оказания профильной гематологической помощи. Необходима диагностическая осторожность специалистов в отношении онкогематологической патологии. Наиболее ярко выражены эти проявления в дебюте парапротеинемии. Множественная миелома манифестирует, как правило, стойким болевым синдромом с вовлечением в процесс периферической нервной системы. В критерии постановки диагноза POEMS-синдрома входит полинейропатия. При всех видах лейкозов наблюдается поражение нервной системы. Большинство пациентов после проведенной химиотерапии нуждаются в консультативной помощи неврологов в связи с развивающимися на этом фоне полинейропатиями. За последние десятилетия были описаны механизмы поражения и патогенез полинейропатии на фоне опухолевых заболеваний крови, которые и представлены в статье.

**Ключевые слова:** онкогематологические заболевания, полинейропатии, множественная миелома, парапротеинемии, POEMS-синдром, лейкозы, постхимиотерапевтическая полинейропатия.

The article reviews the scientific publications of recent years devoted to the problem of damage of the peripheral nervous system in cancerous blood diseases. Oncohematological diseases account for 3% of all neoplasms. The disorder of the peripheral nervous system, manifested by somatic and autonomic neuropathies, is observed in 40% of cases. Involvement of the nervous system is always secondary and develops in three scenarios: 1 – acute or subacute on the background of clinical manifestations of the underlying disease; 2 – neurological deficit precedes the symptoms of blood disease (which occurs less frequently); 3 – disorder of the nervous system occurs after several months – several years after the treatment of oncohematological disease. In the second variant of the development of the symptomatology, when the onset of the disease begins with a lesion of the nervous system, the patients come to the attention of therapists, neurologists, neurosurgeons long before the provision of specialized hematological care. The diagnostic alertness of specialists with regard to oncohematological pathology is necessary. These manifestations are most pronounced in the onset of paraproteinemia. Multiple myeloma manifests, as a rule, with persistent pain syndrome with involvement of the peripheral nervous system in the process. The criteria for diagnosis of POEMS-syndrome includes polyneuropathy. With all types of leukemia, the nervous system is affected. Most of the patients after the chemotherapy are in need of advice of neurologists in connection with developing of polyneuropathies. The mechanisms of the pathogenesis of polyneuropathy on the background of tumor blood diseases have been described during last decades, which are presented in the article.

**Key words:** oncohematological diseases, polyneuropathies, multiple myeloma, paraproteinemia, POEMS-syndrome, leukemia, post-chemotherapeutic polyneuropathy.

Паранеопластические полинейропатии (ПНП) занимают большой пласт среди всех заболеваний периферической нервной системы. Онкогематологические заболевания встречаются у 3% всех пациентов с новообразованиями [1]. Поражение нервной системы всегда вторично, что клинически проявляется возникновением неврологической симптоматики на фоне яркой картины заболевания крови. Возможно, что встречается гораздо чаще, развитие поражения нервной системы спустя опре-

деленный период времени с момента развития основного заболевания. Как правило, это связано с осложнением химиотерапии, так называемые химиоиндуцированные полинейропатии [2]. Но наряду с этим заболевание крови может дебютировать симптомами поражения ПНС, что встречается при миеломной болезни, POEMS-синдроме и других парапротеинемиях, а также острых лейкозах [3, 4].

Клинически симптоматика полинейропатии состоит из чувствительных, двигательных и вегетативных симптомов,

что зависит от особенностей поражения волокна нерва. Так, при поражении толстых миелинизированных волокон наблюдается снижение и/или исчезновение сухожильных рефлексов, мышечной силы преимущественно в дистальных отделах конечностей. Там же по типу «перчаток», «носков», «чулок» снижается глубокая чувствительность. При поражении тонких миелинизированных или немиелинизированных волокон у пациентов выпадает поверхностная чувствительность или наблюдаются симптомы раздражения чувствительности (дизестезии, парестезии, аллодинии, гипералгезии, гиперпатии). Когда мишенью являются немиелинизированные тонкие волокна, к вышеуказанным симптомам присоединяются вегетативные расстройства с развитием соматических симптомов, что часто остается нераспознанным. В зависимости от ведущего синдрома выделяют кардиальную, дыхательную, гастроинтестинальную, урогенитальную и трофическую формы автономной нейропатии. Наиболее изученной из этих форм является кардиальная автономная нейропатия (КАН), классическое описание которой дается при сахарном диабете (СД). Считается, что КАН развивается на втором году течения СД 2-го типа и первом – при СД 1-го типа [5, 6]. Симптомами КАН являются тахикардия покоя, фиксированный сердечный ритм с отсутствием реакции на вагусные пробы (симптом «денервации» сердца), артериальная гипертензия в положении лежа, ортостатическая гипотензия, эпизоды кардиореспираторного ареста. КАН утяжеляет течение СД, снижая качество жизни пациентов, и увеличивает риск фатальных исходов за счет эпизодов аритмии, дисфункции левого желудочка, ишемии и инфаркта миокарда [7]. Интерес представляет поражение соматического и автономного звена периферической нервной системы паранеопластической этиологии, в частности, при онкогематологических заболеваниях.

Множественная миелома (ММ), миеломная болезнь, или плазмноклеточная миелома – В-лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией тканей патологическими плазмочитами, развитием остеолитических очагов преимущественно в плоских костях и секрецией моноклонального иммуноглобулина, который обнаруживается в сыворотке крови и/или моче. Хотя ММ составляет примерно 1% всех злокачественных новообразований, эта патология является одной из самых распространенных гематологических опухолей (13%) [8]. В России частота ее встречаемости составляет 1,7:100 000, в то время как в Западной Европе и США – 5–10:100 000 населения в год [9, 10]. Заболевание в 10–20% случаев протекает бессимптомно, у 55,3–87,0% пациентов развивается болевой синдром в туловище и конечностях [11]. Зачастую этот синдром является ведущим, от которого клинически дебютирует ММ. Это связано с компрессией спинного мозга и/или его корешков патологическими переломами в результате деструкции тел позвонков или сдавления их эпидуральной плазмочитомой, а также с развитием ПНП [12]. Такие пациенты длительно проходят безуспешное лечение у неврологов с «вертеброгенным болевым синдромом», причиной чему является низкая осведомленность врачей о проявлениях ММ, в частности, и онкогематологических заболеваний, в целом. Несмотря на то, что моно- и ПНП при ММ встречаются до 40% боль-

ных, изучены они меньше всего [10, 13]. Развитие их обусловлено как прямым повреждением нервной системы опухолевыми клетками [9], так и повреждающим действием М-протеина, амилоида, аутоантителами к ганглиозидам, миелинассоциированному гликопротеину [14]. Связано это и с гиперпродукцией иммуноглобулинов. При диагностическом поиске ММ должно настораживать увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. IgG выявляется у 60–64% больных, IgA – 12–15%, IgD – 2%, IgE – <1%, только легкие цепи (протеинурия Бенс-Джонса) – 16–18% [9]. Помимо прямого повреждающего действия продукция моноклонального белка приводит к гипервязкости крови с развитием нарушения микроциркуляции, в том числе и периферической нервной системы. Высока роль в возникновении ПНП токсического влияния химиотерапевтических препаратов. Диспротеинемические ПНП возникают в результате развития самого заболевания и связаны с гиперпродукцией миеломными клетками патологического Ig, который и называется М-протеин (парапротеин) [10]. По одним данным, такие ПНП встречаются в 20% случаев ММ [15] и приводят к стойкой прогрессирующей симптоматике даже при отмене химиотерапии [16]. В работах других авторов (Simmons Z.) выявление в крови пациентов моноклонального IgM в 29–71% ассоциировано с развитием ПНП [17]. Критериями диагностики ММ служат: наличие опухолевых плазматических клеток в костном мозге  $\geq 10\%$ , присутствие в сыворотке и/или моче моноклонального протеина и органические повреждения (гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия и деструкция костей). К другим симптомам относятся гипервязкость крови, амилоидоз и бактериальные инфекции более двух раз в год [9].

Гиперпродукция парапротеина обеспечивает развитие ПНП посредством взаимодействия с антигенами к гликолипидам (одной из форм которых являются ганглиозиды). Поражение тонких волокон периферической нервной системы связано с повреждающим действием антисульфатидных антител [18], что клинически приводит к симптомам выпадения и раздражения поверхностной чувствительности и автономной нейропатии. Полагают, что нарушение глубокой чувствительности и двигательные расстройства связаны соответственно с антителами к ганглиозидам GD1b и GD1a, GM1.

Парапротеинемическая периферическая нейропатия является одним из четырех диагностических критериев POEMS-синдрома. Также при данном редком паранеопластическом синдроме наблюдается органомегалия, эндокринопатия, кожные изменения и выявление М-градиента в протеинограмме (POEMS – Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes). Впервые данное состояние было описано R. Crow в 1956 г., аббревиатура предложена в 1980 г. P. A. Bardwick et al. [19]. Слабость в конечностях, парестезии, чувство зябкости и онемения в конечностях – первые симптомы, с которых начинается заболевание. При внимательном осмотре можно выявить увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов. Нередко у пациентов наблюдаются отеки, в том числе генерализованные (плевральный выпот или асцит) и эндокринные проявления. Эндокринопатия наиболее часто проявляется гипогонадизмом. Кожные изменения часто представлены

пигментацией без специфических изменений результатов биопсии. Возможны также гипертрихоз, плетора, акроцианоз, гиперемия, гломерулярная гемангиома кожи и лейконизия [20]. Отек зрительного нерва, тромбоцитоз и полицитемия наряду с органомегалией, отеками, эндокринопатией и кожными изменениями входят в число малых диагностических критериев. Помимо ПНП и секретиции парапротеина к большим критериям относятся склеротические изменения костной ткани или болезнь Кастлемана. В развитии заболевания значение имеет повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который достоверно коррелирует с развитием симптоматики [21]. Диагноз считается достоверным при обязательном наличии ПНП и парапротеинемии, выявлении костных изменений или повышении уровня VEGF и одного из малого критериев.

В основе данного симптомокомплекса лежит индуцированное VEGF повышение проницаемости сосудистой стенки и ангиогенеза, что формирует гемангиомы кожи, отечный синдром и органомегалию [22]. Что касается ПНП, то она развивается вследствие отложения иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпинеурии, что опосредованно (проникновение свободных радикалов и матричных металлопротеиназ) вызывает демиелинизацию с развитием симптомов выпадения и раздражения со стороны преимущественно глубокой чувствительности [22]. В свою очередь, в литературе есть описания моторных форм ПНП при POESM-синдроме [23]. Клинически же ПНП и данные ЭНМГ соответствуют картине хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [24], поэтому заподозрить данный симптомокомплекс представляется возможным после присоединения системных проявлений или наличия диспротеинемии [25].

Поражение нервной системы встречается при всех видах лейкозов, самым частым из которых (40–65% случаев) является лимфобластный лейкоз [26]. При лейкозах происходит поражение спинномозговых корешков и периферических нервов, менее известное, чем нейролейкемия. Примерно у половины пациентов с лейкозами имеются симптомы ПНП, которые являются выраженными только у 5–10% больных [9]. Поражение периферических нервов происходит за счет инфильтрации их бластными клетками [27].

ПНП при онкогематологических заболеваниях могут наблюдаться не только как патогенетически обусловленный синдром, но и в ответ на химиотерапию [28]. Постхимиотерапевтическая ПНП развивается у 30–40% пациентов [29, 30], но при онкологических заболеваниях крови с

применением виналкалоидов, ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих агентов риск этого осложнения возрастает в 2 раза [31]. ПНП – наиболее частое проявление нейротоксичности в результате повреждения периферических моторных, сенсорных и автономных нервов, из которых наиболее подвержены повреждению последние два [29, 32]. Как правило, такая нейропатия характеризуется частичной обратимостью симптомов после отмены препарата. «Токсическая нейропатия» зависит от вида препарата, его разовой и кумулятивной дозы (проявляется чаще после 1–3 циклов препарата) [33], длительности терапии (клиническая картина ПНП развивается от нескольких часов от начала терапии до нескольких лет после окончания химиотерапии), комбинации химиопрепаратов, комбинации с лучевой терапией, наличия предшествующих предрасполагающих к ПНП расстройств. Этими причинами могут быть сахарный диабет и другая эндокринная патология в анамнезе, алкоголизм и дефицит витаминов и нутриентов, дефекты иммунитета, наследственная предрасположенность.

Механизм повреждения связан с прямым повреждающим действием цитостатиков на нервные волокна, которые не защищены ГЭБ. Применение виналкалоидов (винкристин, винбластин, винорельбин) приводит к повреждению преимущественно аксонов (аксонопатиям), при лечении иммуномодулирующими агентами (талидомид, леналидомид, помалидомид) развивается повреждение тел нейронов (нейронопатия), ингибиторы протеасом (бортезомиб) индуцируют аксонопатию и миелинопатию [34]. Из молекулярных механизмов постхимиотерапевтического повреждения периферической нервной системы выделяют нарушение аксонального транспорта, оксидативный стресс, индукцию апоптоза, повреждение ДНК, дисфункцию потенциалзависимых ионных каналов [35].

Клинически постхимиотерапевтическое повреждение периферической нервной системы проявляется всеми симптомами поражения чувствительных (чаще всего), двигательных и вегетативных волокон, последние из которых отходят на второй план [36]. Автономные нейропатии являются мало изученными, поскольку требуют тщательной диагностики с применением диагностических тестов по D. J. Ewing [37] или анализа вариабельности сердечного ритма для оценки КАН [38]. Для других органов и систем, например пищеварительной, до сих пор не разработаны методы оценки вегетативного звена и по своей сути гастроинтестинальная автономная нейропатия является диагнозом исключения.

**ТАБЛИЦА.**

*Степень тяжести периферической нейротоксичности по шкале СТС-NCIS*

Степень тяжести полинейропатии	Жалобы	Клинические проявления
0-я	Отсутствуют	Отсутствуют
1-я	Парестезия (онемение и покалывание в кончиках пальцев, судорожные стягивания)	Снижение сухожильных рефлексов
2-я	Онемение, отечность, слабость в кистях и стопах, тяжелая парестезия	Гипестезия болевой чувствительности по типу «перчаток», «носок» и «гольф», снижение или отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов
3-я	Слабость и нарушение функции конечностей, непереносимая парестезия	Отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов, гипестезия болевой чувствительности, парез конечностей
4-я	Потеря функции конечности	Паралич

Для диагностики ПНП, входящей в клинику заболевания, или как осложнения лечения, помимо оценки неврологического статуса с применением опросников для оценки нейропатического компонента при наличии болевого синдрома используются лабораторные и инструментальные методы. Лабораторная диагностика нацелена на исключение нейропатии иного генеза с исследованием креатинфосфокиназы, концентрации электролитов, глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Из инструментальных методов обязательным является ЭНМГ [39]. Также используют биопсию нерва, к этому методу прибегают в том случае, если все остальные методы ставят под сомнение наличие ПНП [40]. Для контроля эффективности и предотвращения побочных эффектов химиотерапии определяют дозу препарата в крови и ликворе, а для определения тяжести постхимиотерапевтической ПНП используются различные шкалы – WHO, ECOG, NCI-CTAE, TNS, где оцениваются чувствительные, двигательные и вегетативные расстройства, данные ЭНМГ, качество жизни пациента [41]. Согласно шкале CTC-NCIC выделяют пять степеней тяжести периферической нейротоксичности, представленные в таблице [31]. Несомненно, пациенты гематологического профиля нуждаются в консультативной и терапевтической неврологической поддержке. Это касается не только онкогематологических больных, но и пациентов с другими заболеваниями крови, более половины которых имеют неврологический дефицит.

#### Выводы

Основная задача невролога – тщательная дифференциальная диагностика выявленной у пациента ПНП и направление его в профильное учреждение. Необходимо помнить о возможных специфических причинах болевого синдрома и нейропатии, в частности, при онкогематологических заболеваниях. Эти заболевания поражают в основном пациентов старших возрастных групп, безуспешно проходящих лечение от неспецифического болевого синдрома или ПНП неясной этиологии. Временной фактор определяет исход основного заболевания и качество жизни таких пациентов. Дальнейшее их лечение осуществляется гематологом при совместном консультировании неврологом для диагностики и лечения патологии нервной системы в рамках заболеваний крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005. 216 с.  
*Ponomarev V.V. Redkie nevrologicheskie sindromy i bolezni. SPb.: Foliant, 2005. 216 s.*
2. Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Понкратова Ю.А. Особенности клинических проявлений и лечения полинейропатии, развившейся после химиотерапии. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 5. С. 20-24.  
*Xolodova N.B., Sotnikov V.M., Dobrovol'skaya N.Yu., Ponkratova Yu.A. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya polineyropatii, razvivsheysya posle ximioterapii. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2013. № 5. S. 20-24.*
3. Стамо А.П., Григорьева В.Н. Клинические особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой. Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 10. С. 11-15.  
*Stamo A.P., Grigor'eva V.N. Klinicheskie osobennosti boleвого sindroma u pacientov s mnozhestvennoy mielomoy. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2016. № 10. S. 11-15.*
4. Яковлев А.А., Яковлева М.В. Клинические особенности периферической нейропатии при парапротеинемических гемобластозах. Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 10. С. 5-8.  
*Yakovlev A.A., Yakovleva M.V. Klinicheskie osobennosti perifericheskoy neyropatii pri paraproteinemicheskikh gemoblastozax. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2014. № 10. S. 5-8.*
5. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2-го типа среди взрослого населения города Москвы. Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 5-16.  
*Kalashnikova M.F., Suncov Yu.I., Belousov D.Yu., Kantemirova M.A. Analiz epidemiologicheskikh pokazateley saxarnogo diabeta 2 tipa sredi vzroslogo naseleniya goroda Moskvy. Saxarniy diabet. 2014. № 3. S. 5-16.*
6. Филимонова Т.А., Каракулова Ю.В. Анализ клинико-нейрофизиологических показателей полинейропатии при различных формах нарушения углеводного обмена. // Неврологические чтения в Перми: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции. 2017. С. 144-153.  
*Filimonova T.A., Karakulova Yu.V. Analiz kliniko-neyrofiziologicheskikh pokazateley polineyropatii pri razlichnyx formax narusheniya uglevodnogo obmena. // Nevrologicheskie chteniya v Permi: sbornik materialov mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferencii. 2017. S. 144-153.*
7. Davidson M.H. Cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: therapeutic approaches to improve outcomes: perspectives of a preventive cardiologist. Am J Cardiol. 2012. № 110 (9). P. 42-49.
8. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 847-871.  
*Votyakova O.M., Demina E.A. Mnozhestvennaya myeloma. Klinicheskaya onkogematologiya / Pod red. M.A. Volkovoy. M.: Medicina, 2007. S. 847-871.*
9. Бессмельцев С.С. Множественная миелома. Вестник гематологии. 2014. Т. 10. № 3. С. 6-15.  
*Bessmel'tsev S.S. Mnozhestvennaya myeloma. Vestnik gematologii. 2014. T. 10. № 3. S. 6-15.*
10. Hajek R., Krejci M., Pour L., Adam Z. Multiple myeloma. Klin. Oncol. 2011. Vol. 24. P. 11-13.
11. Oshima K., Kanda Y., Nannya Y., Kaleko M., Hamaki T., Suguro M. et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. American Journal of Hematology. 2001. № 67 (1). P. 1-5.
12. Niscola P., Scaramucci L., Romani C., Giovannini M., Tendas A., Brunetty G. et al. Pain management in multiple myeloma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2010. № 10 (3). P. 415-425.
13. Bosch E.P., Smith B.E. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. Med Clin North Am. 1993. № 77 (1). P. 125-139. Doi: 10.1016/s0025-7125(16)30276-0
14. Меркулова Д.М., Чернова П.А., Меркулов Ю.А., Калашников А.А., Щербенкова А.А. Патологические механизмы формирования полинейропатии при парапротеинемии. Патогенез. 2008. Т. 6. № 4. С. 45-48.  
*Merkulova D.M., Chernova P.A., Merkulov Yu.A., Kalashnikov A.A., Sherbenkova A.A. Patofiziologicheskie mexanizmy formirovaniya polineyropatii pri paraproteinemii. Patogenez. 2008. T. 6. № 4. S. 45-48.*
15. Becker P.S. genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma. Klin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 7. P. 783-786.
16. Na J.H., Park S.H., Shin S.Y. Multiple myeloma manifesting as actuating sixth nerve palsy. Korean J. Ophthalmol. 2009. Vol. 23. № 3. P. 232-233.
17. Simmons J. Paraproteinemia and neuropathy. Curr. Opin. Neurol. 1999. Vol. 12. № 5. P. 589-595.
18. Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. Brain. 2002. Vol. 125. № 12. P. 2591-2625.

19. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*. 1956. № 2. P. 805-804.
20. Miralles G.D., O'Fallon J.R., Talley N.J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Eng J Med*. 1992. № 327 (27). P. 1919-1923.
21. Pagnoux C., Guilliven L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*. 2005. № 17. P. 41-48.
22. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematology*. 2012. № 87. P. 805-814.
23. Iose S., Misawa S., Kanai K. et al. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011. № 82 (6). P. 678-680.
24. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А. и др. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения. *Неврологический журнал*. 2008. № 2. С. 48-52.  
*Merkulova D.M., Andreeva N.E., Merkulov Yu.A. i dr. Nevropatii na fone monoklonal'noy gammapatii neopredelennoogo znacheniya. Nevrologicheskij zhurnal. 2008. № 2. S. 48-52.*
25. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В., Семочкин С.В., Меркулова Д.М. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014. № 4. С. 4-10.  
*Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A., Nikitin S.S. Varlamova E.Yu., Ryzhko V.V., Semochkin S.V., Merkulova D.M. POEMS-sindrom: obzor literatury i opisanie klinicheskix nabludeniy. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2014. № 4. S. 4-10.*
26. Пономарев В.В., Жарикова А.В. Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях. *Медицинские новости*. 2011. № 1. С. 6-9.  
*Ponomarev V.V., Zharikova A.V. Nevrologicheskie narusheniya pri onkogematologicheskix zabolevaniyax. Medicinskie novosti. 2011. № 1. S. 6-9.*
27. Перевозчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М. 2005. С. 254-267.  
*Perevozchikova N.I. Rukovodstvo po ximioterapii opuxolevyx zabolevaniy. M. 2005. S. 254-267.*
28. Jesus F. San M., Schlag r., Nuriel K. Khuageva et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008. № 359. P. 906-917.
29. Bhagra A., Rao R.D. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr. Oncol. Rep*. 2007. № 9 (4). P. 290-9.
30. Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008. № 44 (11). P. 1507-15.
31. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Макарова М.В., Старченко С.В. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология*. 2016. Т. 61. № 2. С. 105-109.  
*Vatutin N.T. Sklyannaya E.V., El'-Xatib M.A., Makarova M.V., Starchenko S.V. Perifericheskie polineyropatii, inducirovannye razlichnimi ximioterapevticheskimi agentami: sovremennoe sostoyanie problem. Gematologiya i transfuziologiya. 2016. T. 61. № 2. S. 105-109.*
32. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L., Zincone A., Piatti m., Colombo N., et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann. Oncol*. 2004. № 15 (9). P. 1439-42.
33. Griswold W., Oberndorfer S., Windebank A.J. Chemotherapy and polyneuropathies. *Eur Assoc Neurol Mag*. 2012. № 2 (1). P. 25-36.
34. Lee J.J., Swain S.M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J. Clin. Oncol*. 2006. № 24 (10). P. 1633-72.
35. Smith E.M., Pang h., Cirrioncione C., Fleishman S., Paskett E.D., Ahles T., et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013. № 309 (13). P. 1359-67. Doi: 10.1001/jama.2013.2813.
36. Kannarkat G., Lasher E.E., Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr. Opin. Neurol*. 2007. № 20 (6). P. 719-25.
37. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Диабетическая автономная полинейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. № 2. С. 169-173.  
*Kotova O.V., Akarachkova E.S. Diabeticheskaya avtonomnaya polineyropatiya. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2017. № 2. S. 169-173.*
38. Бешлиева Д.Д., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. Кардиоваскулярная автономная нейропатия у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца: диагностика и оценка тяжести. *Терапевтический архив*. 2015. № 10. С. 11-18.  
*Beshlieva D.D., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M. Kardiovaskulyarnaya avtonomnaya neyropatiya u bol'nyx s saxarnym diabetom 2-go tipa i ishemicheskoy bolezn'u serdca: diagnostika i ocenka tyazhesti. Terapevticheskij arxiv. 2015. № 10. S. 11-18.*
39. Park S.B., Krishnan A.V., Lin C.S., Goldstein D., Friedlander M., Kiernan M.C. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Cute. Med. Chem*. 2008. № 15 (29). P. 3081-94.
40. Cavaletti G., Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol*. 2010; 6(12): 657-66. doi:10.1038/nrneurol.2010. P. 160.
41. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология*. 2009. Т. 10. № 3. С. 168-176.  
*Semenova A.I., Kardio- i neyrotoksichnost protivopuxolevyx preparatov (patogenez, klinika, profilaktika, lechenie). Prakticheskaya onkologiya. 2009. T. 10. № 3. S. 168-176.*

## IV. Боль и вегетативные расстройства

УДК: 616.74-009.5

Код специальности ВАК: 14.01.11

## НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОРСИОННОЙ ДИСТОНИИ

В. А. Суворова, Е. А. Антипенко,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Суворова Варвара Андреевна – e-mail: svavarya@mail.ru

Дата поступления  
19.04.2018

**Цель исследования.** Оценить структуру и выраженность немоторных симптомов у пациентов с торсионными мышечными дистониями. **Материалы и методы.** Обследовано 12 пациентов с торсионными мышечными дистониями. Оценивались распространенность и выраженность немоторных симптомов: психоэмоциональных нарушений, сенсорных симптомов, инсомнии, вегетативных нарушений, астенического синдрома с использованием соответствующих шкал. **Результаты.** Тревожные расстройства различной степени выраженности диагностированы в 75% наблюдений по шкале тревоги Гамильтона и в 53,8% по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. В 41,6% случаев выявлена депрессия. Болевой синдром был ведущей жалобой у 75% больных с торсионной дистонией. У четверти наблюдавшихся пациентов отмечались нарушения сна. У 83,3% пациентов имелся астенический синдром. Вегетативный дисбаланс установлен у 75% наблюдавшихся пациентов. **Заключение.** Немоторные симптомы являются неотъемлемой частью клинической картины торсионной дистонии наряду с моторными проявлениями дистонического гиперкинеза, они могут представлять собой значимую терапевтическую мишень при лечении пациентов с мышечными дистониями. Большинство немоторных проявлений субъективно тяжело переносятся больными, приводя к их социальной дезадаптации, ограничению повседневной активности. Данная категория пациентов нуждается в более тщательном клинико-неврологическом обследовании с использованием специализированных шкал-опросников, позволяющих оценить выраженность немоторных симптомов, поскольку гипотетически коррекция немоторных проявлений может быть перспективна в отношении повышения эффективности лечения пациентов с торсионными мышечными дистониями.

**Ключевые слова:** торсионные мышечные дистонии, немоторные проявления, астения, тревожно-депрессивные расстройства, инсомния, вегетативные нарушения, сенсорные симптомы, боль.

**Purpose of the study.** To evaluate the structure and severity of non-motor symptoms in patients with generalized muscle dystonia. **Materials and methods.** 12 patients with generalized muscle dystonia were examined. The prevalence and severity of non-motor symptoms were assessed: psychoemotional disorders, sensory symptoms, insomnia, vegetative disorders, asthenic syndrome using appropriate scales. **Results.** Anxiety disorders of varying severity were observed in 75% of cases on the Hamilton anxiety scale and 53,8% on the Hospital anxiety and depression scale. In 41,6% of cases there was depression. Pain syndrome was the leading complaint in 75% of patients with generalized dystonia. One quarter of the observed patients had sleep disorders. In 83,3% of cases there was asthenic syndrome. The autonomic imbalance was detected in 75% of observed patients. Non-motor symptoms an integral part of the clinical picture of dystonia, along with motor manifestations of dystonic hyperkineses, non-motor symptoms can be a significant therapeutic target in the treatment of patients with muscle dystonia. **Conclusion.** Most non-motor manifestations are subjectively difficult to tolerate patients, leading to their social maladjustment, limitation of daily activity. This category of patients needs a more thorough clinical and neurological examination using specialized scales-questionnaires that allow to assess the severity of non-motor symptoms, because, hypothetically, the correction of non-motor manifestations may be promising in terms of improving the effectiveness of treatment of patients with torsion muscle dystonia.

**Key words:** generalized muscular dystonia, non-motor symptoms, asthenia, anxiety, depression, sleep disorders, autonomic disorders, sensory symptoms, pain.

**Введение**

История изучения торсионной дистонии уходит корнями в начало XX века, когда в 1907 году M.W. Schwalbe описал семью, в которой было пять больных, страдающих, по его мнению, истерией. В 1911 году Оппенгейм опроверг истерическую природу торсионной дистонии и выявил ее органическое происхождение. Он описал четырех пациентов с «*dystonia musculorum deformans*», у которых «мышечный тонус был гипотоничным, а при движении развивался мышечный спазм» [1]. На протяжении долгого времени дистонические гиперкинезы рассматривались неврологами исключительно как психогенные,

пока в 1976 году С. David Marsden не опубликовал свою обширную статью, посвященную торсионным дистониям у взрослых [2].

В 1984 году комитет Фонда медицинских исследований дистонии (Dystonia Medical Research Foundation) дал первое определение дистонии как «синдрома постоянных мышечных сокращений, часто вызывающих скручивание и повторяющиеся движения или аномальные позы» [3]. Данное определение использовалось большинством клиницистов и исследователей долгое время, однако быстро расширяющиеся знания о заболеваниях, ядром клинической

картины которых являлся дистонический гиперкинез и/или дистонический тремор, сделали понятным, что это определение имеет некоторые ограничения [4]. На данный момент дистония определяется как двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило, повторяющихся движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в соответствующих областях тела. С учетом недавних достижений в понимании дистонии тремор все чаще рассматривается как одно из проявлений дистонического гиперкинеза [5].

В настоящее время в основу классификации мышечной дистонии положено три аспекта – этиология, возраст начала и распространение. По возрасту дебюта выделяют младенческую (до 2 лет), детскую (3–12 лет), подростковую (13–20 лет), дистонию раннего взрослого (21–40 лет) и старшего взрослого (старше 40 лет) возраста [6]. По анатомическому распределению различают фокальную, сегментарную, мультифокальную, генерализованную и гемидистонию. Характер распределения дистонии по туловищу нередко свидетельствует об этиологии и прогнозе заболевания [7]. По этиологии выделяют первичные и вторичные формы дистонии.

Обнаружение в 1997 году первой мутации гена, вызывающей первичную генерализованную дистонию (DYT1-TOR1A) [8], открыло новые перспективы в изучении мышечной дистонии. В настоящее время все более актуальным становится вопрос выявления генов, поломка которых приводит к развитию данного недуга. На сегодняшний день обнаружено 25 таких локусов [9]. Торсионную дистонию вызывают следующие мутации: DYT1; DYT2; DYT6; DYT17. Наиболее частая форма торсионной дистонии связана с DYT1, обусловленной мутацией в гене TOR1A. На ее долю приходится около 50% всех случаев торсионной дистонии с ранним началом. Несмотря на быстро развивающееся генетическое консультирование, во многих случаях не удается установить поврежденный ген, несмотря на наличие позитивного семейного анамнеза [9].

Несмотря на принадлежность мышечной дистонии к двигательным расстройствам, все больше внимания уделяется немоторным симптомам, которые часто наблюдаются у пациентов с дистонией [10–12]. Они включают боль, связанную с дистоническим гиперкинезом, другие сенсорные симптомы и депрессивные расстройства [12–14]. Эти немоторные симптомы клинически значимы и должны быть диагностированы на ранней стадии, поскольку они могут ухудшить качество жизни пациента в большей степени, чем двигательные симптомы [15–18]. В ряде российских и зарубежных источников описан вклад немоторных симптомов в клиническую картину фокальных и сегментарных мышечных дистоний. Однако нами не было найдено публикаций о роли немоторных симптомов у пациентов с торсионными дистониями.

**Цель исследования:** оценить структуру и выраженность немоторных симптомов у пациентов с торсионными мышечными дистониями.

### Материалы и методы

С диагнозом «торсионная мышечная дистония» наблюдались 12 пациентов в возрасте от 19 до 52 лет, из них

3 женщины и 9 мужчин. Четыре человека имели инвалидность по данному заболеванию. Длительность заболевания составила  $8 \pm 6,3$  года.

Все пациенты подвергались рутинному клиническому и неврологическому осмотру и обследовались с помощью шкал-опросников, позволяющих оценить выраженность гиперкинеза и немоторные симптомы. Выраженность двигательного гиперкинеза проводилась по шкале Барри–Олбрайта. Выраженность немоторных симптомов оценивалась по Визуальной аналоговой шкале боли; шкале тревоги и депрессии Гамильтона, Госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале астении MFI-20; Анкете качества ночного сна; вегетативному опроснику Вейна.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для характеристики представленных данных использовались критерии описательной статистики. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей – Me (25%; 75%).

### Результаты и их обсуждение

Выраженность гиперкинеза по шкале Барри–Олбрайта составила 7,7 [7; 9] балла. Первостепенным немоторным симптомом являлся болевой синдром, что характерно в целом для пациентов с мышечными дистониями [20]. У 8 человек (75%), выраженность болевого синдрома по ВАШ составила 7 [7; 9] баллов.

Психоэмоциональные расстройства имеют значительную выраженность и распространенность у пациентов с фокальными и сегментарными мышечными дистониями [14, 15, 18, 19, 21]. Картина же психоэмоциональных нарушений у пациентов с торсионными дистониями изучена недостаточно. Нами было выявлено, что по шкале депрессии Гамильтона средний балл составил 7,9 [2; 12]; депрессивное расстройство отсутствовало у 7 пациентов (58,3%), легкое депрессивное расстройство было диагностировано у 3 пациентов (25%), депрессивное расстройство средней степени тяжести выявлено у 2 пациентов (16,6%). По Госпитальной шкале тревоги и депрессии, подшкале депрессии получены следующие данные: средний балл составил 7,0 [4; 8] баллов; депрессия отсутствовала у 7 пациентов (58,3%), субклиническая депрессия диагностирована у 3 пациентов (25%) и клиническая – у 2 человек (16,6%).

Иная картина складывается в отношении тревожных расстройств, которые были оценены по двум шкалам: шкале тревоги Гамильтона и госпитальной шкале тревоги и депрессии в подшкале тревоги. Средний балл по шкале тревоги Гамильтона составил 20,6 [5; 31]; тревожное расстройство отсутствовало у 3 пациентов (25%), тревога средней степени тяжести также была диагностирована у 3 пациентов (25%), тяжелое тревожное расстройство выявлено у 6 пациентов (50%). По Госпитальной шкале тревоги получены следующие данные: средний балл составил 9,9 [6; 16]; уровень тревоги соответствовал субклиническому у 1 человека (8,3%), клиническому – у 6 человек (50%), у 5 человек (41,6%) отсутствовало тревожное расстройство.

Неспецифические жалобы на быструю утомляемость, пониженную активность, постоянную усталость предъявляли 10 пациентов (83,3%), средний балл по шкале

астении MFI-20 составил 62,7 [5; 67] балла, при норме 30 баллов.

Жалобы на вегетативные проявления предъявляли 9 пациентов (75%). При исследовании, проведенном с помощью вегетативного опросника А. М. Вейна, средний балл составил 33,4 [24; 47] балла при норме не более 25 баллов, что свидетельствует о значимости вегетативного дисбаланса. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на потливость, похолодание кистей и стоп, плохую переносимость жары, диффузные головные боли, ощущение сердцебиения.

Имеются трудности в диагностике нарушений сна у пациентов с дистониями, поскольку большая часть пациентов принимает препараты, влияющие на сон [19]. Средний балл по анкете качества ночного сна составил 19,7 [18; 21] балла. Инсомния отсутствовала у 9 человек (75%), невыраженные нарушения сна были диагностированы у 3 пациентов (25%).

### Заключение

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что немоторные проявления являются неотъемлемой частью клинической картины торсионных мышечных дистоний. Однако, патогенез их развития остается неясным, возможно, он связан с патофизиологическими, нейромедиаторными изменениями в базальных ганглиях головного мозга. Такие немоторные проявления, как хронический болевой синдром, психоэмоциональные, вегетативные нарушения, инсомния, субъективно тяжело переносятся больными, приводя к их социальной дезадаптации, ограничению повседневной активности. Все пациенты с торсионными дистониями нуждаются в более тщательном клинико-неврологическом обследовании с использованием специализированных шкал-опросников, позволяющих оценить выраженность немоторных симптомов. Гипотетически коррекция немоторных проявлений может быть перспективна в отношении повышения эффективности лечения пациентов с торсионными мышечными дистониями. Дальнейшее их изучение позволит сформулировать четкие подходы к медикаментозному лечению и улучшить качество оказания медицинской помощи для данной категории больных.

### ЛИТЕРАТУРА

- Oppenheim H. About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt*. 1911. № 30. P. 1090-107.
- Marsden C.D. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonias). In: Eldridge R, Fahn S, eds. *Advances in neurology*, Vol. 14. New York: Raven Press. 1976. P. 259-76.
- Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia. In: CD Marsden, S Fahn, eds. *Movement disorders 2*. London: Butterworths. 1987. P. 332-58.
- Albanese A., Bhatia K., Bressmann S. Bet al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013. № 28. P. 863-73.
- Erro R., Rubio-Agusti I., Saifee T.A., Cordivari C., Ganos C., Batla A. et al. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014. № 85. P. 965-8.
- Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. М: Медиа сфера, 2013. № 3. С. 85-89.  
*Zalyalova Z.A. Sovremennye klassifikacii myshechnyx distonij, strategiya lecheniya. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. M: Media sfera, 2013. № 3. S. 85-89.*
- Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2000. № 8. С. 60-66.  
*Illarioshkin S.N., Markova E.D., Miklina N.I., Ivanova-Smolenskaya I.A. Molekulyarnaya genetika nasledstvennyx distonicheskix sindromov. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2000. № 8. S. 60-66.*
- Ozelius L., Hewett J.W., Page C. et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997. № 17. P. 40-8.
- Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной хиао неврологии*. 2013. № 2 (7). С. 55-62.  
*Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetika nasledstvennyx form distonii. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2013. № 2 (7). S. 55-62.*
- Batla A. Dystonia: A review. *Neurol India*. 2018. № 66. Suppl S1. P. 48-58.
- Stamelou M., Edwards M.J., Hallett M., Bhatia K.P. The non-motor syndrome of primary dystonia: Clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012. № 135. P. 1668-81.
- Kuypers D.J., Parra V., Aerts S., Okun M.S., Kluger B.M. Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov Disord*. 2011. № 26. P. 1206-17.
- Gundel H., Busch R., Ceballos-Baumann A., Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: A controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007. № 78. P. 1398-400.
- Voon V., Butler T.R., Ekanayake V., Gallea C., Ameli R., Murphy D.L. et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2010. № 25. P. 2249-52.
- Pekmezovic T., Svetel M., Ivanovic N., Dragasevic N., Petrovic I., Tepavcevic D.K. et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009. № 111. P. 161-4.
- Cano S.J., Hobart J.C., Edwards M., Fitzpatrick R., Bhatia K., Thompson A.J., et al. CDIP-58 can measure the impact of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Neurology*. 2006. № 67. P. 22302.
- Soeder A., Kluger B.M., Okun M.S., Garvan C.W., Soeder T., Jacobson C.E. et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol*. 2009. № 256. P. 996-1001.
- Yang J., Shao N., Song W. et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2017. № 7.
- Толмачева В.А. Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность. *Медицинский совет*. М.: Группа «Ремедиум», 2017. № 10. С. 81-86.  
*Tolmacheva V.A. Fokal'nye distonii: nemotornye simptomy i komorbidnost'. Medicinskij sovet. M.: Gruppy «Remedium», 2017. № 10. S. 81-86.*
- Залялова З.А., Абдулгалимова Д.М. Болевой синдром до и после применения Диспорта у пациентов со спастической кривошеей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. № 11. С. 62-65.  
*Zalyalova Z.A., Abdulgaliyeva D.M. Bolevoj sindrom do i posle primeneniya Disporta u pacientov so spasticheskoy krivosheej. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2010. № 11. S. 62-65.*
- Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни*. 2016. № 4. С. 3-12.  
*Orlova O.R. Fokal'nye distonii: sovremennye podhody k diagnostike i vozmozhnosti botulinoterapii. Nervnye bolezni. 2016. № 4. S. 3-12.*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

О. В. Хегай, Н. В. Селянина,

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»

*Селянина Наталья Васильевна – e-mail: nselyanina@mail.ru*

Дата поступления  
10.08.2018

**Цель исследования:** анализ различий в клинической картине болезни Паркинсона в зависимости от пола, с акцентом на немоторном блоке симптомов. **Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин) с болезнью Паркинсона (БП). В исследовании применялись: шкала двигательных расстройств по Хен-Яру, унифицированная шкала оценки проявлений болезни Паркинсона, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, краткая шкала оценки психического статуса, опросник Спилбергера–Ханина, шкала Бека, шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП, разработанная Н. В. Фёдоровой, А. Ю. Яблонской. Обработка данных проводилась непараметрическими методами. **Результаты.** Было выявлено, что у женщин преобладает дрожательно-ригидная форма заболевания, у мужчин – ригидно-дрожательная. У всех пациентов отмечались симптомы вегетативной дисфункции, но у мужчин они были более выражены и среди них доминировали сердечно-сосудистые, терморегуляторные расстройства и депрессивные тенденции. Женщины продемонстрировали более низкий балл по когнитивным шкалам, у них тяжелее проявлялись мочеоловые и трофические расстройства. **Выводы.** В структуре немоторных проявлений БП у мужчин преобладают сердечно-сосудистые и терморегуляторные нарушения, а также депрессивный синдром. У женщин доминируют мочеоловые, трофические и когнитивные расстройства.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, половые различия, автономная вегетативная дисфункция, тревожно-депрессивные расстройства.

**Purpose of the study:** to analyze sex differences in the clinical picture of Parkinson's disease with an emphasis on the non-motor block of symptoms. **Materials and methods.** 50 patients (25 men and 25 women) with Parkinson's disease (PD) were examined. We used the Hen-Yar scale of motor disorders, The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), the Montreal Cognitive Assessment, the Mini-Mental State Examination, the Spielberger-Khanin scale, the Beck Scale, the scale for evaluating of autonomic disorders in patients with PD, developed by Fedorova N.V., Yablonskaya A.Yu. Data processing was carried out by nonparametric methods. **Results.** It was found that women are dominated by a tremor-dominant form of the disease and men are dominated by a rigid-tremor form. All patients had symptoms of autonomic nervous system's dysfunction, but in men it was more severe and cardiovascular, thermoregulatory disorders and depressive symptoms prevailed among them. Women showed a lower score on cognitive scales, they had worse in urinary and trophic disorders. **Conclusions.** In the structure of non-motor manifestations of PD cardiovascular and thermoregulatory disorders, as well as depressive syndrome prevail in men. Women are dominated by genito-urinary, trophic and cognitive disorders.

**Key words:** Parkinson's disease, non-motor symptoms, sex differences, autonomic dysfunction, anxiety-depressive disorders.

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, характерными моторными проявлениями которого являются гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость. Общая распространенность БП – 0,3% населения в мире. Количество больных постоянно увеличивается, в том числе среди лиц трудоспособного возраста. Несмотря на то, что ядром клинической картины БП являются двигательные симптомы, немоторный блок занимает особое место, поскольку может развиваться как по мере прогрессирования двигательного дефицита, так и на «премоторных» стадиях заболевания [1]. Немоторные симптомы, включающие тревожно-депрессивные расстройства, нарушения поведения, когнитивную дисфункцию, дисфункцию автономной нервной системы и расстройства сна, не всегда зависят от длительности заболевания и выраженности двигательного симптомокомплекса, часто опережая и «предсказывая» развитие классических моторных симптомов. Бо-

лее того, немоторные симптомы часто доминируют на развернутых стадиях БП, являясь ведущей причиной инвалидизации и снижения качества жизни [2]. По литературным данным, уровень заболеваемости среди лиц мужского пола несколько выше, чем у женщин. Соотношение мужчин и женщин с БП находится в диапазоне от 1,1 до 2,1 и в среднем составляет 1,46 [3]. Ряд исследований показал, что существуют некоторые половые различия в течении моторных симптомов БП. Часто у лиц женского пола дебютирующим симптомом является тремор покоя, который в последующем доминирует в картине заболевания, а значит, подразумевает более медленное прогрессирование двигательного дефицита, в то время как у мужчин основными начальными симптомами выступают гипокинезия и ригидность [4]. Также имеются наблюдения о различной частоте встречаемости моторных дискинезий у мужчин и женщин [5]. Исследования особенностей в клинической картине БП в зависимости от пола выявили различия и по немоторным симптомам БП. По данным некоторых авторов [6], женщины более склонны к тревожно-депрессивным

расстройств, в то время как мужчинам более свойственны расстройства поведения и агрессия. У мужчин отмечается более сохранная функция пространственной ориентации, которая часто страдает у женщин, в то время как у женщин реже нарушаются речевые функции [7]. В целом, более выраженный когнитивный дефицит выявляется у пациентов с БП среди лиц женского пола. Исследованы также половые различия по некоторым симптомам автономной вегетативной дисфункции. Имеются данные о том, что у женщин чаще и более выражено проявляются расстройства желудочно-кишечного тракта и мочеиспускания [9].

Остаётся неясным вопрос о механизмах, формирующих половые различия немоторных проявлений БП. Исследования в данном направлении актуальны прежде всего с точки зрения доклинической диагностики БП [10], а также подхода к противопаркинсонической терапии.

**Цель исследования:** изучение различий немоторных проявлений БП среди мужчин и женщин и определение взаимосвязи немоторных симптомов с выраженностью двигательного дефицита.

#### Материалы и методы

При проведении работы использовался дизайн исследования «случай–контроль», в котором приняли участие 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин). Критериями включения являлись: достоверно установленный диагноз болезни Паркинсона, отсутствие тяжелой соматической патологии, отсутствие соматической патологии, которая могла выступать в качестве причины некоторых немоторных проявлений, например, нарушение функций тазовых органов как проявление урологической или гинекологической патологии, добровольное согласие на участие в исследовании. В качестве группы контроля было обследовано 16 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Средний возраст основной группы составил 67,9±8 лет (мужчины – 70±6,8 года, женщины – 71±5,2 года), контрольной – 68±9 лет (мужчины – 72±3,1 года, женщины – 71±3,4 года). В исследовании использовались следующие шкалы и опросники: шкала двигательных расстройств при болезни Паркинсона по Хен-Яру, унифицированная шкала оценки проявлений болезни Паркинсона (УШОБП), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), опросник Спилберга–Ханина (для выявления реактивной и личностной тревожности), шкала Бека для определения выраженности депрессии, шкала для оценки вегета-

тивных нарушений у пациентов с БП, разработанная Н. В. Фёдоровой, А. Ю. Яблонской (ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования») [11].

Обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов. Количественные признаки охарактеризованы средним арифметическим значением с указанием среднеквадратичного отклонения. Для сравнения двух независимых признаков использовался критерий Манна – Уитни. Для выявления корреляционных зависимостей применялся критерий Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

#### Результаты и их обсуждение

Обследуемые пациенты предъявляли характерные жалобы на скованность и замедленность движений, тремор, возникающий в покое, нарушение походки, равновесия. Помимо этого, отмечались частые запоры, головокружение после вертикализации, перепады артериального давления, недержание мочи. Акинетико-ригидно-дрожательная форма БП была выявлена в девяти случаях, количество пациентов с дрожательно-ригидной формой составило 31, с ригидно-дрожательной – 10. Длительность заболевания в среднем составила 4±2 года, тяжесть заболевания по Хен-Яру составила 2,7±0,9 балла, выраженность двигательного дефицита по УШОБП – 61,5±11,7 балла.

В основной группе были выявлены вегетативные нарушения легкой и умеренной степени тяжести (средний балл составил 14,5±5,4), в то время как в контрольной группе они отсутствовали (0,1±0,4 балла,  $p=0,00001$ ). Такая же закономерность была выявлена по отдельным блокам вегетативных нарушений: средний балл сердечно-сосудистых нарушений в основной группе составил 5±2,4 балла, что достоверно ( $p=0,001$ ) отличалось от группы контроля (0,25±0,4 балла); выраженность мочеполювых расстройств в группе с БП составила в среднем 2±1,3 балла, что больше, чем в контрольной группе (0,1±0,3 балла,  $p=0,0002$ ); достоверно ( $p=0,0001$ ) ярче проявлялись признаки дисфункции ЖКТ в основной группе (3,2±1,5 балла) относительно лиц без БП (0,4±0,8 балла), тяжесть терморегуляционных и трофических нарушений у пациентов с БП составила 1±0,5 балла и 1±0,2 балла соответственно, в группе контроля оба показателя были равны 0 ( $p=0,0012$ ). Также были выявлены достоверно более выраженные тревожно-депрессивные симптомы в основной

#### ТАБЛИЦА.

*Сравнительная характеристика немоторных проявлений БП у мужчин и женщин*

Оценочные шкалы	Мужчины (баллы)	Женщины (баллы)	Значимость различий между группами
Средняя выраженность вегетативной дисфункции	13,5±10,5	7,4±4,2	$p=0,06$
<b>Средняя выраженность сердечно-сосудистых нарушений</b>	<b>9,1±4,0</b>	<b>2,9±4</b>	<b><math>p=0,00001</math></b>
<b>Средняя выраженность мочеполювых нарушений</b>	<b>1,1±0,6</b>	<b>3,2±1,7</b>	<b><math>p=0,0001</math></b>
Средняя выраженность желудочно-кишечных расстройств	3,6±1,9	3,4±1,7	$p=0,3$
<b>Средняя выраженность нарушений терморегуляции составил</b>	<b>1,4±0,5</b>	<b>0,3±0,4</b>	<b><math>p=0,000001</math></b>
<b>Средняя выраженность трофических нарушений</b>	<b>0,2±0,5</b>	<b>1,0±0,4</b>	<b><math>p=0,00003</math></b>
Средняя выраженность личностной тревожности	44,5±9,0	46,1±10,3	$p=0,5$
Средняя выраженность ситуативной тревожности	42,3±5,8	44,6±7	$p=0,1$
<b>Средняя выраженность депрессии (баллы)</b>	<b>23,6±8,4</b>	<b>11,2±7,7</b>	<b><math>p=0,00001</math></b>
<b>Средняя выраженность когнитивного дефицита MMSE</b>	<b>27,6±1,5</b>	<b>25±2,2</b>	<b><math>p=0,00001</math></b>
<b>Средняя выраженность когнитивного дефицита МоСа</b>	<b>26,0±2,0</b>	<b>23,1±3,1</b>	<b><math>p=0,001</math></b>

*Примечание:* жирным шрифтом выделена статистическая значимость отличий между группами мужчин и женщин.

группе относительно здоровых лиц: в среднем в группе с БП определялся высокий уровень личностной тревожности и составил  $45,0 \pm 9,6$  балла, что достоверно ( $p=0,0002$ ) выше, чем в группе без БП ( $21,0 \pm 8,0$  баллов).

Средняя выраженность ситуативной тревожности у пациентов с БП составила  $43,1 \pm 6,5$  балла, что соответствует умеренной тревожности, в то время как в группе контроля этот показатель был равен  $20,2 \pm 4,3$  балла, что достоверно ниже ( $p=0,0001$ ) и говорит о низком уровне тревожности среди лиц контрольной группы. В группе с БП была выявлена депрессия в основном средней степени тяжести, составив  $19,2 \pm 3,4$  балла, что значительно выше по сравнению со здоровыми лицами, у которых депрессивные симптомы обнаружены не были ( $6,3 \pm 1,1$  балла,  $p=0,0011$ ). В основной группе были выявлены когнитивные нарушения от легкой до выраженной степени тяжести, в группе контроля – в основном легкие. Исследуемые без БП значительно ( $p=0,01$ ) лучше справились с тестом MMSE ( $29 \pm 0,5$  балла), чем основная группа ( $25 \pm 2,3$  балла).

При сравнении клинических проявлений БП у мужчин и женщин получены следующие результаты. Из девяти случаев с акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания пять пациентов были женского и четверо – мужского пола. В структуре дрожательно-ригидной формы заболевания количественное преимущество принадлежало женщинам ( $n=21$ ), в то время как количество мужчин с данной формой составило 10. Ригидно-дрожательная форма была диагностирована у восьми мужчин и двух женщин. Достоверных различий по тяжести заболевания, включая степень заболевания по Хен-Яру, выраженности двигательного дефицита с точки зрения субъективной и объективной оценки по УШОБП и моторных осложнений выявлено не было. Таким образом, сравнительный анализ тяжести заболевания не показал значимых различий в зависимости от пола, однако было выявлено преобладание дрожательно-ригидной формы у женщин и акинетико-ригидной – у мужчин, что сопоставимо с литературными данными.

Половые различия немоторных проявлений представлены нами в таблице. Как видно из таблицы, у пациентов с БП женского пола более выражены когнитивные, трофические, мочеполовые нарушения, в то время как у мужчин в структуре вегетативной дисфункции доминировали нарушения терморегуляции и сердечно-сосудистой деятельности, а также более высокий балл по шкале депрессии.

У мужчин были выявлены следующие корреляции: общая выраженность вегетативной дисфункции показала достоверную взаимосвязь с тяжестью заболевания ( $R=0,4$ ;  $p=0,03$ ), с личностной тревожностью ( $R=0,5$ ;  $p=0,01$ ). Чем сильнее проявлялись расстройства мочеиспускания, тем тяжелее протекала депрессия ( $R=0,4$ ;  $p=0,02$ ). Среди пациентов женского пола была выявлена достоверная положительная корреляция между общей выраженностью вегетативных расстройств и выраженностью моторного дефицита по УШОБП ( $R=0,7$ ;  $p=0,00001$ ). Сердечно-сосудистые расстройства достоверно взаимосвязаны с тяжестью заболевания по Хен-Яру ( $R=0,4$ ;  $p=0,01$ ) и с выраженностью двигательного дефекта по УШОБП ( $R=0,6$ ;  $p=0,01$ ). Также удалось выявить прямую зависимость мочеполовой дисфункции с тяжестью заболевания по Хен-Яру ( $R=0,8$ ;  $p=0,00001$ ), стадией заболевания ( $R=0,6$ ;  $p=0,001$ ). Желудочно-кишечные расстрой-

ства положительно коррелируют с выраженностью двигательного дефицита по УШОБП ( $R=0,6$ ;  $p=0,01$ ). Выявлена достоверная взаимосвязь нарушений терморегуляции с ситуационной тревожностью ( $R=0,3$ ;  $p=0,012$ ). Таким образом, в обследуемой нами когорте БП у женщин в большей степени выявляется зависимость моторных и немоторных проявлений. Всеобщая выявляемость немоторных симптомов и отсутствие явной зависимости от течения моторных нарушений диктует необходимость расширения концепции БП как мультисистемного заболевания.

### Выводы

Симптомы вегетативной дисфункции в целом более выражены у пациентов мужского пола преимущественно за счет сердечно-сосудистых, терморегуляционных нарушений, в то время как у женщин доминируют мочеполовые и трофические нарушения. Мужчины с БП более подвержены депрессивным расстройствам, у женщин чаще выявляется когнитивный дефицит различной степени выраженности. Разница в клинической картине немоторных проявлений в зависимости от пола обуславливает необходимость проведения более масштабных исследований с целью разработки новых подходов к диагностике БП и коррекции моторных и немоторных симптомов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Торган Т.И., Байдина Т.В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. № 2. С. 535-538.
2. Torgan T.I., Bajdina T.V. Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2012. T. 8. № 2. S. 535-538.
3. Воскресенская О.Н., Раздорская В.В., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 8. № 3. С. 379-384.
4. Voskresenskaya O.N., Razdorskaya V.V., Yudina G.K. *Bolezni' Parkinsona v Rossii: rasprostranennost' i zabolevaemost' (obzor)*. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2016. T. 8. № 3. S. 379-384.
5. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона // В кн.: «Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению» / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановской-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпрессинформ, 2002. С. 233-256.
6. Levin O.S. *Psixicheskie rasstrojstva pri bolezni Parkinsona // V kn.: «Ehksstrapiramidnye rasstrojstva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu» / pod red. V.N. Shtoka, I.A. Ivanovskoj-Smolenskoy, O.S. Levina. M.: MEDpressinform, 2002. S. 233-256.*
7. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2017. V. 22. № 7. P. 1901-1911.
8. Donald W.P., Larry J.Y. Sex Differences in Neurological and Psychiatric Disorders. *The New England Journal of Medicine*. V. 35. № 3. P. 370-384.
9. Hubble J.P., Lyons K.E. Gender differences of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. V. 21. № 2. P.118-121.
10. Яковлева Т.В., Каракулова Ю.В., Демчук Н.Д. Особенности гуморальной серотониновой системы и немоторные проявления при болезни Паркинсона. *Медицинский Альманах*. 2017. № 5. С. 83-86.
11. Yakovleva T.V., Karakulova Yu.V., Demchuk N.D. *Osobennosti gumoral'noj serotoninovoj sistemy i nemotornye proyavleniya pri bolezni Parkinsona. Medicinskij Al'manax*. 2017. № 5. S. 83-86.
12. Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы неврологии*. 2017. Т. 11. № 4. С. 1-14.
13. Titova N.V., Chauduri K.R. *Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona: podvodnaya chast' ajsberga. Annaly nevrologii*. 2017. T. 11. № 4. S. 1-14.
14. Фёдорова Н.В., Мирецкая А.В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона. Психические расстройства в общей медицине. 2009. Т. 5. № 11. С. 36-39.
15. Fyodorova N.V., Mireckaya A.V. *Affektivnye rasstrojstva pri bolezni Parkinsona. Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2009. T. 5. № 11. S. 36-39.
16. Borgman A.N., Engler H.B., Scott B.D. Gender differences in the profile of symptoms of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. V. 102. № 10. P. 37-43.
17. Фёдорова Н.В., Яблонская А.Ю. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Методическая разработка. ГОУ ДПО РМАПО. 2011. С. 2-30.
18. Fyodorova N.V., Yablonskaya A.Yu. *Shkala dlya ocenki vegetativnyx narushenij u pacientov s boleznyu Parkinsona. Metodicheskaya razrabotka. GOU DPO RMAPO*. 2011. S. 2-30.

## V. Актуальные вопросы нейрохирургии

УДК: 616.8-089-005

Код специальности ВАК: 14.01.18; 14.01.20; 14.03.03

**О СОПРЯЖЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИНЕЙНОГО И ОБЪЕМНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У ПОСТРАДАВШИХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

 А. О. Трофимов<sup>1</sup>, А. А. Копылов<sup>1</sup>, А. Ю. Абашкин<sup>2</sup>, А. Ю. Шелудяков<sup>1</sup>, М. Ю. Юрьев<sup>2</sup>, М. В. Карельский<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Трофимов Алексей Олегович – e-mail: xtro7@mail.ru

 Дата поступления  
27.07.2018

**Цель работы:** сопоставить данные о линейном и объемном мозговом кровотоке при ЧМТ и на этой основе оценить состояние ауторегуляции мозгового кровотока при диффузных повреждениях головного мозга и после удаления внутричерепных гематом. **Материалы и методы.** Исследованы 75 пациентов с диффузной ЧМТ, а также 95 пострадавших после удаления острых внутричерепных гематом. Всем этим пациентам были выполнены перфузионные компьютерно-томографические исследования головного мозга и транскраниальная доплерография. **Результаты.** У пациентов с диффузной ЧМТ объемная скорость мозгового кровотока имела статистически достоверные, умеренно-выраженные корреляционные связи с линейной скоростью ( $r=0,28$ ;  $p=0,0149$  – слева;  $r=0,382$ ;  $p=0,00075$  – справа). У пострадавших с диффузными повреждениями мозга и развившимся церебральным вазоспазмом не было выявлено достоверных корреляционных связей ( $p=0,902$  – на стороне вазоспазма;  $p=0,758$  – на стороне, противоположной вазоспазму). После удаления внутричерепных гематом у пациентов не было выявлено значимых корреляционных связей между показателями линейной скорости кровотока в СМА и объемной скорости кровотока ни на стороне удаленной гематомы (перифокальная зона), ни на противоположной стороне. После оперативного лечения на фоне развития церебрального сосудистого спазма показано наличие слабой отрицательной, но статистически достоверной корреляционной связи между объемной и линейной скоростью мозгового кровотока в области удаленной оболочечной гематомы. ( $r=-0,260$ ;  $p=0,024$ ). **Выводы.** В остром периоде травматических внутричерепных кровоизлияний и после удаления внутричерепных гематом у пострадавших отмечается развитие нарушений процессов сопряжения между показателями линейного и объемного мозгового кровотока, которые углубляются по мере нарастания тяжести повреждений и присоединения вазоспазма, что свидетельствует о грубом повреждении механизма ауторегуляции мозговой перфузии.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, линейный мозговой кровоток, объемный мозговой кровоток.

**Purpose of the study** was to investigate the feasibility of the comparison of the cerebral macro- and microcirculation, using perfusion CT and transcranial Doppler (TCD) the state of autoregulation at traumatic brain injury (TBI) and. **Materials and methods.** The patients were divided into two groups: group 1 included 75 patients with diffuse TBI and group 2 comprised 95 patients with TBI and IH. Assessment of CBFV in both middle cerebral arteries (MCAs) was performed simultaneously or immediately followed by PCT. **Results.** In patients with diffuse TBI and SAH the CBF had statistically valid, moderately expressed correlations with the CBFV ( $r=0,28$ ,  $p=0,0149$  on the left side;  $r=0,382$ ,  $p=0,00075$  on the right side). In the TBI sufferers with diffuse TBI and the developed cerebral vasospasm, correlation analysis has not reveal any reliable correlation between the values of the CBF and CBFV in the MCA ( $p=0,902$  on the left,  $p=0,758$  on the right). In patients after surgery at TBI the performed correlation analysis has not revealed any reliable correlations between the CBFV and CBF velocity in the temporal lobes neither on the side of the removed IH nor on the opposite side. **Conclusion.** We found a significant positive correlation between the CBF and CBFV in this group. The greatest correlation was noted in TBI patients with diffuse lesions without the development of a coarse shift of the midline structures and dislocation syndrome. The strength and reliability of correlations decreased as the severity of injuries enhanced and complications of the acute TBI period occurred.

**Key words:** traumatic brain injury, perfusion computed tomography, cerebral blood flow.

**Введение**

Посттравматическая церебральная ишемия является одним из наиболее тяжелых осложнений черепно-мозговой травмы (ЧМТ), приводящих к увеличению летальности, ухудшению исходов и нарастанию инвалидизации [1].

Одной из важнейших причин ее развития считается нарушение сопряжения между линейным и объемным мозговым кровотоком, ведущее к расстройствам микроциркуляции [2].

До настоящего времени считается, что линейный мозговой кровоток является производной величиной от объемного, что служит основанием для экстраполяции данных, полученных при транскраниальной доплерографии, на состояние глобального мозгового кровотока, а коэффициенты корреляции между ними – основой для расчета деривативных величин, оценивающих состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции [3].

Однако современные исследования свидетельствуют о том, что даже в неповрежденном мозге эта корреляция наблюдается не всегда [4].

Работы по сопоставлению линейного и объемного кровотока при черепно-мозговой травме и изучению на его основе состояния церебральной ауторегуляции малочисленны, а их результаты противоречивы [4–6], что и определяет актуальность нашей работы.

**Цель работы:** сопоставить данные о линейном и объемном мозговом кровотоке при ЧМТ и на этой основе оценить состояние ауторегуляции мозгового кровотока при диффузных повреждениях головного мозга и после удаления внутричерепных гематом.

### Материалы и методы

Были исследованы 170 пациентов с ЧМТ, из них 75 пациентов с диффузной ЧМТ (группа 1) и 95 пострадавших после удаления острых и подострых внутричерепных гематом (65 – субдуральных, 18 – эпидуральных и 12 – множественных гематом), которые составили вторую группу.

Средний возраст пострадавших с диффузными повреждениями составил  $34,7 \pm 15,5$  года; (min 15; max 79), уровень бодрствования по ШКГ перед исследованием в среднем составил  $10,3 \pm 1,95$  (min 5; max 13), степень тяжести по ISS перед исследованием в среднем составила  $44,7 \pm 8,3$  (min 25; max 81).

Средний возраст пострадавших после удаления внутричерепных гематом составил  $35,5 \pm 14,8$  года (min 16; max 73), уровень бодрствования по ШКГ и ISS перед исследованием –  $10,6 \pm 2,8$  (min 4; max 13) и  $31 \pm 11$  (min 9; max 45), соответственно. Достоверных отличий от группы диффузных повреждений выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### Инструментальные исследования

Всем этим пациентам были выполнены перфузионные компьютерно-томографические исследования головного мозга (ПКТ) на 64-срезовом томографе Philips Ingenuity CT (Philips Medical systems, Cleveland, USA) в режиме «Perfusion JOG». ПКТ были проведены в группе с диффузными повреждениями в сроки от 1 до 12 суток с момента получения травмы (в среднем на  $4 \pm 3$  сут.), в группе после удаления внутричерепных гематом – в сроки от 2 до 8 суток после операции (в среднем на  $4 \pm 2$  сут). Все пациенты находились на спонтанном дыхании, не требовали седации и катехоламиновой поддержки артериального давления.

Протокол ПКТ-исследования включал планировочную неконтрастную КТ головного мозга. Далее проводилось 16 сканирований головного мозга на фоне введения контрастного вещества (режим «Perfusion JOG»). Контрастное вещество (Ultravist 370, Shering AG, Germany) вводилось автоматическим шприцем-инъектором (Stellant, One Medrad, Indianapolis, USA) в периферическую вену через стандартный катетер (20G) со скоростью 5 мл/сек в дозе 50 мл на одно исследование или центральную вену со скоростью 3 мл/сек в дозе 35 мл на одно исследование. Параметры сканирования: разрешение – стандартное, коллимация –  $32 \times 1,25$ , время ротации – 0,5 сек; время сканирования – 60 сек; режим сканирования – непрерывный (continuous scan); напряжение на рентгеновской трубке (пиковое) – 80 кВ; ток трубки – 160 мА, об-

щее количество срезов – 240, матрица –  $512 \times 512$ . После сканирования объем полученных данных передавался на сервер PACS (ООО «КИР», РФ), а затем удаленно анализировался в компьютерных программах Philips Extended Brilliance Workspace (Philips HealthCare Netherland B.V., Best, the Netherlands), на которых производилось построение значения объемной скорости мозгового кровотока (ОСК) (CBF – cerebral blood flow). «Зоны интереса» у пациентов обеих групп устанавливались симметрично субкортикально в височных долях на уровне средней височной извилины, что соответствовало зоне кровоснабжения средней мозговой артерии. Развитие «ангиографического» церебрального вазоспазма диагностировалось при анализе контраст-усиленной КТ головного мозга на основании асимметричного изменения просвета одной или нескольких крупных внутричерепных артерий [7].

Сразу после окончания ПКТ всем пациентам выполнялась транскраниальная доплерография обеих средних мозговых артерий (Сономед 300М, Спектротомед, РФ) датчиком 2 МГц с оценкой средней линейной скорости кровотока (Vav), что обеспечивало однотипные условия исследования мозгового кровотока.

### Статистический анализ

Данные имели нормальное распределение, поэтому были представлены в виде  $\text{среднее} \pm \text{среднее квадратичное отклонение}$ . Сравнения между группами проводились по t-критерию Стьюдента. Также применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента Пирсона. Уровень значимости принимался как  $p < 0,05$ . Для выполнения анализа использовалась программа Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

### Результаты исследования

Статистические данные о параметрах линейной и объемной скорости кровотока приведены в таблице в виде  $M \pm m$  [min; max].

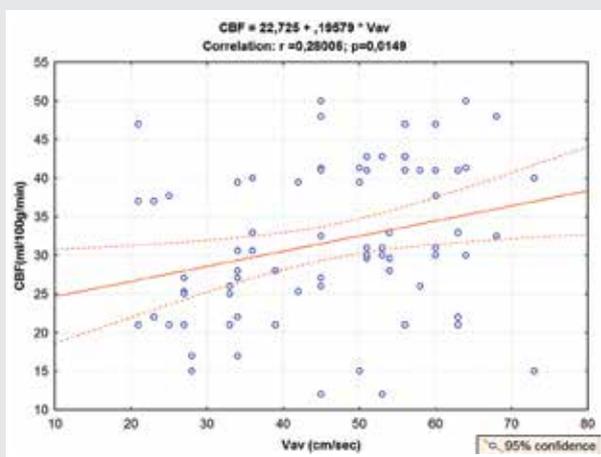
У пациентов с диффузной ЧМТ (тип Marshall II–III и Rotterdam 1–3 балла) объемная скорость мозгового кровотока имела статистически достоверные, умеренно выраженные корреляционные связи с линейной скоростью ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,0149$  – слева;  $r = 0,382$ ;  $p = 0,00075$  – справа) (рис. 1, 2).

### ТАБЛИЦА.

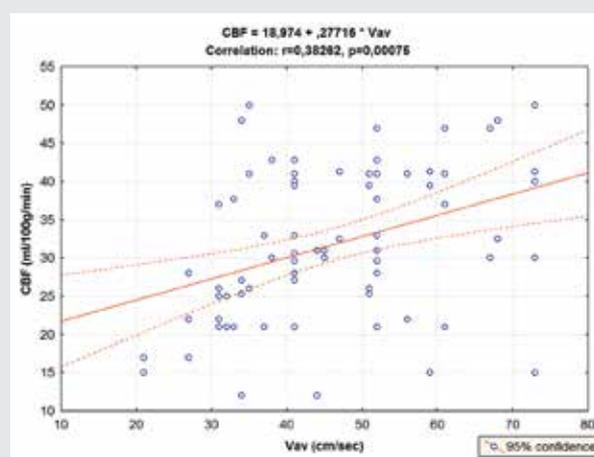
Распределение исследуемых показателей в группах

№		Vav, (см/сек.)	ОСК, (мл/100 г х мин)
1	Группа с диффузными повреждениями головного мозга	$46,1 \pm 13,8$	$31,7 \pm 10$
2	Группа после удаления внутричерепных гематом (на стороне удаленной гематомы)	$36,8 \pm 12,8$	$32,3 \pm 17,7$
3	Группа после удаления внутричерепных гематом (на стороне, противоположной удаленной гематоме)	$48,7 \pm 17,7$	$28,4 \pm 11,1$
4	P (1-2)	0,005*	0,138
5	P (1-3)	0,5	0,194
6	P (2-3)	0,001*	0,247

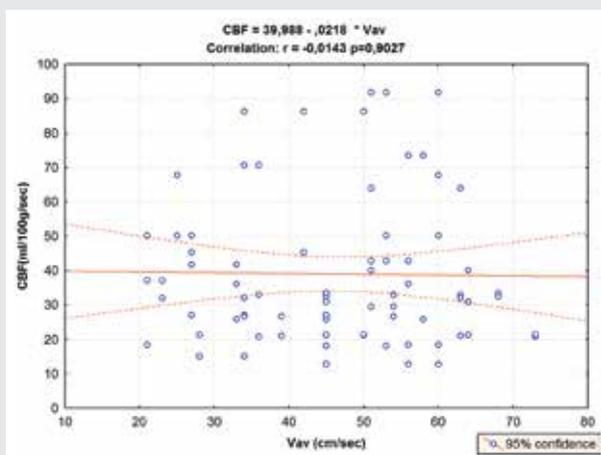
Примечание: \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .



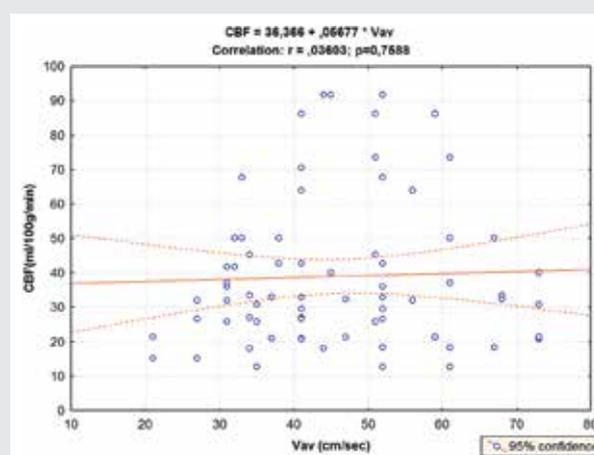
**РИС. 1.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной и линейной скорости мозгового кровотока в левом полушарии у пострадавших с диффузными церебральными повреждениями.



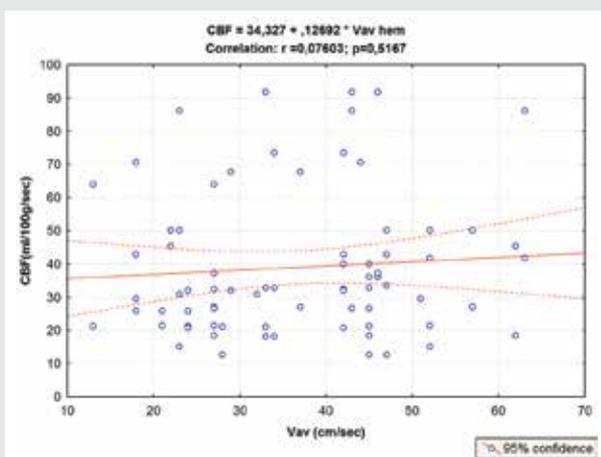
**РИС. 2.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной и линейной скорости мозгового кровотока в правом полушарии у пострадавших с диффузными церебральными повреждениями.



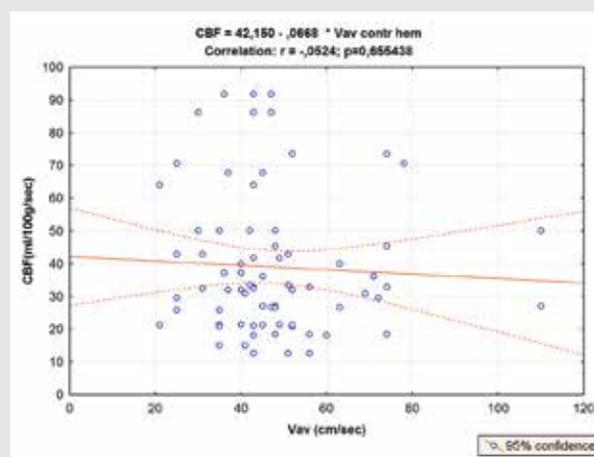
**РИС. 3.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной и линейной скорости мозгового кровотока на стороне церебрального вазоспазма на фоне ЧМТ.



**РИС. 4.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной и линейной скорости мозгового кровотока на стороне церебрального вазоспазма на фоне ЧМТ.



**РИС. 5.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной (CBF) и линейной скорости мозгового кровотока (Vav) на стороне удаленной гематомы.



**РИС. 6.**  
Результаты сопоставлений между значениями объемной (CBF) и линейной скорости мозгового кровотока (Vav) на стороне, противоположной удаленной гематоме.

Примечание к рис. 1–8: прерывистые красные линии обозначают 95% доверительный интервал для регрессии (сплошная красная линия).

У пострадавших с диффузными повреждениями мозга и развившимся церебральным вазоспазмом при проведении корреляционного анализа между значениями объемной скорости мозгового кровотока в височных долях и линейной скорости кровотока в СМА у пациентов не было выявлено статистически достоверных корреляционных связей ( $p=0,902$  – на стороне вазоспазма;  $p=0,758$  – на стороне, противоположной вазоспазму) (рис. 3, 4).

У пострадавших после удаления внутричерепных гематом проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляционных связей между показателями линейной скорости кровотока в СМА и объемной скорости кровотока в височных долях ни на стороне удаленной гематомы (перифокальная зона), ни на противоположной стороне (рис. 5, 6).

В то же время у пациентов после оперативного лечения на фоне развития церебрального сосудистого спазма показано наличие слабой отрицательной, но статистически достоверной корреляционной связи между объемной и линейной скоростями мозгового кровотока в области удаленной облолочечной гематомы ( $r=-0,260$ ;  $p=0,024$ ) (рис. 7).

Однако на противоположной стороне мозга статистически достоверной взаимосвязи между указанными параметрами выявить не удалось ( $p=0,475$ ) (рис. 8).

### Обсуждение

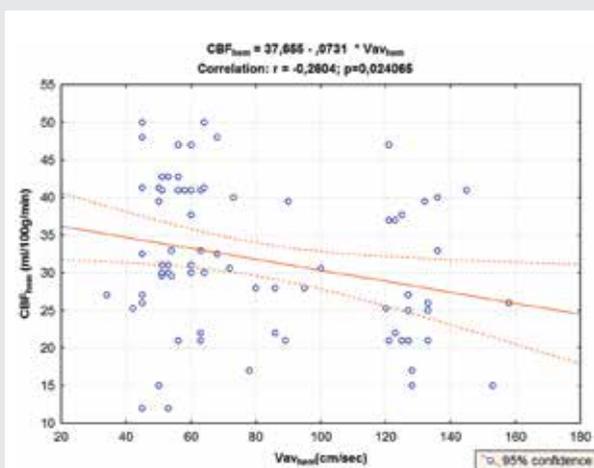
Проведенные многопараметрические исследования впервые позволили изучить у пострадавших с ЧМТ реакции церебральной микроциркуляции во взаимосвязи с динамикой показателей макроциркуляции. Нами были установлены множественные статистически достоверные корреляционные связи между исследуемыми параметрами. Наибольшая сила корреляций отмечена у пациентов с диффузными повреждениями, без развития грубого смещения срединных структур и дислокационного синдрома. И напротив, сила и достоверность корреляционных связей уменьшалась по мере нарастания тяжести повреждений и присоединения осложнений острого периода ЧМТ.

Так, у пострадавших с диффузными повреждениями (II–III тип по Marshall) нами впервые была выявлена достоверная, положительная корреляция между объемной и линейной скоростями мозгового кровотока.

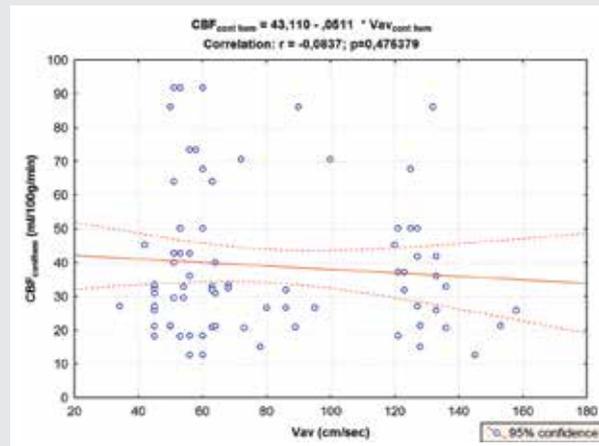
Похожая картина была отмечена нами и при исследовании пациентов в остром периоде после удаления травматических внутричерепных гематом. Хотя сопоставление данных о перфузии у пациентов этой группы не выявило достоверных различий между стороной удаленной гематомы и противоположным полушарием, взаимосвязи между параметрами мозгового кровотока оказались серьезно нарушены. Так, было показано, что у пациентов данной группы объемная скорость кровотока достоверно не соотносилась с его линейной скоростью. При развитии церебрального вазоспазма были выявлены отрицательные корреляционные связи между объемной и линейной скоростями кровотока. По нашему мнению, совпадающему с выводами других исследователей [8, 9], развитие этих феноменов является следствием грубых нарушений ауторегуляции мозгового кровотока, так как увеличение линейной скорости кровотока при развитии вазоспазма приводит к обратной реакции – падению объемного кровотока. Изучение этих изменений необходимо для уточнения причин развития вторичных повреждений головного мозга после ЧМТ и определения возможных путей предупреждения их формирования и коррекции лечения [10].

### Заключение

В остром периоде травматических внутричерепных кровоизлияний и после удаления внутричерепных гематом у пострадавших отмечается развитие нарушений процессов сопряжения между показателями линейного и объемного мозгового кровотока, которые углубляются по мере нарастания тяжести повреждений и присоединения вазоспазма, что свидетельствует о грубом повреждении механизма ауторегуляции мозговой перфузии.



**РИС. 7.** Результаты сопоставлений между значениями объемной (CBF) и линейной скорости мозгового кровотока (Vav) на стороне удаленной гематомы при развитии церебрального вазоспазма.



**РИС. 8.** Результаты сопоставлений между значениями объемной (CBF) и линейной скорости мозгового кровотока (Vav) на стороне, противоположной удаленной гематоме, при развитии сосудистого спазма.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Donnelly J., Aries M.J., Czosnyka M. Further understanding of cerebral autoregulation at the bedside: possible implications for future therapy. *Expert Rev. Neurother.* 2015. № 15 (2). P. 169-185.
2. Liu J., Zhu Y.S., Hill C., Zhang R. Cerebral autoregulation of blood velocity and volumetric flow during steady-state changes in arterial pressure. *Hypertension.* 2013. Nov. 62 (5). P. 973-979. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01867.
3. Payne S. *Cerebral Autoregulation: Control of Blood Flow in the Brain.* Springer. 2016.
4. D molis P., Tran Dinh Y.R., Giudicelli J.F. Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke.* 1996. Oct. № 27 (10). P. 1835-1839.
5. Carrera E., Lee L.K., Giannopoulos S., Marshall R.S. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects. *J. Neurol. Sci.* 2009. № 285 (1-2). P. 191-194.
6. Mohrman D.E., Heller L.J. *Cardiovascular physiology.* 8<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill. 2013.
7. Shankar J.J.S., Tan I.Y.L., Krings T., Terbrugge K., Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology.* 2012. № 54. P. 197-203.
8. Hamner J.W., Tan C.O., Lee K., Cohen M.A., Taylor J.A. Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans. *Stroke.* 2010. № 41 (1). P. 102-109.
9. Hamner J.W., Tan C.O., Tzeng Y.C., Taylor J.A. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J. Physiol.* 2012. № 590 (Pt 24). P. 6343-6352.
10. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P., Gross J. Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation. *Circ. Res.* 1990. № 67 (4). P. 826-834.



УДК: 616.831-007.64-089.168.1

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18

## БЕССИМПТОМНАЯ ФОРМА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

 А. А. Олейник<sup>1</sup>, Е. А. Олейник<sup>1</sup>, А. Д. Олейник<sup>2</sup>, Н. Е. Иванова<sup>1</sup>, А. Ю. Иванов<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Бюро медико-социальной экспертизы № 9, ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской области», г. Белгород

Олейник Анна Анатольевна – e-mail: doctor.an.an@mail.ru

 Дата поступления  
10.08.2018

**Целью исследования** явились разработка способа выявления различных форм течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде и анализ бессимптомной формы. **Материалы и методы.** В работе приведен анализ данных комплексного обследования 98 больных с множественными аневризмами сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде. **Результаты.** При различных сочетаниях клинко-лучевых проявлений заболевание приобретает одну из трех основных форм течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде – бессимптомную (35,7%), очаговую (61,24%), осложненную (3,06%). Принимая во внимание клинко-лучевые проявления заболевания, нами выявлено, что бессимптомная форма течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде имеет следующие варианты своего клинического течения: в 28,6% – бессимптомный, в 4% – бессимптомный прогрессирующий, в 3% – бессимптомный рецидивный. Каждый вариант клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга могут быть как на фоне полного «выключения» из кровотока аневризм – 12,2%, так и в процессе этапного лечения – 23,5%. **Заключение.** Каждый из выявленных вариантов бессимптомного течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде имеет свои клинко-лучевые критерии диагностики и требует проведения различных лечебных и реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** артериальные аневризмы, церебральные аневризмы, множественные аневризмы, отдаленный послеоперационный период, сосуды головного мозга, клинические формы.

**Purpose of this study** was to develop various types of flow of multiple cerebral aneurysms in a remote process after analysis and analysis of the asymptomatic form. **Materials and methods.** The data of the complex examination of 98 patients with multiple cerebral aneurysms in the long-term postoperative period are analyzed. **Results.** In various combinations of clinical and radiation manifestations, the disease acquires one of the three main forms of the course of multiple cerebral aneurysms in the distant postoperative period: asymptomatic (35,7%), focal (61,24%), complicated (3,06%). Taking into account the clinical and radiation manifestations of the disease, we found that the asymptomatic form of the flow of multiple cerebral aneurysms in the distant postoperative period has the following variants of its clinical course: in 28,6% – asymptomatic, in 4% – asymptomatic progressing, in 3% – asymptomatic recurrent. Each variant of the clinical course of multiple aneurysms of cerebral vessels can be both on the background of a complete «turn off» of the aneurysm blood flow – 12,2%, and in the process of stage treatment – 23,5%. **Conclusion.** Each of the revealed variants of asymptomatic flow of multiple cerebral aneurysms in the remote postoperative period has its clinical and radiation criteria for diagnosis, and requires the implementation of various therapeutic and rehabilitation measures.

**Key words:** arterial aneurysms, cerebral aneurysms, multiple aneurysms, distant postoperative period, brain, clinical forms.

## Введение

Множественные аневризмы сосудов головного мозга диагностируются в 10–35% случаев [1–3]. Основным патогенетическим фактором развития данной патологии сосудов головного мозга являются дегенеративные изменения в сосудистой стенке [4, 5].

Основным клиническим проявлением аневризм сосудов головного мозга является субарахноидальное кровоизлияние [6–8]. По данным L. R. Guterman и соавт. (1996) и W. I. Schievink (1997), около 90% внутричерепных аневризм до разрыва и субарахноидального кровоизлияния клинически протекают бессимптомно, а 10% имеют опухолеподобное клиническое течение, вызывая «масс-эффект» [1, 9].

До настоящего времени при изучении проблем, связанных с множественными аневризмами сосудов головного мозга, уделяется внимание только предоперационному обследованию больных и хирургическим аспектам лечения. В то же время существующие проблемы, связанные с этой патологией сосудов головного мозга в послеоперационном периоде, после проведения одного из этапов хирургического лечения и после завершения всех этапов вмешательства, практически не обсуждаются.

Разнообразие клинических проявлений множественных церебральных аневризм в послеоперационном периоде и существующие трудности при реабилитации больных на данном этапе лечения делают эту патологию сосудов головного мозга значимой проблемой, что вызывает необходимость поиска новых и усовершенствования существующих подходов при лечении множественных аневризм сосудов головного мозга [10].

При детальном изучении различных проявлений множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде нами отмечено, что появляется возможность проследить за динамикой заболевания, подобрать и прогнозировать наиболее адекватный вид или комплекс реабилитационных мероприятий.

Учитывая данный факт, **целью настоящего исследования** явилась разработка способа выявления различных форм течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде на основе анализа клинических проявлений множественных аневризм, позволяющего выбрать наиболее оптимальную методику реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни.

## Материалы и методы

Современная лучевая диагностика поражения сосудов головного мозга создала возможность для детального сопоставления выявленных патологических изменений с клиническими проявлениями заболевания в отдаленном послеоперационном периоде.

Проведенный анализ данных комплексного клинического обследования больных с множественными аневризмами сосудов головного мозга в предоперационном и послеоперационном периоде позволил нам уточнить возможные варианты течения заболевания в отдаленном послеоперационном периоде и разработать «Способ выявления разновидности формы множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде». Предложено проводить определение фор-

мы течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде индивидуально, в зависимости от преобладающих патогенетических, клинико-неврологических и лучевых проявлений заболевания в динамике, с последующим выявлением специфических различий.

Сущность способа заключается в сравнительной оценке данных комплексного обследования больного (включая клинико-неврологический осмотр и данные лучевого обследования) до оперативного вмешательства, с выявленными данными в отдаленном послеоперационном периоде. Полученные результаты рассматриваются в целом, как единый комплекс. Это позволило установить значимые критерии выявления трех основных форм течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде (бессимптомная, очаговая и осложненная).

Среди обследуемых 98 больных были 26 мужчин (26,5%) и 72 женщины (73,5%). Возраст пациентов составил от 24 до 69 лет, средний возраст –  $48,5 \pm 2,38$  года. Пациентам проводился стандартный диагностический комплекс: осмотр неврологом, офтальмологом, МРТ, МР-ангиография головного мозга, СКТ-ангиография головного мозга, селективная церебральная ангиография головного мозга.

## Результаты и их обсуждение

Бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде выявлена в 35,7%.

Бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга диагностирована как в период поэтапного выключения аневризм из мозгового кровотока (23,5%), так и в период после выключения всего комплекса аневризм из кровотока (12,2%). В зависимости от патогенетических процессов, происходящих в сосудах головного мозга (хорошо выявляемых методами лучевой диагностики), структурная сосудистая патология может отсутствовать или может проявляться в виде рецидивирования, прогрессирования или одновременного рецидивирования и прогрессирования патологического процесса.

Принимая во внимание этап выполненного оперативного вмешательства и клинико-лучевые проявления заболевания, выявлено, что бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде имеет 3 варианта течения.

28,6% – бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде выявлялась как после «выключения» всего комплекса аневризм из кровотока, так и во время поэтапного планового лечения.

Бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга клинически проявляется отсутствием кровоизлияний в послеоперационном периоде и отсутствием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

Нейровизуализационное исследование выявляет полное «выключение» всех аневризм из кровотока или сочетание полного «выключения» одной или нескольких аневризм с

одной или несколькими неоперированными аневризмами сосудов головного мозга. Данная форма не исключает наличия аневризматических расширений сосудов головного мозга и/или аневризм мелких размеров, не требующих оперативного вмешательства и являющихся прогностически благоприятными по вероятности кровоизлияния.

Образование данной формы клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде происходит после каждого из последовательных этапов оперативного лечения до полного и полноценного выключения всех аневризм из мозгового кровотока.

Вариант бессимптомной прогрессирующей формы клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде после выключения комплекса аневризм из кровотока нами выявлен в 4%.

Данная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга после выключения комплекса аневризм из кровотока в отдаленном послеоперационном периоде клинически проявлялась отсутствием кровоизлияний в послеоперационном периоде и отсутствием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

Нейровизуализационная картина выявляла образование новых аневризм любых размеров или аневризматических расширений на фоне полного «выключения» всех аневризм сосудов головного мозга или во время планового поэтапного «выключения» аневризм из кровотока.

Образование данной формы клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде происходит при появлении новых аневризм любых размеров или аневризматических расширений после полноценного оперативного лечения аневризм сосудов головного мозга.

В 3% отмечена бессимптомная рецидивирующая форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде после выключения всего комплекса аневризм из кровотока или во время планового поэтапного «выключения» аневризм.

Данная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде клинически проявляется отсутствием кровоизлияний в послеоперационном периоде и отсутствием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

При нейровизуализационном исследовании выявлялся рецидив одной или нескольких аневризм (заполнение одной или нескольких из оперированных аневризм) среди всех ранее «выключенных» аневризм сосудов головного мозга.

Образование данной формы клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде происходит при рецидиве одной или нескольких аневризм (заполнение одной или нескольких из оперированных аневризм) среди всех ранее «выключенных» аневризм сосудов головного мозга.

Следует отметить, что на фоне продолжающихся дегенеративных процессов в стенках сосудов головного мозга

послеоперационная бессимптомная форма клинического течения заболевания множественных аневризм сосудов головного мозга может приобрести клинико-лучевые проявления любой другой формы.

#### Заключение

Анализ данных комплексного обследования больных с множественными аневризмами сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде позволяет считать, что данное заболевание в отдаленном послеоперационном периоде в результате прогрессирования дегенеративных процессов в стенках сосудов головного мозга может прогрессировать. При различных сочетаниях клинико-лучевых проявлений заболевание в отдаленном послеоперационном периоде приобретает одну из трех основных клинических форм течения множественных аневризм сосудов головного мозга: бессимптомную, очаговую, осложненную.

Бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга может развиваться как в период поэтапного выключения аневризм из мозгового кровотока, так и в период после выключения всего комплекса аневризм из кровотока. С учетом этапа выполненного оперативного вмешательства и клинико-лучевых проявлений заболевания выявлено, что бессимптомная форма течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде имеет следующие варианты своего течения:

- бессимптомный,
- бессимптомный прогрессирующий,
- бессимптомный рецидивный.

Каждый из перечисленных вариантов бессимптомного течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде имеет свои клинико-лучевые критерии диагностики и требует проведения различных лечебных и реабилитационных мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В. Хирургия аневризм головного мозга. Том I. Москва, 2011. Изд.: ИП «Т.А. Алексеева». 432 с.  
*Krylov V.V. Xirurgiya anevrizm golovnogo mozga. Tom I. Moskva, 2011. Izd.: IP «T.A. Alekseeva». 432 s.*
2. Caranci F., Briganti F., Cirillo L., Leonardi M., Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013. № 82 (10). P. 598-605.
3. Хейреддин А., Белоусова О.Б., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Сазонов И.А. и др. Новообразованные церебральные аневризмы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. № 2. С. 75-81.  
*Хейреддин А., Белюсова О.Б., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Сазонов И.А. и др. Новообразованные церебральные аневризмы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. № 2. С. 75-81.*
4. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2000. № 31. P. 392-397.
5. Kaminogo M., Yonekura M., Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke.* 2003. № 34. P. 16-21.
6. Jennifer L. Orning, Sophia F. Shakur, Ali Alaraj, Mandana Behbahani, Fady T. Charbel, Victor A. Aletich, Sepideh Amin-Hanjani. Accuracy in Identifying the Source of Subarachnoid Hemorrhage in the Setting of Multiple Intracranial Aneurysms, *Neurosurgery.* 2018. V. 83. P. 62-68.
7. Crobeddu E., Panciani P.P., Garbossa D., Pilloni G., Fornaro R. et al. Cerebrovascular diseases in the elderly: the challenge of multiple aneurysms. *Int J Neurosci.* 2014. № 124 (8). P. 573-576.

8. Petridis Athanasios K., Kamp Marcel A., Cornelius Jan F., Beez Thomas, Be-seoglu Kerim, Turowski Bernd, Steiger Hans-Jakob. Aneurysmatische Subarach-noidalblutung Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt. 2017. № 114 (13). P. 226-235.

9. Norman Ajiboye, Nohra Chalouhi, Robert M. Starke, Mario Zanaty, Rodney Bell. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. The Scientific World Journal. 2015. P. 1-10.

10. Крылов В.В., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Хейреддин А.С., Белоусова О.Б., Полунина Н.А. Клинические рекомендации по лечению не-разорвавшихся бессимптомных аневризм головного мозга. Вопросы нейрохи-рургии. 2016. № 80 (5). С. 124-135.

*Krylov V.V., Ehliava Sh.Sh., Yakovlev S.B., Xejreddin A.S., Belousova O.B., Polunina N.A. Klinicheskie rekomendacii po lecheniyu nerazorvavshixsya bessimptomnyx anevrizm golovnogogo mozga. Voprosy nejroxirurgii. 2016. № 80 (5). S. 124-135.*



УДК: 616.831.957-003.215

Код специальности ВАК: 14.08.2018

## ХРОНИЧЕСКАЯ СУБДУРАЛЬНАЯ ГЕМАТОМА: АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР)

**Д. К. Лобастов, С. А. Татаренко,**

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

**Татаренко Сергей Александрович** – e-mail: kf16@kirovgma.ru

Дата поступления  
14.08.2018

В представленном обзоре литературы приведены актуальные данные в отношении хронических субдуральных гематом. Значимость обсуждения данной патологии обусловлена возрастающей на современном этапе её частотой, нарастающей встречаемостью у лиц более старших возрастных групп в связи с демографическими изменениями в обществе. Рассмотрены аспекты этиологии, эпидемиологии, патогенеза, классификации, тактики ведения пациентов. Приведено развитие представлений о патогенезе хронических субдуральных гематом в историческом аспекте и наиболее значимые современные данные. В тактике ведения пациентов акцентировано внимание на наиболее значимых клинических симптомах, особенностях нейровизуализационных данных, рассмотрены альтернативы выбора лечения. Представлены особенности различных вариантов нейрохирургических вмешательств, их возможные осложнения, обсуждены с учётом современных данных о патогенезе рассматриваемой патологии перспективы консервативного лечения.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, хроническая субдуральная гематома, диагностика, лечение.

The presented review of the literature provides relevant data on chronic subdural hematomas. The significance of the discussion of this pathology is due to the increasing frequency of this pathology at the present stage, the increasing incidence in people of older age groups in connection with, among other things, demographic changes in society. The aspects of etiology, epidemiology, pathogenesis, classification, tactics of patients management are considered. The development of ideas about the pathogenesis of chronic subdural hematomas in the historical aspect and the most significant modern data are given. In the tactics of patient management, attention is focused on the most significant clinical symptoms, features of neuroimaging data, and alternatives to treatment choice are considered. Features of various variants of neurosurgical interventions, their possible complications are presented, and the prospects of conservative treatment are considered taking into account modern data on the pathogenesis of the pathology under consideration.

**Key words:** brain injury, chronic subdural hematomas, diagnostics, treatment.

**Х**роническая субдуральная гематома (ХСГ) – полиэтиологическое объёмное внутричерепное кровоизлияние, располагающееся под твёрдой мозговой оболочкой, вызывающее местную и/или общую компрессию головного мозга и имеющее (в отличие от острых и подострых субдуральных гематом) ограниченную капсулу, определяющую все особенности церебральных патофизиологических реакций, клинического течения и лечебной тактики. Хроническая субдуральная гематома является одной из частых нейрохирургических патологий [1, 2]. Изучение хронических субдуральных гематом берёт своё начало с 1656 года, когда J. J. Werfer дал первое их описание. По прошествии трёх столетий вопросов о патогенезе и лечении данного заболевания не становится меньше. Эта проблема продолжает оставаться во многих своих аспектах дискуссионной.

Стоит отметить, что хронические субдуральные гематомы следует отличать и дифференцировать от терминов «гигрома» или «гидрома» – это образования, возникаю-

щие вследствие нарушения циркуляции ликвора различного генеза. При компьютерной томографии плотность гигромы никогда не превышает плотности ликвора, что нельзя сказать о хронической субдуральной гематоме. Плотность содержимого хронической субдуральной гематомы варьирует в зависимости от эволюции в ней гемоглобина [3].

**Эпидемиология.** Распространённость ХСГ в общей популяции составляет 1–5 на 100 000 в год, однако частота значительно возрастает в более старших возрастных группах. Так, к 65 годам уровень заболеваемости возрастает до 7–13 на 100 000 в год, а в возрастной группе старше 70 лет – до 17–58 случаев на 100 000 в год [4]. В гендерном аспекте в большей степени страдают мужчины, соотношение мужчин/женщин по разным источникам варьирует от 1,7 до 4,2:1, без значимых различий гендерного коэффициента в различных возрастных группах [5]. Учитывая демографические тенденции в мире и в Российской Федерации к увеличению средней продолжительности жизни,

обуславливающее возрастание доли населения старших возрастных групп, неизбежно увеличение числа пациентов с рассматриваемой патологией. По оценкам отдельных авторов, число таких пациентов к 2030-м годам может возрасти трёхкратно, что определяет проблему хронических субдуральных гематом как важный вопрос мирового медицинского сообщества [6]. Смертность среди пациентов с хронической субдуральной гематомой составляет от 1,5 до 25% [7].

Патогенез хронических субдуральных гематом. Первоначальным источником кровотечения, спонтанно или в результате травмы, являются интракраниальные сосуды субдурального пространства. Однако, по определённым причинам лизис гематомы не происходит, формируется капсула. Это принципиально отличает ХСГ от острых и подострых субдуральных гематом. Понимание механизмов, задействованных в образовании ХСГ, развилось из концепции гиперосмотического градиента, первоначально предложенной W.J. Gardner в дальнейшем поддерживаемой и развиваемой J. Suzuki et al. [8, 9]. Этой теории в своё время были противопоставлены исследования Weir et al. [10]. Он продолжал мысль вышеописанных авторов: снижение давления внутри гематомы (путём эвакуации гематомы и дренирования субдурального пространства), должно разорвать порочный круг и благоприятствовать фиброзу мембран и абсорбции жидкости. Однако процент рецидивов оставался довольно высок, что привело к мысли о работе и других механизмов в патогенезе ХСГ. Параллельно были представлены исследования о влиянии продуктов лизиса эритроцитов внутри субдурального пространства (как следствие разрыва некоторых кортикальных мостовидных вен). Продукты деградации, согласно им, индуцируют локальный воспалительный ответ и цикл кровотечения-фибринолиза, где задействованы неферменты и неокапилляры. Баланс между повторным кровотечением и процессом абсорбции определяет объём гематомы и тенденцию к нарастанию или её исчезновению [11, 12]. Также выявлено, что наружная мембрана гематомы содержит плазматические клетки и макрофаги, которые приводят к высоким концентрациям фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов, оба из которых признаны ангиогенными факторами, в жидкости гематомы [13, 14].

Таким образом, в настоящее время ХСГ рассматривается как ангиогенное заболевание, при котором процессы фибринолиза и воспаления играют преобладающую роль. Неоангиогенез запускается за счёт фактора роста эндотелия сосудов и за счёт эндотелиальных клеток-предшественников. Факторы роста эндотелия сосудов/сосудистый эндотелиальный фактор роста (ФРЭС/СЭФР) и рецепторы к нему играют важную роль в васкулогенезе и влияют на сосудистую проницаемость [15, 16]. Согласно исследованиям уровень ФРЭС сильно повышен в жидкости гематомы, твердой мозговой оболочке и в мембранах гематомы [17, 18]. Эта высокая концентрация ФРЭС в жидкости гематомы может иметь важное патофизиологическое значение в генезе и сохранении объёма гематомы [19]. Чрезмерная концентрация ФРЭС способствует увеличению количества кровеносных сосудов с высокой проницаемостью сосудистой стенки [20], а также качествен-

ному изменению – незрелость и неустойчивость сосудов [21]. Кровотечение из незрелой сосудистой стенки осложняется текущим в этой зоне воспалением [22–24]. Дисбаланс между анти- и провоспалительными факторами подтверждался исследованием содержимого, эвакуированного из ХСГ, и этот дисбаланс может влиять на сосудистую проницаемость неомембраны и ангиогенез [23–25].

Особенности клиники хронических субдуральных гематом. Основным критерием для диагностики хронических субдуральных гематом является оценка жалоб, анамнеза, объективного и неврологического статуса, с последующей верификацией диагностической гипотезы, применением нейровизуализации. Пациенты с предполагаемым диагнозом хронической субдуральной гематомы на консультацию специалистов наиболее часто обращаются с жалобами на головную боль, тошноту, рвоту, изменение сознания, слабость конечностей. В ходе неврологического осмотра, как правило, выявляются изменения уровня сознания, дезориентация, нарушения речи и когнитивных функций, гемипарез. В исследовании M. Gelabert-Gonzalez et al. 2005 года (Испания, 1000 пациентов) приводятся сведения, что в группе до 70 лет наиболее частым симптомом (131 случай – 13,1%) была головная боль, в группе старше 70 лет – нарушение поведения/когнитивные нарушения (189 случаев – 18,9%) [26].

Согласно исследованию T. Santarius et al. [27], проведённому на группе в 205 пациентов, при обращении наблюдались следующие симптомы:

1. нарушения походки – 116 (55,5%),
2. изменения психического статуса – 71 (34,0%),
3. слабость конечности – 71 (34,0%),
4. спутанность сознания – 67 (32,1%),
5. головная боль – 36 (17,2%),
6. сонливость или кома – 20 (9,6%),
7. нарушение речи – 12 (5,7%),
8. недержание мочи – 1 (0,5%),
9. нарушение зрения – 1 (0,5%),
10. рвота – 1 (0,5%).

Оценка по шкале комы Глазго (далее – ШКГ; оценено у 202 пациентов в этом исследовании):

1. 13–15 – 163 (80,7%),
2. 9–12 – 25 (12,4%),
3. 3–8 – 14 (6,9%).

Распространённой в оценке тяжести течения хронических субдуральных гематом является шкала МакУолдера, впервые опубликованная в 1981 году [28]:

0 – бессимптомное течение, без неврологического дефицита; 1 – полностью ориентирован, умеренные головные боли, негрубый неврологический дефицит (асимметрия рефлексов); 2 – дезориентирован, в оглушении, неврологический дефицит (гемипарез); 3 – кома, отсутствие реакции на внешние раздражители, децеребрация/декортикация.

Неоднократно подтверждена чёткая корреляционная взаимосвязь показателей по вышеуказанным шкалам и рискам летального исхода, частоте рецидива у выживших.

Методом выбора в инструментальной диагностике является, безусловно, компьютерная томография головного мозга. Обычно хроническая субдуральная гематома визуализируется как гиподенсная зона (<30 единиц Хаунсфилда),

но может иметь изоденсную плотность (30–60 единиц Хаунсфилда) и редко быть гиперденсной (>60 единиц Хаунсфилда). Сложности могут возникнуть в диагностике изоденсной хронической субдуральной гематомы, особенно если она является двусторонней или не вызывает смещения срединных структур [29]. Выполнение магнитно-резонансной томографии бывает также необходимо, особенно в случае изоденсной структуры гематомы [30].

**Лечение хронических субдуральных гематом.** Согласно клиническим рекомендациям ассоциации нейрохирургов России по хроническим субдуральным гематомам 2015 года все больные с установленным диагнозом «хроническая субдуральная гематома» подлежат госпитализации в нейрохирургический стационар с целью наблюдения, дообследования и определения тактики лечения.

Хирургическая эвакуация хронической субдуральной гематомы с целью снижения компрессии головного мозга в настоящее время является «золотым стандартом» лечения [31], при этом вид оперативного вмешательства может варьировать. С течением времени стратегия лечения претерпела изменения. В эпоху, предшествующую компьютерной томографии, краниотомия, несмотря на высокую хирургическую смертность, была методом выбора. Данная техника обеспечивала максимальный визуальный контроль и возможность иссечения капсулы гематомы, которые до 1970-х годов считались решающими для успешности хирургического лечения. Краниотомия включает в себя поворот большего (>30 мм) свободного костного лоскута, ирригацию и эвакуацию ХСГ и последующую замену лоскута. Накопление клинического опыта, материалов исследований, внедрение нейровизуализации и развитие хирургических техник и инструментария привели к пересмотру ранее актуальных стандартов. На сегодняшний день burr-hole и twist-drill краниостомии используются повсеместно в мировых клиниках, причём чаще клиники придерживаются burr-hole краниостомии. Суть burr-hole краниостомии заключается в наложении фрезевых отверстий (одного или двух) на стороне гематомы, в точках максимальной толщины. В последнем случае их накладывают на расстоянии около 5–8 см друг от друга. Производится дуротомия, гематома эвакуируется, а полость орошается тёплым физиологическим раствором до чистых промывных вод. В завершение устанавливается мягкий силиконовый катетер и подключается к закрытой наружной дренажной системе. Длительность дренирования составляет около 48–72 часов [27, 29]. Twist-drill краниотомия предполагает создание небольшой краниостомы, используя ручную дрель и дренаж с закрытой системой как при burr-hole краниостомии. Преимущество представленных методик не только в их малой инвазивности. Более мягкое анестезиологическое пособие при их использовании (местная анестезия + в/в седация) – важное преимущество, поскольку, как уже отмечалось, ХСГ – заболевание преимущественно пациентов старших возрастных групп, часто отягощённых соматической патологией [32, 33].

**Послеоперационные осложнения.** Несмотря на простоту применяемых вмешательств, оперативное лечение связано с рисками ухудшения состояния и смертью, особенно у пожилых пациентов с наличием сопутствующей

соматической патологии. Наиболее частым осложнением является рецидив субдуральной гематомы. Частота рецидивов ХСГ составляет от 0 до 31,6% [26]. Среди других описываемых осложнений встречаются интраоперационная пенетрация мозгового вещества, пневмоцефалия, внутрочерепные кровоизлияния. Стоит упомянуть и о гнойно-септических осложнениях, представленных субдуральными эмпиемами и инфекцией раны. Отдельное внимание уделяется внечерепным осложнениям. Они напрямую связаны с возрастом и преморбидным фоном. Наиболее частым, согласно M. Gelabert-Gonzalez et al., была пневмония. Она встречалась у 2,2% пролеченных. Проблемы сердечно-сосудистой системы наблюдались у 1,1% пациентов [26].

**Консервативное лечение.** Как уже упоминалось выше, общепринятой является хирургическая тактика лечения ХСГ. Однако, случаи спонтанного разрешения послужили поводом к изучению вопроса их консервативного ведения. Возможность развития консервативной тактики сдерживает отсутствие богатой статистической доказательной базы [34].

Медикаментозная терапия, согласно Delgado-López [14], может обсуждаться как «терапия резерва» в следующих случаях:

1. бессимптомное течение (0 по МакУолдеру),
2. малосимптомное течение (1–2 по МакУолдеру),
3. пациенты, которым противопоказано оперативное лечение.

Как описывалось выше, история изучения патогенеза ХСГ начиналась с осмотической теории. В этой связи, первыми описанными препаратами были гиперосмолярные растворы, в т. ч. маннитол.

На данный момент наибольшее внимание отводится: кортикостероидам [14, 35] и статинам [36, 37], также в литературе встречается описание использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [38] и транексамовой кислоты [39].

Эффект кортикостероидов обосновывают ингибирующими эффектами на фактор роста эндотелия сосудов, тканевого плазминогена активатора, интерлейкина-6, интерлейкина-8 и тромбоцитарного фактора [40]. Однако научная литература по этому вопросу все еще очень ограничена [41]. В отношении статинов, и аторвастатина в частности, обоснование их применения базируется на ряде экспериментальных работ, описывающих влияние данных препаратов на патогенетические звенья ХСГ. Показано, что аторвастатин улучшает ангиогенез и увеличивает уровень циркулирующего эндотелиального предшественника клеток, необходимого для формирования новых кровеносных сосудов путем активации эндотелиального оксида азота синтазы и эндотелиальной протеинкиназы [36, 42, 43]. Кроме того, данные препараты ингибируют процессы воспаления [44, 45].

С хронической субдуральной гематомой в своей практике может столкнуться каждый специалист. Понимание базовых неврологических симптомов в оценке статуса, настойчивость при сборе травматического и медикаментозного анамнезов; обоснованные консультации невролога и нейрохирурга, выполнение нейровизуализации делают возможным своевременную верификацию диагноза и выбора оптимальной тактики лечения пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Markwalder T.M. Chronic subdural hematomas: a review. *J Neurosurg.* 1981. № 54. P. 637-45.
2. Santarius T., Kirkpatrick P.J., Koliaş A.G., Hutchinson P.J. Working toward rational and evidence-based treatment of chronic subdural hematoma. *Clin Neurosurg.* 2010. № 57. P. 112-22.
3. Лебедев В.В., Талыпов А.Э., Ховрин Д.В. Хронические посттравматические гематомы. *Нейрохирургия.* 2008. № 4. С. 13-20.  
*Lebedev V.V., Talyпов A.E., Xovrin D.V. Xronicheskie posttravmaticheskie gematomy. Neiroxirurgiya.* 2008. № 4. S. 13-20.
4. Sambasivan M.: An overview of chronic subdural hematoma: experience with 2300 cases. *Surg Neurol.* 1997. № 47. P. 418-422.
5. Ohba S., Kinoshita Y., Nakagawa T., Murakami H. The risk factors for recurrence of chronic subdural hematoma. *Neurosurg. Rev.* 2013. № 36 (145-9). P. 149-50.
6. Kinsella K., Velkoff V.A.: US Census Bureau Series P95/01-1, 9. 2001. An aging world: 2001. 2001, Washington, DC: US Government Printing Office
7. Ueno K., Murata J., Sakuma S., Takano K., Lizuka T. Intraoperative lumbar injection of Ringer's solution for surgical treatment of chronic subdural haematomas. *Neurol Surg.* 1991. № 19. P. 511-6.
8. Gardner W.J.: Traumatic subdural hematoma with particular reference to the latent interval. *Arch Neurol Psychiat.* 1932. № 27. P. 847-858.
9. Suzuki J., Takaku A.: Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg.* 1970. № 33. P. 548-553.
10. Weir B.: Oncotic pressure of subdural fluids. *J Neurosurg.* 1980. № 53. P. 512-515.
11. Ito H., Komai T., Yamamoto S.: Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg.* 1978. № 48. P. 197-200.
12. Labadie E.L., Glover D.: Local alterations of hemostatic-fibrinolytic mechanisms in reforming subdural hematomas. *Neurology.* 1975. № 25. P. 669-675.
13. Santarius T., Hutchinson P.J.: Chronic subdural haematoma: time to rationalize treatment? *Br J Neurosurg.* 2004. № 18. P. 328-332.
14. Delgado-López P.D.; Martín-Velasco V.; Castilla-Díez J.M.; Rodríguez-Salazar A.; Galacho-Harriero A.M.; Fernández-Arconada O.: Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma. *Neurocirugía.* 2009. № 20. P. 346-359.
15. Ferrara N., Gerber H.P., Le Coutre J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003. № 9. P. 669-76.
16. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2005. № 109. P. 227-41.
17. Hohenstein A., Erber R., Schilling L., Weigel R. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J Neurotrauma.* 2005. № 22. P. 518-28.
18. Saito A., Narisawa A., Takasawa H., Morita T., Sannohe S., Sasaki T., Kurotaki H., Nishijima M. Expression of the TGF- $\beta$ -ALK-1 pathway in dura and the outer membrane of chronic subdural hematomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014. № 54 P. 357-62.
19. Hua C., Zhao G., Feng Y., Yuan H., Song H., Bie L. Role of Matrix Metalloproteinase-2, Matrix Metalloproteinase-9, and Vascular Endothelial Growth Factor in the Development of Chronic Subdural Hematoma. *J Neurotrauma.* 2016. № 33. P. 65-70.
20. Tsigkos S., Koutsilieris M., Papapetropoulos A. Angiopoietins in angiogenesis and beyond. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003. № 12. P. 933-41.
21. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000. № 407. P. 242-48.
22. Javadi A., Amirjamshidi A., Aran S., Hosseini S.H. A randomized controlled trial comparing the outcome of burr-hole irrigation with and without drainage in the treatment of chronic subdural hematoma: a preliminary report. *World Neurosurg.* 2011. № 75. P. 731-36.
23. Stanisic M., Lyngstadaas S.P., Pripp A.H., Aasen A.O., Lindegaard K.F. et al. Chemokines as markers of local inflammation and angiogenesis in patients with chronic subdural hematoma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2012. № 154. P. 113-20.
24. Stanisic M., Aasen A.O., Pripp A.H., Lindegaard K.F., Ramm-Petersen J. et al. Local and systemic pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine patterns in patients with chronic subdural hematoma: a prospective study. *Inflamm Res.* 2012. № 61. P. 845-52.
25. Wang D., Li T., Wei H., Wang Y., Yang G., Tian Y., Zhao Z., Wang L., Yu S., Zhang Y., Chen J., Jiang R., Zhang J.N. Atorvastatin enhances angiogenesis to reduce subdural hematoma in a rat model. *J Neurol Sci.* 2016. № 362. P. 91-99.
26. Gelabert-Gonzalez M., Iglesias-Pais M., Garcia-Allut A., Martinez-Rumbo R.: Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005. vol. 107. P. 223-229.
27. Santarius T., Kirkpatrick P.J., Ganesan D. et al. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009. № 374. P. 1067-1073.
28. Markwalder T.M., Steinsiepe K.F., Rohner M., Reichenbach W., Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J. Neurosurg.* 1981. № 55. P. 390-396
29. Santarius, T., Koliaş, A. G. & Hutchinson, P. J. in *Schmidek and Sweet: Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results* / ed. A. Quinones-Hinojosa. 2012. P. 1573-1578.
30. Hosoda K., Tamaki N., Masumura M., Matsumoto S., Maeda F., Magnetic resonance images of chronic subdural hematomas, *J. Neurosurg.* 1987. № 67 (5). P. 677-683.
31. Almenawer S.A., Farrokhvar F., Hong C., Alhazzani W., Manoranjan B., Yarascavitch B., Arjmand P., Baronia B., Reddy K., Murty N., Singh S. Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients. *Ann Surg.* 2014. № 259. P. 449-57.
32. Lee J. Y. et al. Indications and surgical results of twist-drill craniostomy at the pre-coronal point for symptomatic chronic subdural hematoma patients. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2012. № 52. P. 133-137.
33. Gokmen M., Sucu H. K., Ergin A., Gokmen A., Bezircio Lu H. Randomized comparative study of burr-hole craniostomy versus twist drill craniostomy; surgical management of unilateral hemispheric chronic subdural hematomas. *Zentralbl. Neurochir.* 2008. № 69. P. 129-133.
34. Thotakura A.K., Marabathina N.R. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with steroids. *World Neurosurg.* 2015. № 84. P. 1968-72.
35. Berghauer Pont L.M., Dirven C.M., Dippel D.W., Verweij B.H., Dammers R. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review. *Eur. J. Neurol.* 2012. № 19. P. 1397-1403.
36. Wang B., Sun L., Tian Y., Li Z., Wei H., Wang D. et al. Effects of atorvastatin in the regulation of circulating EPCs and angiogenesis in traumatic brain injury in rats. *J Neurol Sci.* 2012. № 319. P. 117-23.
37. Min X., Pin C., Xun Z., Cun-zu W., Xue-qiang S., Bo Y., Effects of atorvastatin on conservative and surgical treatments of chronic subdural hematoma in patients, *World Neurosurgery* 2016, doi:10.1016/j.wneu.2016.03.067.
38. Weigel R. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism. *Neurosurgery.* 2007. № 61 (4). P. 788-92. discussion 792-3.
39. Kageyama H., Toyooka T., Tsuzuki N., Oka K. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid. *J Neurosurg.* 2013. № 119. P. 332-7.
40. Zarkou S., Aguilar M.I., Patel N.P., Wellik K.E., Wingerchuk D.M., Demaerschalk B.M.. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematomas: a critically appraised topic. *Neurologist.* 2009. № 15. P. 299-302.
41. Berghauer Pont L.M.E., Dammers R., Schouten J.W., Lingsma H.F., Dirven C.M.F. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: a retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy. *Neurosurgery.* 2012. № 70. P. 873-80. discussion 880.
42. Kikuchi R., Takeshita K., Uchida Y., Kondo M., Cheng X.W. et al. Pitavastatin-induced angiogenesis and arteriogenesis is mediated by Notch1 in a murine hindlimb ischemia model without induction of VEGF. *Lab Invest.* 2011. № 91. P. 691-703.
43. Matsumura M., Fukuda N., Kobayashi N., Umezawa H., Takasaka A. et al. Effects of atorvastatin on angiogenesis in hindlimb ischemia and endothelial progenitor cell formation in rats. *J Atheroscler Thromb.* 2009. № 16. P. 319-26.
44. Buttman M., Lorenz A., Weishaupt A., Rieckmann P. Atorvastatin partially prevents an inflammatory barrier breakdown of cultured human brain endothelial cells at a pharmacologically relevant concentration. *J Neurochem.* 2007. № 102. P. 1001-8.
45. Jaiswal S.R., Sontakke S.D. Experimental evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of simvastatin and atorvastatin. *Indian J Pharmacol.* 2012. № 44. P. 475-79.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАКРЫТЫХ ВНУТРИСТВОЛЬНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (ОБЗОР)

**А. В. Зоркова, В. Н. Григорьева, С. Е. Гликин,**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Зоркова Анна Викторовна – e-mail: anna-med@list.ru*

Дата поступления  
14.08.2018

Среди заболеваний нервной системы человека патология периферического ее отдела составляет около 50%. Из них на долю травм нерва приходится 87%. Актуальность обсуждения травматических повреждений периферических нервов определяется тем, что они чаще возникают у лиц трудоспособного возраста, приводя в большинстве случаев к нарушениям функций конечностей и выраженному ограничению повседневной активности пациентов. Чаще всего страдает рука, что объясняется ее большей вовлеченностью в трудовой процесс. Данная статья содержит обзор публикаций, изложенных в отечественных и международных базах данных медицинских и биологических публикаций: PubMed, Elibrary, Dissercat, за период с 1989 по 2018 год. Поиск проводился по следующим ключевым словам: повреждение нерва, травма нерва, хирургическое лечение травм нервов, невролиз, противоспаечная мембрана, барьер, электрическая стимуляция. Представлена информация об основных методах хирургического лечения внутристволовых травматических повреждений нервов, способах интраоперационной защиты нервных стволов и применении электрической стимуляции для ускорения регенеративных процессов.

**Ключевые слова:** повреждение нерва, травма нерва, хирургическое лечение травм нервов, невролиз, противоспаечная мембрана, барьер, электрическая стимуляция.

Among diseases of the human nervous system, the pathology of its peripheral part is about 50%. The relevance of discussion of traumatic injuries of the peripheral nerves is determined by the fact that they are more common in persons of working age, leading in most cases to limb functions and a pronounced restriction of the daily activity of patients. The hand most often suffers, which is explained by its greater involvement in the work process. This article contains an overview of the publications presented in the national and international databases of medical and biological publications: PubMed, Elibrary, Dissercat from 1989 to 2018. The search was conducted according to the following keywords: nerve damage, nerve trauma, surgical treatment of nerve injuries, neurolysis, antiadhesion membrane, barrier, electrical stimulation. The information on the main methods of surgical treatment of in-barrel traumatic nerve injuries, the methods of intraoperative protection of nerve trunks and the application of electrical stimulation to accelerate the regenerative processes

**Key words:** nerve damage, nerve trauma, surgical treatment of nerve injuries, neurolysis, antiadhesion membrane, barrier, electrical stimulation.

**Н**арушение функции конечностей при повреждении периферических нервов обусловлено целым рядом процессов, из которых решающими являются нарушения анатомической целостности нерва или его внутристволовые повреждения, приводящие к ухудшению нервного проводимости и в итоге – к снижению мышечной силы, а также последующая (в ряде случаев необратимая) атрофия мышц и нарушение функции конечности [1].

Нарушение анатомической целостности нерва при его травмах вызывается прямым действием травмирующего агента, инородных предметов и костных отломков [2, 3]. Внутристволовые посттравматические повреждения могут быть обусловлены воздействием инородных тел, компрессией гематомой или скоплением крови в эпинеуральном пространстве, отеком ложа нерва/интраневрального пространства [4, 5]. Экспериментально доказано, что даже кратковременная сильная компрессия нерва приводит к блокаде нервного проводимости с последующим развитием в месте сдавления локальной демиелинизации, дегенерации нервных волокон и дистальной атрофии [6, 7].

Ишемию нерва могут усугублять посттравматические нарушения движений нерва внутри ограниченного фиброно-мышечного тоннеля («экстраневральное скольжение») или движения интраневральных пучков друг относительно друга («интраневральное скольжение»). Эти «скользящие движения» в норме сопровождают любые

перемещения сегментов конечности [8, 9]. После травмы препятствиями для такого рода движений становятся скопления крови в эпинеуральном пространстве, отек ложа нерва или интраневрального пространства, «разволокнение» или утолщение нерва, разрастание фиброзной ткани [10, 11]. В свою очередь, ограничение движений нервов приводит к увеличению интраневрального давления проксимальнее и дистальнее области патологических изменений. Если это давление начинает превышать давление в эпинеуральных артериолах, то развивается переходящая ишемия нервных волокон, которая способствует углублению их патоморфологических изменений [12].

Атрофия мышц, развивающаяся после травмы нерва, сопровождается жировым перерождением мышечной ткани и формированием контрактур конечности, что усугубляет дисфункцию последней [13].

Выбор тактики лечения травмы периферического нерва зависит от того, является ли травма открытой или закрытой, имеется ли нарушение анатомической целостности нерва или нет, а для открытых травм без нарушения целостности нерва и закрытых травм – имеется ли динамика проводимости по нерву или нет [14, 15].

При открытых ранах, в случае рассечения нерва выполняется его микрохирургическое восстановление. Если линия разреза шва четкая, то восстановление целостности нерва выполняется сразу путем сопоставления его концов.

В случае невозможности оценки состояния концов рассеянного нерва, обнаружения повреждения нерва на протяжении проводится отсроченное хирургическое лечение, заключающееся в трансплантации нерва [16]. При закрытых травмах, как правило, отсутствуют показания к срочной операции. В течение 3–4 месяцев проводится оценка динамики восстановления мышечной силы, чувствительности и оцениваются электронейромиографические параметры, отражающие нервную проводимость. Отсутствие положительной динамики в виде увеличения мышечной силы, нарастания чувствительности и нарастания скорости проведения по нервному волокну в течение 3–4 месяцев является показанием к проведению хирургической операции [17].

Большинство хирургических методик лечения закрытых травматических невропатий сводится к выполнению декомпрессии нерва (невролизу).

Декомпрессия нервов выполняется с помощью внешне-го и внутреннего невролиза. Внешний невролиз (экзоневролиз) – выделение нерва из окружающих его спаек с целью улучшения условий его кровоснабжения, регенерации и функционирования. Внутренний невролиз (эндоневролиз) – разделение пучков нервного ствола [18]. Часто при закрытых повреждениях нерва выполняется только экзоневролиз. Ввиду того, что внешняя компрессия нерва приводит к изменениям со стороны осевых цилиндров, данного метода недостаточно [19–21]. Это определяет необходимость сочетания невролиза с использованием защитных материалов и методов стимуляции нервной проводимости [22, 23].

В качестве методов защиты нервов от повторной компрессии рубцово-спаечным процессом описано обертывание трансплантата нерва фольгой, окутывание адипозофасциальным мышечным лоскутом или аутологичной веной, применение амниотической мембраны, коллагена 1-го и 2-го типов (как природного, так и промышленного происхождения), целлюлозы и ее производных, производные гиалуроновой кислоты.

Защитные материалы, применяемые для профилактики повторного сдавления нерва, весьма разнообразны. Каждый из них имеет преимущества и недостатки [24].

Использование фольги для уменьшения инфильтрации нерва рубцовой тканью имеет в настоящее время лишь историческое значение, так как данная методика была малоэффективной ввиду затруднения диффузии питательных веществ к нерву из-за непроницаемости фольги.

Широкое применение имело использование адипозофасциального мышечного лоскута, которым окутывался нерв. Преимуществом данной методики является биосовместимость, так как использовались окружающие нерв ткани. Существенным недостатком является необходимость в широкой декомпрессии нерва, что обеспечивает длинным хирургическим разрезом кожных тканей, выделением большого объема мышц и подкожной клетчатки, что в свою очередь является травматичной операцией и вызывает развитие спаечного процесса [25].

Аутологичная вена – биологически совместимый материал, но при кажущейся доступности применение этого материала связано с достаточным количеством трудностей. Во-первых, для того чтобы избежать реакций оттор-

жения трансплантата, должна применяться аутологичная вена, и ее забор у пациента не должен приносить гемодинамически значимых потерь для организма. Вторая трудность связана с первой, трансплантат вены должен иметь диаметр, чуть больше, чем сам нерв [26].

Целлюлоза и ее производные – широко распространенный материал в медицинской практике. Преимущество состоит в том, что они не токсичны, при их применении отсутствует выраженная тканевая реакция, они способны в короткие сроки рассасываться в организме и могут быть изготовлены в виде различных форм. Однако барьерными свойствами данный материал не обладает [27].

Использование коллагена 1-го и 2-го типов, получаемого из сухожилия быков и подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи, не нашло широкого применения. Данный материал приводил к большому количеству осложнений в виде реакций отторжения на чужеродную ткань. В последующем многоступенчатая технология обработки позволила избежать осложнений, связанных с отторжением трансплантата [28]. Использование технологии ультрадиспергирования гидрогелей и радиационной сшивки гидролизата коллагенсодержащих тканей животного происхождения позволило создать гель с микрогетерогенной структурой. Это увеличивает время биорезорбции до нескольких месяцев по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающимися в течение 3–4 недель и повышающими риск формирования рубцовой ткани [29]. С учетом особого анатомического и функционального строения применение гелевых композиций с целью защиты нервной ткани от сдавления спаечным процессом неудобно.

В настоящее время в качестве ограничивающего материала находят применение биодеградируемые и бионедegradуемые мембраны. Биополимерная деградруемая мембрана, изготовленная из высокоочищенного бактериального сополимера полиоксипропирилата с валератом и полиэтиленгликолем, биосовместима и в тканях деградирует до воды и углекислого газа [30].

Бионедegradуемая мембрана, выполненная из гидрофобного акрила (пространственно-сшитый полимер из олигомеров метакрилового ряда), имеет пористую структуру, что способствует сохранению диффузии мелких питательных веществ под оболочкой к нерву, но в то же время препятствует прорастанию фибробластов сквозь нее.

Гиалоглидный гель – производное гиалуроновой кислоты. Данный нервный протектор предназначен для обеспечения взаимодействия между нервом и окружающей тканью. Несомненным преимуществом является то, что во время активной фазы заживления тканей остается на месте и полностью резорбируется после того, как заживление совершилось. Пористый наружный слой содержит трубчатую матрицу, которая механически сопротивляется сжатию из окружающей ткани и исключает врастание рубцовой ткани. Полупроницаемая внутренняя мембрана позволяет пропускать небольшие молекулы (воду, ионы, метаболиты, питательные вещества), но предотвращает выход эндогенных факторов роста нерва [31].

В последнее время наряду с совершенствованием хирургических методов лечения поражений перифериче-

ских нервов все шире применяются стимуляционные методы: прямая стимуляция нервного ствола, чрескожная стимуляция, стимуляция в области периферического нерва, стимуляция корешков и задних столбов спинного мозга [32].

Электростимуляция воздействует на весь комплекс обменно-трофических процессов, направленных на энергетическое обеспечение нервов и мышц, повышает активность регулирующих систем, оказывает анальгезирующее действие [33].

При прохождении стимулирующего электрического тока по нерву возрастает проводимость нервного импульса, ускоряется регенерация поврежденных нервов. Сокращение мышц в ответ на стимуляцию нервного ствола током тормозит развитие атрофии мышц и склеротических изменений в них [34].

Прямая стимуляция нервного волокна оказывает мощное восстановительное влияние непосредственно на нервные структуры [35]. Воздействие электрического тока при чрескожной электростимуляции в большей степени предотвращает мышечную атрофию, повышает тонус мышц. В меньшей степени оказывается влияние на нервную проводимость [36]. Стимуляция в области периферического нерва вместе со стимуляцией корешков и задних столбов спинного мозга, в большей степени используется при лечении болевых синдромов и в данной статье подробно не будет рассмотрена [37].

Известно несколько способов прямой стимуляции нерва, имеющих ряд преимуществ и недостатков.

Применение биполярного электрода пружинного типа представляет собой две контактные полоски на фторопластовых пластинках, которые прикладываются к нервному стволу. Недостатками данного способа являются, во-первых, то, что удаление электродов требует повторного оперативного вмешательства, так как полоски жестко фиксированы на нервном стволе, в результате чего электрод не может быть извлечен без нарушения целостности кожных покровов и обнажения нерва. Во вторых, протекающие вокруг электродов под действием стимулирующих импульсов постоянного тока, электрохимические процессы приводят к растворению положительного анода и ухудшению электрического контакта с нервным стволом, вплоть до полного прекращения и невозможности дальнейшего проведения прямой электростимуляции нерва [38].

Еще одним способом прямой электростимуляции нервов является наложение нитевидных электродов на неповрежденные части нерва выше и ниже места поражения. Недостатками данной методики также являются невозможность удаления электродов без реоперации и растворение анода [39].

Известен способ прямой стимуляции нерва, включающий имплантацию двух разных по длине проволочных электродов, которыми, как жгутами, обхватывают нервный ствол по окружности. К недостаткам данного метода относятся возможность образования коагуляционного некроза нервной ткани под электродами в связи с небольшой площадью контакта нерв – электрод и высокая интенсивность электростимулирующего воздействия [40].

## Выводы

Травмы периферической нервной системы занимают одно из лидирующих позиций в структуре патологии ее периферического отдела. Высокая частая встречаемость среди лиц трудоспособного возраста определяет ее высокую социальную значимость.

Знания о современных алгоритмах диагностики и методах лечения травм периферической нервной системы важны для специалистов, так как это в большей мере влияет на исход заболевания у пациента. Для достижения наилучшего эффекта в лечении необходимо четко следовать определенному алгоритму как для лечения открытых и закрытых травм, так и для травм с нарушением целостности нерва и без.

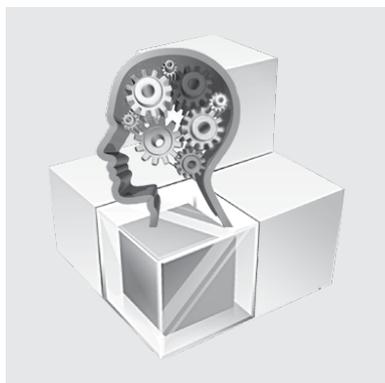
В хирургии повреждений периферических нервов невролиз занимает ведущее место. Однако в настоящее время применение одного невролиза недостаточно. Возможности современных биотехнологий позволили создать материалы, обладающие защитными свойствами в отношении нервной ткани, позволяющие сохранить эффект выполненного невролиза.

Помимо хирургического лечения, создающего предпосылки для успешной регенерации поврежденного нерва, достаточно активно ведется применение стимулирующих методик на нервную ткань. Воздействие электрического тока стимулирует не только увеличение нервной проводимости, но также влияет на улучшение обменно-трофических процессов, кровообращение и предотвращает мышечную дегенерацию. Немаловажным моментом является применение стимулирующих методик при лечении боли. В настоящее время нейромодуляция является одной из основных методик немедикаментозного способа лечения боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Живолупов М.М., Одинак С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. 367 с.  
*ZHivolupov M.M., Odinak S.A. Zabolevaniya i travmy perifericheskoy nervnoy sistemy (obobshhenie klinicheskogo i eksperimental'nogo opyta): rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: SpetsLit, 2009. 367 s.*
2. Бояршинов М.А., Швеце Г.А., Варенцев Ю.А. Анализ результатов лечения повреждений двигательной ветви лучевого нерва с использованием микрохирургической техники. *Гений Ортопедии* № 1. 2002. С. 51-52.  
*Boyarshinov M.A., SHvets G.A., Varentsev YU.A. Analiz rezul'tatov lecheniya povrezhdenij dvigatel'noj vetvi lucheвого нерва s ispol'zovaniem mikrokhirurgicheskoy tekhniki. Genij Ortopedii № 1. 2002. С. 51-52.*
3. Rigoard P., Buffenoi K., Wagera M., Bauche S., Giot J.-P., Robert R., Lapierre F. Anatomy and physiology of the peripheral nerve. *Neurochirurgie*. 2009. P. 3-12.
4. Abdul Ghaaliq Lalkhen. Perioperative peripheral nerve injuries. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2012. Vol. 12. № 1. P. 38-42.
5. Унжаков В.В., Берснев В.П., Кокин Г.С., Орлов А.Ю., Извекова Т.О. Повторные операции у больных с последствиями сочетанных повреждений нервов и сухожилий // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 6 (52). 2006. С. 98-100.  
*Povtornye operatsii u bol'nykh s posledstviyami sochetannykh povrezhdenij nervov i sukhozhilij // Unzhakov V.V., Bersnev V.P., Kokin G.S., Orlov A.YU., Izvekova T.O. // Byullyuten' VSNTS SO RAMN 6 (52). 2006. С. 98-100.*
6. Науменко Л.Ю., Доманский А.Н., Богуславский А.С., Перепелица В.Ф. Хирургическое лечение больных с последствиями травматических повреждений сухожилий и нервов предплечья и кисти. *Травма*. 2014. Т. 15. С. 72-75.  
*KHirurgicheskoe lechenie bol'nykh s posledstviyami travmaticheskikh povrezhdenij sukhozhilij i nervov predplech'ya i kisti / L.YU. Naumenko, A.N. Domanskij, A.S. Boguslavskij, V.F. Perepelitsa // Travma. 2014. T. 15. С. 72-75.*

7. Christopher J. Dy., Benjamin Aunins, David M. Brogan. Barriers to Epineural Scarring: Role in Treatment of Traumatic Nerve Injury and Chronic Compressive Neuropathy. *Hand Surgery Amsterdam*. 2018. P. 1-7.
8. Шимон Рочкинд. Почему надо оперировать травматические повреждения периферических нервов? Научно-практический журнал нейрохирургия и неврология детского возраста. 2012. № 2-3. С. 130-134.
- SHimon Rochkind. Pochemu nado operirovat' travmaticheskie povrezhdeniya perifericheskikh nervov? Nauchno prakticheskij zhurnal nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2012. № 2-3. С. 130-134.
9. Хирургическое лечение кубитального синдрома / А.А. Богов, И.Г. Ханнанова, М.Р. Журавев, А.А. Богов мл., А.Ф. Шадрина // *Практическая медицина* 2016. Т. 1. № 4 (96). Авг. С. 55-58.
- KHirurgicheskoe lechenie kubital'nogo sindroma / A.A. Bogov, I.G. Khananova, M.R. Zhuravev, A.A. Bogov ml., A.F. Shadrina // Prakticheskaya meditsina*. 2016. Т. 1. № 4 (96). Avg. С. 55-58.
10. Drug Distribution into Peripheral Nerve / Houfi Liu et al. // *ASPET Journals*. 2018. March 9. P. 1-41.
11. Ehni B.L. Treatment of traumatic peripheral nerve injury. *Am. Fam. Physician*. 1991. vol. 43. P. 897-905.
12. Wies aw Tomaszewski. Neuropathy – Damage to Peripheral Nerves in Diseases and Injuries of the Musculoskeletal System. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2017. № 6 (6). Vol. 19. P. 569-576.
13. Michael Waldrama. Peripheral nerve injuries. *Trauma*. 2003. № 5. P. 79-96.
14. Ron M.G. Menorca, Theron S. Fussell, John C. Elfar. Nerve Physiology. Mechanisms of Injury and Recovery. *Hand Clin*. 2013. № 29. P. 317-330.
15. Francisco J. Villarejo, Alfonso M. Pascual. Injection injury of the sciatic nerve (370 cases). *Child's Nervous System*. 1993. № 9. P. 229-232.
16. Microsurgical management of penetrating peripheral nerve injuries: pre, intra- and postoperative analysis and results. / S. Rochkind, G. Filmar, Y. Kluger, M. Alon // *Acta Neurochirurgica*. 2007. vol. 100. P. 21-24.
17. Surgical treatment of peripheral neuropathy. / Juan M.V. Valdivia, A.Lee Dollon, Martin E.Weinand, Christpher T. Maloney, Jr. // *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2005. Vol 95. № 5. Sept./Oct. P. 451-454.
18. Шевелев И.Н. Микрохирургия периферических нервов. М. 2011. 304 с. *SHevelev I.N. Mikrokhirurgiya perifericheskikh nervov*. M. 2011. 304 s
19. Mackinnon Susan E. Discussion: State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018. March. P. 711-712.
20. Abdul Ghaaliq Lalkhen, Kailash Bhatia. Perioperative peripheral nerve injuries. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2012. Vol. 12. № 1. P. 38-42.
21. Siemionow M., Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *International Review of Neurobiology*. 2009. № 89. P. 141-172.
22. Moldovan M., Sorensen J., Krarup C. Comparison of the fastest regenerating motor and sensory myelinated axons in the same peripheral nerve. *Brain*. 2006. № 129. P. 2471-2483.
23. The Surgical Management of Nerve Gaps Present and Future. / Samer Bassilios Habre, Grant Bond, Xi Lin Jing, Epameinondas Kostopoulos, Robert D. Wallace, Petros Konofaos // *Annals of Plastic Surgery*. 2017. P. 1-10.
24. Protective effect of biodegradable nerve conduit against peripheral nerve adhesion after neurolysis // Kosuke Shintani, Takuya Uemura, Kiyohito Takamatsu, Takuya Yokoi, Ema Onode, Mitsuhiro Okada, Hiroaki Nakamura // *Neurosurgeons*. 2017. Oct. 20. P. 1-10.
25. Rich L. R., Brown A. M. Fibre sub-type specific conduction reveals metabolic function in mouse sciatic nerve. / *The Journal of physiology*. 2018. Vol. 596. Issue 10. 15 may. P. 1795-1812.
26. Polymeric scaffolds for three-dimensional culture of nerve cells: a model of peripheral nerve regeneration. / Radamés Ayala-Camirero, Luis Pinzón-Herrera, Carol A. Rivera Martinez, Jorge Almodovar // *HHS Public Access*. 2017. Sept. 7(3). P. 391-415.
27. Functional self-assembling peptide nanofiber hydrogel for peripheral nerve regeneration. / Xiaoli Wu1, Liumin He, Wen Li, Heng Li, Wai-Man Wong, Seeram Ramakrishna, Wutian Wu. // *Regenerative Biomaterials*. 2017. P. 21-30.
28. Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs. / Yi Cui1, Yao Yao, Yannan Zhao, Zhifeng Xiao, Zongfu Cao, Sufang Han, Xing Li, Yong Huan, Juli Pan, Jianwu Dai. // *Journal of tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018. Vol. 12. Issue 5. May. P. 1285-1286.
29. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. *Практическая медицина*. 2014. № 8 (84). Окт. С. 110-116.
- Sevast'yanov V.I., Perova N.V. Biopolimernyj geterogennyj gidrogel' Sfero®GEL' – in'ektsionnyj biodegradiruemyj implantat dlya zamestitel'noj i regenerativnoj meditsiny. Prakticheskaya meditsina*. 2014. № 8 (84). Okt. С. 110-116.
30. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «Сферо-гель» и пленочного имплантата «ЭластоПОБ» при травме периферической нервной системы в эксперименте / Федяков А.Г., Древалъ О.Н., Кузнецов А.В., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сатанова Ф.С. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009. Т. XI. № 4. С. 75-80.
- EHksperimental'noe obosnovanie primeneniya geleвого implanta «Sfero-gel'» i plenochnogo implanta «EHlastoPOB» pri travme perifericheskoy nervnoj sistemy v ehksperimente / Fedyakov A.G., Dreval' O.N., Kuznetsov A.V., Sevast'yanov V.I., Perova N.V., Nemets E.A., Satanova F.S. // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2009. Т. XI. № 4. С. 75-80.
31. NeuraWrap Instructions for Use, Integra LifeSciences Corporation; 2004. URL: <https://www.integralife.com/file/general/1456850280.pdf> [date of the application 03/04/2018].
32. Мещерягина И.А., Скрипников А.А. Применение комбинированной электростимуляции при изолированных и сочетанных повреждениях периферических нервов верхних и нижних конечностей. *Российский медицинский журнал*. 2015. № 21 (3). С. 14-19.
- Meshheryagina I.A., Skripnikov A.A. Primenenie kombinirovannoj ehlektrostimulyatsii pri izolirovannykh i sochetannykh povrezhdeniyakh perifericheskikh nervov verkhnikh i nizhnikh konechnostej. Rossijskij meditsinskij zhurnal*. 2015. № 21 (3). С. 14-19.
33. Зеелигер А. Стимуляция периферических нервов при комплексных регионарных болевых синдромах и фантомных болях. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2007. № 3 (19). С. 53-57.
- Zeeliger A. Stimulyatsiya perifericheskikh nervov pri kompleksnykh regionalnykh bolevykh sindromakh i fantomnykh bolyakh. Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2007. № 3 (19). С. 53-57.
34. Chronic post-traumatic neuropathic pain of brachial plexus and upper limb: a new technique of peripheral nerve stimulation. / Giorgio Stevanato, Grazia Devigili, Roberto Eleopra, Pietro Fontana, Christian Lettieri, Chiara Baracco, Franco Guida, Sara Rinaldo, Marzio Bevilacqua // *Neurosurgical Review*. 2014. № 34. P. 473-480.
35. Brief electrical stimulation and synkinesis after facial nerve crush injury: a randomized prospective animal study [electronic resource]. / Adrian Mendez, Alex Hopkins, Vincent L. Biron, Hadi Seikaly, Lin Fu Zhu and David W. J. Côté // *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2018. URL: <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-018-0264-0>. [date of the application 03/04/2018].
36. Jones I., Johnson M. I. Transcutaneous electrical nerve stimulation. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2009. Vol. 9. № 4. P. 130-135.
37. Perspective: Peripheral Nerve Stimulation and Peripheral Nerve Field Stimulation Birds of a Different Feather. / Timothy R. Deer, Robert M. Levy, Paul Verrills, Sean Mackey, David Abejon // *Pain Medicine*. 2015. № 16. P. 411-412.
38. Sodium-potassium pump assessment by submaximal electrical nerve Stimulation / Steven Hageman, Maria O. Kovalchuk , Boudewijn T.H.M. Sleutjes, Leonard J. van Schelven, Leonard H. van den Berg , Hessel Franssen // *Clinical Neurophysiology*. 2018. № 129. P. 809-814.
39. Bionic intrafascicular interfaces for recording and stimulating peripheral nerve fibers. / Ranu Jung, James J Abbas, Sathyakumar Kuntaegowdanahalli, Anil K Thota // *Bioelectronic Medicine*. 2018. № 1 (1). P. 55-69.
40. Eldabe S., Buchser E., Duarte R. V. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Medicine*. 2016. № 17. P. 325-336.



# ПСИХИАТРИЯ

УДК: 616.895-085

Код специальности ВАК: 14.01.06; 03.01.04; 14.03.10

## ПОИСК БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ

Е. А. Воробьева<sup>1</sup>, И. С. Бокша<sup>1,2</sup>, Е. Б. Терешкина<sup>1</sup>, О. К. Савушкина<sup>1</sup>, Т. А. Прохорова<sup>1</sup>,  
М. А. Омельченко<sup>1</sup>, А. Н. Помыткин<sup>1</sup>, Д. В. Тихонов<sup>1</sup>, В. Г. Каледя<sup>1</sup>, Г. Ш. Бурбаева<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетн. акад. Н. Ф. Гамалеи», г. Москва

*Савушкина Ольга Константиновна – e-mail: osavushkina1@yandex.ru*

Дата поступления  
09.08.2018

**Цель:** проверка предположения о том, что уровень активности ферментов митохондриального (глутаматного и энергетического) и глутатионового метаболизма может быть ценным показателем для индивидуального прогноза эффективности фармакотерапии психозов. **Материалы и методы.** Обследован 101 больной (мужчины) в состоянии обострения психоза, из них 65 человек с шизофренией (21 с первым и 44 с повторными психотическими приступами); 36 человек с шизоаффективным расстройством (ШАР) (32 с первым и 4 с повторными психотическими приступами) и 33 волонтера (мужчины) – контрольная группа. В экстрактах форменных элементов крови больных и группы контроля определена спектрофотометрическими методами ферментативная активность цитохром с-оксидазы (ЦО), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутатионредуктазы (GR), глутатион-S-трансферазы (GST). **Результаты.** У больных ШАР с первым психотическим приступом выявлена прямая корреляция активности тромбоцитарной GR, измеренной до курса антипсихотической терапии, с баллами по PANSSpsy и PANSStot после лечения ( $R=0,398$ ,  $p=0,040$  и  $R=0,422$ ,  $p=0,029$  соответственно). В подгруппе больных шизофренией с активностью тромбоцитарной ГДГ выше медианы по группе ( $n=32$ ) выявлена обратная корреляция активности ГДГ, измеренной до лечения, с PANSSpos и PANSStot, определенными после лечения ( $R=-0,469$ ,  $p=0,006$  и  $R=-0,352$ ,  $p=0,044$ ). В подгруппе ШАР с активностью тромбоцитарной ГДГ выше медианы ( $n=18$ ) достоверно больше респондеров по PANSSpsy ( $X^2=10,34$ ,  $p=0,001$ ) и по PANSStot ( $X^2=4,04$ ,  $p=0,044$ ). **Заключение.** Полученные данные подтверждают предположение о важности определенных параметров для прогноза эффективности антипсихотической фармакотерапии.

**Ключевые слова:** шизофрения, шизоаффективное расстройство, антипсихотическая терапия, эритроциты, тромбоциты, глутаматдегидрогеназа, глутатионредуктаза, цитохром с-оксидаза, глутатион-S-трансфераза.

**Purpose of this study** verification of the assumption that the activity level of the enzymes involved in mitochondrial (glutamate and energy) and glutathione metabolism can be a valuable indicator for an individual prognosis of the psychosis pharmacotherapy efficacy. **Materials and methods.** 101 patients (men) were examined in acute psychosis state, 65 of them with schizophrenia (21 with the first episode and 44 with repeated psychotic attacks); 36 with schizoaffective disorder (SD) (32 with the first episode and 4 with repeated psychotic attacks) and 33 volunteers (men) – control group. The enzymatic activity levels of cytochrome c-oxidase, glutamate dehydrogenase (GDH), glutathione reductase (GR), glutathione-S-transferase were determined spectrophotometrically in the extracts from blood elements of the patients and the control group. **Results.** A direct correlation has been revealed in the first episode patients with SD between the activity of platelet GR measured before the course of antipsychotic therapy and PANSSpsy and PANSStot scores determined after the treatment ( $R=0,398$ ,  $p=0,040$  и  $R=0,422$ ,  $p=0,029$ , respectively). In a subgroup of patients with schizophrenia with platelet GDH activity above the median for the schizophrenia group ( $n=32$ ), an inverse correlation has been revealed between GDH activity measured before the treatment and PANSSpos and PANSStot scores determined after the treatment ( $R=-0,469$ ,  $p=0,006$  и  $R=-0,352$ ,  $p=0,044$ ). Significantly more responders by PANSSpsy ( $X^2=10,34$ ,  $p=0,001$ ) and PANSStot ( $X^2=4,04$ ,  $p=0,044$ ) were found in the SD subgroup with the platelet GDH activity above the median ( $n=18$ ). **Conclusion.** The obtained data confirm the assumption about the importance of the determined parameters for predicting the antipsychotic pharmacotherapy efficacy.

**Key words:** schizophrenia, schizoaffective disorder, antipsychotic therapy, erythrocytes, platelets, glutamate dehydrogenase, glutathione reductase, cytochrome c-oxidase, glutathione-S-transferase.

## Введение

Согласно современным представлениям, центральные события в патогенезе эндогенных психозов – это нарушение активности нейромедиаторных систем, митохондриальная патология и окислительный стресс [1, 2]. Фармакотерапия эндогенных психозов подразумевает в первую очередь применение антипсихотиков – нейролептиков, действие которых направлено на купирование психоза и обусловлено взаимодействием препаратов с рецепторами нейромедиаторов [3, 4]. На сегодняшний день в литературе, посвященной биомаркерам психотических заболеваний, крайне мало исследований, направленных на поиск биомаркеров, ценных для предикции эффективности фармакотерапии антипсихотиками [5–8]. Наши многолетние исследования, нацеленные именно на этот поиск, проводились в основном на когортах больных, леченных одним и тем же нейролептиком (или их сочетанием) [5–8]. При этом обнаруженные биохимические показатели, связанные с эффективностью терапии, так или иначе, оказались вовлеченными в патогенез психозов.

Так, об участии глутаматергической нейромедиаторной системы в патогенезе шизофрении свидетельствуют изменения локальных концентраций глутамата, активности и концентраций его рецепторов и переносчиков, повышение количества ключевых ферментов метаболизма (глутаминсинтетазы, белка подобного глутаминсинтетазе (ГСПБ), изоферментов глутаматдегидрогеназы, ГДГ), а также изменения при психической патологии регуляторных связей, контролирующих соотношение концентраций этих ферментов в мозге больных по сравнению с психически здоровыми лицами [3, 9, 10]. Активность и количество иммунореактивных белков ГСПБ и ГДГ оказались связанными с эффективностью антипсихотической терапии [7]. Метаболизм глутамата тесно связан с энергетическим метаболизмом мозга. В лаборатории нейрохимии НЦПЗ многолетние исследования ферментов мозга и форменных элементов крови больных шизофренией показали, что при этом заболевании критически снижается концентрация центрального цитоплазматического фермента энергетического метаболизма мозга – креатинфосфокиназы, а также происходит снижение активности фермента митохондриальной дыхательной цепи – цитохром с-оксидазы (ЦО) [6, 7]. Активность ЦО оказалась связанной с эффективностью антипсихотического лечения рисперидоном [6]. Патология митохондрий и окислительный стресс тесно связаны между собой, поскольку одним из основных источников образования активных форм кислорода (АФК) служит митохондриальная дыхательная цепь переноса электронов. Из-за сброса электронов из этой электронно-транспортной цепи на кислород происходит образование АФК, которые, не будучи нейтрализованными, обладают высокой цитотоксичностью. Одним из важнейших антиоксидантов является восстановленный глутатион, в систему метаболизма которого наряду с другими ферментами входят глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза (GR) и глутатион-S-трансфераза (GST) [11, 12]. Активность ферментов глутатионового метаболизма в форменных элементах крови больных с эндогенными психозами оказалась связанной с эффективностью фармакотерапии [13].

**Цель настоящего исследования:** проверить предположение о том, что уровень активности ферментов митохондриального (глутаматного и энергетического) и глутатионового метаболизма может быть ценным показателем для индивидуального прогноза эффективности фармакотерапии психозов.

## Материалы и методы

В исследование включен 101 больной (только мужчины), госпитализированный с эндогенными психозами шизофренического спектра в состоянии обострения психотической симптоматики в НЦПЗ. У 65 пациентов диагностирована шизофрения [диагнозы по МКБ-10: F20.0 (n=18), F20.00 (n=8), F20.01 (n=27), F20.02 (n=4), F20.09 (n=8)], из них 21 пациент с первым психотическим приступом (медиана возраста 25 лет) и 44 пациента – с повторными приступами (медиана возраста 29 лет). У 36 пациентов диагностировано шизоаффективное расстройство (ШАР) [диагнозы по МКБ-10: F25 (n=2), F25.0 (n=9), F25.1 (n=7), F25.2 (n=14)], при этом 32 с первым психотическим приступом (медиана возраста 29 лет) и 4 – с повторными психотическими приступами. Контрольную группу составили 33 волонтера – мужчины без психической патологии в возрасте 21–45 лет (медиана возраста – 26 лет).

Больным назначали курс антипсихотической терапии типичными и атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол, клозапин, палиперидон, галоперидол, зуклопентиксол, трифлуоперазин, хлорпромазин). Средняя доза нейролептиков на этапе купирующей терапии в соответствии с хлорпромазиновым эквивалентом составляла 327,5 мг (медиана 178). При депрессивных состояниях больные получали дополнительно лечение антидепрессантами (преимущественно флювоксамин и amitриптилин). При наличии показаний отдельным больным назначалась холинолитическая терапия (тригексифенидил, бипериден).

Всех больных обследовали по PANSS дважды – до начала и по окончании курса купирующей терапии при выписке из стационара.

Определение термина «респондер»: при оценке с применением PANSS состояния больных (степени тяжести психоза) и его изменения под действием антипсихотической терапии к категории «респондер» для каждой «подшкалы» PANSS (PANSSpos, PANSSneg и PANSSpsy) относили тех больных, у которых наблюдалось не менее чем 30%-е снижение общего счета баллов по соответствующей «подшкале» PANSS.

Исследование проводилось с одобрения Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ. От каждого участника исследования перед его началом было получено информированное согласие.

Кровь для анализов активности ферментов забирали дважды: до начала и по окончании курса терапии (проводимой в течение месяца или дольше – до улучшения состояния). Из исследования были исключены больные с органическими заболеваниями центральной нервной системы, умственной отсталостью, острыми и хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями, а также страдающие алкоголизмом и наркоманией.

Образцы крови из локтевой вены у пациентов собирались в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия и обрабатывались

в течение двух часов после забора крови. Цельную кровь центрифугировали 15 мин при 200 g и 20°C для получения обогащенной тромбоцитами плазмы и осадка, содержащего эритроциты. Обработка образцов крови, получение тромбоцитов и эритроцитов для анализов активности ферментов проводилась способами, описанными ранее [8, 14].

Активность всех ферментов определяли спектрофотометрически: ГДГ – с НАДН и  $\alpha$ -кетоглутаратом в качестве субстратов; ЦО – с химически восстановленным цитохромом с; GR – по окислению НАДФН в реакции восстановления окисленного глутатиона; GST – по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом. Для расчета удельной ферментативной активности определяли концентрацию белка методом Лоури.

Для статистического анализа базы данных применялся модуль «непараметрический анализ» программы Statistica 7.0 (StatSoft). Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись U-тест Манна–Уитни, критерий Хи-квадрата, вычисление коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (различия и корреляции считали достоверными при  $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

По результатам обследований всех участников исследования составлена база данных, включающая их возраст, величины удельной активности ферментов ГДГ и ЦО тромбоцитов, GR тромбоцитов и эритроцитов, глутатион-S-трансферазы (GST) тромбоцитов и эритроцитов (для группы контроля – определенные однократно, для больных – до начала и после окончания курса терапии антипсихотиками), для больных – также диагноз, результаты оценки по PANSS до начала и после окончания курса антипсихотической терапии.

В таблице приведены средние значения  $\pm$  стандартное отклонение и достоверные различия между группой больных и контрольной группой (U-тестом Манна–Уитни).

Использование критерия Шапиро–Уилка показало, что приведенные в таблице параметры не подчиняются закону нормального распределения, поэтому поиск корреляций и межгрупповое сравнение проводились непараметрическими методами – U-тестом Манна–Уитни и вычислением коэффициентов ранговых корреляций Спирмена.

Ни в одной из обследованных групп значимых корреляций между биохимическими параметрами и возрастом не выявлено (данные не приведены), что дает возможность сопоставлять результаты определения биохимических показателей между этими группами.

Полученные результаты межгрупповых сравнений представлены в таблице. Данные для больных с ШП с хроническим течением заболевания не приведены ввиду малочисленности подгруппы (четыре человека). Значимые межгрупповые различия выделены в таблице жирным шрифтом.

Проведенный анализ методом парных сравнений Вилкоксона не выявил достоверных изменений в активностях исследуемых ферментов в ходе лечения ни в одной группе больных.

Вместе с тем, поиск ранговых корреляций Спирмена позволил обнаружить ряд связей между биохимическими параметрами и клиническими оценками состояния, проведенными одновременно с отбором образцов крови для биохимических анализов (либо до, либо после курса лечения).

Так, активности исследуемых ферментов (ГДГ и тромбоцитарной GST) у больных шизофренией с первым психотическим приступом оказались связанными с баллами по PANSS: до курса лечения активность ГДГ связана обратной корреляцией с баллами по PANSSpsy ( $R = -0,427$ ,  $p = 0,047$ ) и PANSStot ( $R = -0,455$ ,  $p = 0,034$ ), т. е. чем выше значение параметра, тем меньше выраженность психотической симптоматики, а после лечения активность тромбоцитарной GST связана обратной корреляцией с баллами по PANSSneg ( $R = -0,480$ ,  $p = 0,028$ ), PANSSpsy ( $R = -0,423$ ,  $p = 0,049$ ) и PANSStot ( $R = -0,482$ ,  $p = 0,027$ ).

У больных ШП с первым психотическим приступом (32 человека – большинство в группе ШП) до курса лечения активность тромбоцитарной GR связана положительной корреляцией с PANSStot ( $R = 0,406$ ,  $p = 0,036$ ), а после лечения выявлена положительная корреляция активности эритроцитарной GR с баллами по PANSSneg, PANSSpsy и PANSStot ( $R = 0,590$ ,  $p = 0,004$ ,  $R = 0,414$ ,  $p = 0,049$  и  $R = 0,449$ ,  $p = 0,036$ ), а также активности тромбоцитарной GR с баллами по PANSSpsy и PANSStot ( $R = 0,411$ ,  $p = 0,033$ ;  $R = 0,388$ ,  $p = 0,0457$ ).

Наибольший интерес представляют ретроспективно выявленные связи, способствующие индивидуальному прогнозу эффективности антипсихотической терапии, а

### ТАБЛИЦА.

*Удельная активность исследованных ферментов в контрольной группе и у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством до и после антипсихотической терапии*

№ п/п	Контрольная группа (n=33)	Группа больных шизофренией с первым приступом (n=21)		Группа больных шизофренией с хроническим течением (n=44)		Группа больных шизоаффективным расстройством с первым приступом (n=32)	
		до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
ГДГ	6,5 $\pm$ 1,5	4,9 $\pm$ 1,4; $p=0,0006$	5,3 $\pm$ 1,6; $p=0,012$	5,2 $\pm$ 1,4; $p=0,0001$	5,3 $\pm$ 1,6; $p=0,001$	5,9 $\pm$ 2,0	5,9 $\pm$ 1,8
ЦО	7,1 $\pm$ 1,7	4,8 $\pm$ 2,1; $p=0,002$	5,4 $\pm$ 2,5; $p=0,013$	4,7 $\pm$ 2,4; $p=0,0004$	5,1 $\pm$ 2,1; $p=0,0003$	5,0 $\pm$ 2,1; $p=0,0002$	4,8 $\pm$ 2,2; $p=0,0001$
GR тр	20,7 $\pm$ 4,5	16,6 $\pm$ 4,9; $p=0,005$	17,7 $\pm$ 5,1; $p=0,019$	18,0 $\pm$ 4,4; $p=0,036$	18,5 $\pm$ 4,9; $p=0,041$	16,0 $\pm$ 3,4; $p=0,0001$	44,4 $\pm$ 13,0; $p=0,017$
GST тр	52,5 $\pm$ 14,4	46,9 $\pm$ 12,8	45,1 $\pm$ 16,0	45,3 $\pm$ 16,0; $p=0,016$	44,1 $\pm$ 15,6; $p=0,019$	42,3 $\pm$ 15,7; $p=0,0006$	44,4 $\pm$ 13,0; $p=0,017$
GR эр	2,2 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,7
GST эр	2,4 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 1,1	2,5 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 1,1; $p=0,042$

**Примечание:** ГДГ – глутаматдегидрогеназа тромбоцитов, ЦО – цитохром с-оксидаза тромбоцитов, GR тр – глутатионредуктаза тромбоцитов, GST тр – глутатион-S-трансфераза тромбоцитов, GR эр – глутатионредуктаза эритроцитов, GST эр – глутатион-S-трансфераза эритроцитов.

именно связи активности ферментов, определенной до лечения, с проведенными после курса лечения оценками клинического состояния больных или с величинами, характеризующими изменение последнего. Так, у больных ШП с первым психотическим приступом выявлена прямая корреляция активности тромбоцитарной GR, измеренной до лечения, с баллами по PANSSpsy и PANSStot после лечения ( $R=0,398$ ,  $p=0,040$  и  $R=0,422$ ,  $p=0,029$ , соответственно).

Для дальнейшего анализа, направленного на обнаружение именно таких связей, потребовалось разделение каждой группы больных – шизофренией (1-й приступ и повторные приступы) и ШП (1-й приступ и повторные приступы) – на подгруппы по величине базовой активности ГДГ (определенной до лечения): выше медианы либо ниже и равная медиане.

В подгруппе больных шизофренией с активностью ГДГ выше медианы ( $n=32$ ) до курса лечения обнаружены следующие связи: ГДГ связана отрицательными корреляциями с PANSSpos ( $R=-0,648$ ,  $p=0,0001$ ) и PANSStot ( $R=-0,403$ ,  $p=0,020$ ).

В подгруппе больных шизофренией с активностью ГДГ ниже или равной медиане ( $n=33$ ) после курса лечения обнаружены следующие связи: ГДГ связана положительными корреляциями с PANSSpos ( $R=0,435$ ,  $p=0,014$ ), PANSSpsy ( $R=0,407$ ,  $p=0,023$ ) и PANSStot ( $R=0,391$ ,  $p=0,0296$ ).

В подгруппе больных ШП с активностью ГДГ выше медианы ( $n=18$ ) не обнаружено связей биохимических показателей с баллами по PANSS, а в подгруппе больных ШП с уровнями активности ГДГ ниже или равными медиане ( $n=18$ ) обнаружены такие связи после лечения: активность ГДГ связана прямой корреляцией с PANSSpsy ( $R=0,594$ ,  $p=0,012$ ).

Наибольший интерес с точки зрения ценности для индивидуального прогноза эффективности антипсихотической терапии представляют связи активности ГДГ, определенной до курса лечения, с баллами по PANSS и её «подшкалам», отражающими состояние больных после курса антипсихотической терапии.

Наиболее значимая информация для прогноза динамики клинического состояния была получена в подгруппе больных шизофренией со значениями активности ГДГ выше медианы. В этой подгруппе были выявлены отрицательные корреляции активности ГДГ, измеренной до лечения, с суммами баллов по PANSSpos ( $R=-0,469$ ,  $p=0,006$ ) и PANSStot ( $R=-0,352$ ,  $p=0,044$ ), определенными после лечения. Т. е. для этой подгруппы справедливо предположение: чем выше активность ГДГ в тромбоцитах больных шизофренией до начала антипсихотического лечения, тем лучше клиническая картина после лечения (ниже баллы по PANSS).

Интерес также представляет оцененное методом Хи-квадрата Пирсона распределение больных ШП – «респондеров» и «нореспондеров» по подгруппам, разделенным по уровням активности ГДГ: выше или ниже либо равным медиане. В подгруппе с ГДГ выше медианы ( $n=18$ ) оказалось достоверно больше «респондеров»: по PANSSpsy ( $\chi^2=10,34$ ,  $p=0,001$ ) и по PANSStot ( $\chi^2=4,04$ ,  $p=0,044$ ) (приведены значения  $\chi^2$  с поправкой Йейтса).

## Обсуждение

Раньше в наших исследованиях впервые было обнаружено, что активность тромбоцитарной ЦО у больных параноидной шизофренией с повторными приступами достоверно ниже, чем в уравненной контрольной группе [6]. В настоящей работе это наблюдение подтвердилось. Вместе с тем, то, что в настоящей работе не удалось обнаружить связи активности ЦО с эффективностью антипсихотического лечения, вероятно, объясняется отличием в дизайне исследований: в цитированной работе проводилась унифицированная терапия рисперидоном, тогда как в настоящей работе применялась терапия различными антипсихотиками.

В работе [8] впервые было обнаружено, что активность тромбоцитарной ГДГ в группе больных с эндогенными психозами до начала антипсихотического лечения достоверно ниже, чем в контрольной группе. Была также отмечена ценность уровня активности ГДГ как предиктора индивидуальной эффективности антипсихотической фармакотерапии: у больных с первым (но не повторным) психотическим приступом активность ГДГ, определенная до лечения, достоверно связана обратной корреляцией с баллами PANSS после лечения: чем выше активность ГДГ у больного, тем ниже баллы PANSS после лечения. В настоящем исследовании эта закономерность подтверждена в подгруппе больных шизофренией с активностью ГДГ выше медианы по группе. В дополнение к этому в настоящей работе обнаружено, что параметр «активность ГДГ» может иметь ценность как предиктор индивидуальной эффективности антипсихотической терапии больных ШП, поскольку в подгруппе больных ШП с ГДГ выше медианы ( $n=18$ ) оказалось достоверно больше респондеров по PANSS.

## Заключение

В настоящем исследовании получены результаты, подтверждающие данные предыдущих исследований и свидетельствующие о прогностической ценности параметров – активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов митохондриального (глутаматного и энергетического) и глутатионового метаболизма – для индивидуальной предикции эффективности антипсихотической терапии.

Полученные данные важны для индивидуального прогноза эффективности антипсихотической фармакотерапии нейролептиками.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в ФГБНУ НЦПЗ без дополнительной финансовой поддержки со стороны других организаций или фондов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pandya C.D., Howell K.R., and Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013. № 46. P. 214-223.
2. Yao J.K., Reddy R.D., and Kammen D.P. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2011. № 15. P. 287-310.
3. Бокша И.С. Особенности метаболизма глутамата при шизофрении. LAP Lambert Academic Publishing. 2012. С. 1-19.
4. Boksha I.S. *Osobennosti metabolizma glutamata pri shizofrenii*. LAP Lambert Academic Publishing. 2012. S. 1-19.
5. Krystal J. H., Belger A., D'Souza D.C. et al. Therapeutic implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21. P. 143-157.

5. Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Savushkina O.K., Turishcheva M.S., Starodubtseva L.I., Brusov O.S., Morozova M.A. Effect of olanzapine treatment on platelet glutamine synthetase-like protein and glutamate dehydrogenase immunoreactivity in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiat.* 2006. № 7 (2). P. 75-81.

6. Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Turishcheva M.S., Savushkina O.K., Beniashvili A.G., Rupchev G.E., Morozova M.A. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. 2011. *Health. V. 3 № 1. P. 13-19.*

7. Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Турищева М.С., Омельченко М.А. и др. Белок, подобный глутаминсинтетазе, глутаматдегидрогеназа и цитохром с-оксидаза в тромбоцитах больных при первом психотическом приступе в связи с лечением. *Ж. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. Т. 111. № 9. С. 61-66.

*Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Kaleda V.G., Barxatova A.N., Turishcheva M.S., Omel'chenko M.A. i dr. Belok, podobnyj glutaminsintetaze, glutamatdegidrogenaza i citoxrom s-oksidaza v trombocitax bol'nyx pri pervom psixoticheskom pristupe v svyazi s lecheniem. Zh. nevrol. psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2011. T. 111. № 9. S. 61-66.*

8. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Ж. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. Т. 116. № 3. С. 44-48.

*Proxorova T.A., Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Vorob'eva E.A., Pomytkin A.N., Kaleda V.G., Burbaeva G.Sh. Aktivnost' trombocitarnoj glutamatdegidrogenazy u bol'nyx s ehndogennymi psixozami. Zh. nevrol. psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2016. T. 116. № 3. S. 44-48.*

9. Gluck M.R., Thomas R.G., Davis K.L. et al. Implications for altered glutamate and GABA metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex of aged schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry.* 2002. V. 159. P. 1165-1173.

10. Tamminga C.A., Frost D.O. Changing concepts in the neurochemistry of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001. V. 158. P. 1365-1366.

11. Viinamäki H., Marin E., Kuha S. Activities of Glutathione Reductase, S-Transferase, and Peroxidase in Schizophrenic Patients. *Nordic Journal of Psychiatry.* 1994. V. 48. № 4. P. 247-250.

12. Ciobica A., Padurariu M., Dobrin I. et al. Oxidative stress in schizophrenia – focusing of the main markers. *Psychiatria Danubina.* 2011. Vol. 23. № 3. P. 237-245.

13. Щигорева Ю.Г., Смирнова Л.П. Влияние типичных и атипичных нейролептиков на активности антиоксидантной системы у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Приложение: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии.* 2011. № 15. С. 167-169.

*Sshigoreva Ju.G, Smirnova LP. Vlijanie tipichnyx i atipichnyx nejroleptikov na aktivnosti antioksidantnoj sistemy u bol'nyx shizofreniej. Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii. Prilozhenie: Aktual'nye voprosy psixiatrii i narkologii. 2011. № 15. S. 167-169.*

14. Прохорова Т.А., Помыткин А.Н., Зозуля С.А., Терешкина Е.Б. Сравнительный анализ активности антиоксидантных ферментов эритроцитов и ряда иммунологических показателей сыворотки крови у пациентов с патологией шизофренического спектра и аффективными расстройствами. *Вестник СМУС.* 2016. Т. 3. № 2 (13). С. 107-109.

*Proxorova T.A., Pomytkin A.N., Zozulya S.A., Tereshkina E.B. Sravnitel'nyj analiz aktivnosti antioksidantnyx fermentov ehritrocitov i ryada immunologicheskix pokazatelej syvorotki krvi u pacientov s patologiej shizofrenicheskogo spektra i affektivnymi rasstrojstvami. Vestnik SMUS. 2016. T. 3. № 2 (13). S. 107-109.*



УДК: 616.895.8-07

Код специальности ВАК: 14.01.06

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ (ОБЗОР)

Т. В. Жилиева,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Жилиева Татьяна Владимировна – e-mail: bizet@inbox.ru*

Дата поступления  
31.07.2018

Обзор литературы посвящен изучению современного состояния проблемы персонафицированной коррекции отдельных биохимических нарушений при шизофрении. Представлены данные о ряде активно изучаемых в настоящее время гипотез этиопатогенеза этого заболевания. Акцент сделан на гипотезах нейровоспаления, оксидативного стресса, нарушения обмена фолатов и тетрагидробиоптерина. Также приведены данные о дефиците витамина D и окситоцина при шизофрении, митохондриальной дисфункции. Описаны агенты, которые изучаются в клинических исследованиях в связи с возможностью коррекции биохимических факторов, вероятно участвующих в развитии симптомов шизофрении. Особое внимание уделяется персонафицированному подходу, который основан на тонкой диагностике биологических маркеров (в том числе генетических) и выборе терапевтической тактики с учетом результатов лабораторной диагностики.

**Ключевые слова:** шизофрения, биологические маркеры, персонафицированная медицина, аугментация терапии.

The review of the literature is devoted to the study of the current state of the problem of the personified correction of individual biochemical disturbances in schizophrenia. The article presents data on a number of the most actively studied hypotheses of the etiopathogenesis of schizophrenia. The emphasis is on the hypotheses of neuroinflammation, oxidative stress, folate metabolism disturbances and tetrahydrobiopterin deficiency. Also data are given on the deficiency of vitamin D and oxytocin, mitochondrial dysfunction in schizophrenia. Agents that are studied in clinical trials are described in connection with the possibility of correcting biochemical factors likely involved in the development of schizophrenia symptoms. Particular attention is paid to the personified approach, which is based on the accurate diagnostics of biological markers (including genetic markers) and the choice of therapeutic tactics, taking into account the results of laboratory diagnostics.

**Key words:** schizophrenia, biological markers, personalized medicine, augmentation of therapy.

## Введение

Современные возможности лабораторной диагностики и новые данные, полученные в общебиологических, в частности, генетических исследованиях, открывают новые перспективы для этиопатогенетического вмешательства при мультифакторных расстройствах. Тонкая молекулярная диагностика имеющихся у пациента отклонений ряда биологических параметров, относящихся к этиопатогенезу, может позволить персонализированно, прицельно и точно подобрать относительно безопасные стратегии компенсации выявленных нарушений, что дает надежду на улучшение терапевтического прогноза. В полной мере это можно отнести к такому сложно поддающемуся традиционной терапии, хроническому, тяжелому и инвалидизирующему психическому расстройству, как шизофрения. В данном обзоре представлены результаты нескольких направлений современных исследований, посвященных персонализированной коррекции биохимических нарушений при этом заболевании.

**Медленное нейровоспаление.** Достаточно длительное время существует гипотеза, что в этиопатогенезе шизофрении значительную роль может играть медленное нейровоспаление. В частности в реализации каскада патогенетических нарушений было обнаружено активное участие провоспалительных цитокинов. Эта гипотеза естественным образом привела к попыткам применения противовоспалительных агентов в качестве средств преодоления резистентности при шизофрении, и некоторые из этих попыток продемонстрировали успех. В частности, по данным мета-анализа восьми рандомизированных клинических испытаний (далее – РКИ), представитель нового поколения нестероидных противовоспалительных средств (далее НПВС), селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, целекоксиб продемонстрировал эффективность и безопасность при добавлении к антипсихотикам в отношении всех кластеров симптомов шизофрении у пациентов с первым эпизодом психоза, однако оказался бесполезным у хронических пациентов с шизофренией [1]. Возможно, это связано с тем, что нейровоспаление участвует наиболее активно в этиопатогенезе шизофрении именно на первых этапах развития заболевания, в дальнейшем же на первый план выходят другие механизмы. Очевидно, требуются дальнейшие исследования по выделению тех подгрупп пациентов с шизофренией, которым НПВС будут наиболее показаны.

**Миноциклин.** Еще одним агентом с предположительно противовоспалительными и нейропротективными свойствами, который продемонстрировал положительный эффект в отношении преимущественно негативных симптомов шизофрении (данные получены в нескольких мета-анализах), оказался полусинтетический антибиотик тетрациклинового ряда – миноциклин [2, 3]. Механизмы его положительной эффективности в отношении негативных симптомов шизофрении в настоящее время активно изучаются. Одна из гипотез говорит о возможных фармакокинетических взаимодействиях с антипсихотиками (клозапином), благодаря которым концентрация в плазме последних повышается, что и позволяет достичь эффекта [4]. Однако такой фармакокинетический эффект был бы полезен в отношении продуктивных симптомов заболева-

ния, негативные же симптомы с увеличением доз антипсихотиков, как известно, только усиливаются. Поэтому, вероятно, данная гипотеза не является исчерпывающей, в связи с чем проводятся дальнейшие исследования в этом направлении.

**Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).** Перспективным направлением исследований понимания патобиологии шизофрении является изучение роли ПНЖК [5]. ПНЖК обладают свойствами нейропротекции за счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, поэтому их изучение в качестве терапевтического агента при шизофрении является довольно обоснованным [6]. Кроме того, предполагается, что польза ПНЖК связана со стимуляцией синтеза фосфолипидов нейрональных клеточных мембран и с влиянием за счет этого на функционирование нейрональных рецепторов к нейротрансмиттерам, в частности к серотонину, что может иметь отношение к этиопатогенезу шизофрении [7]. Подтверждением этого были мета-анализы, в которых демонстрировались достоверные отличия пациентов с шизофренией от здорового контроля по показателям обмена ПНЖК [8]. Отдельные рандомизированные исследования свидетельствуют, что эффективность терапии нейролептиками может повышаться при их сочетании с омега3-ПНЖК [7, 9], особенно у пациентов с небольшим сроком заболевания [10]. Однако не во всех исследованиях эффективность данного подхода подтверждается [11]. В связи с этим авторы последних систематических обзоров говорят о необходимости дальнейших исследований в этом направлении с учетом персонализированного подхода к отдельным подтипам симптомов у пациентов, ассоциированным с нарушениями обмена жирных кислот [12]. Другие исследователи высказывают более смелые предположения о том, что шизофрения – это не нозологическое единство, а группа болезней и только персонализированный подход с учетом этиопатогенетических факторов риска и биомаркеров у отдельных групп пациентов может дать положительный результат, в том числе и в отношении эффективности ПНЖК [13].

**Дефицит витамина Д.** Актуальность исследований, посвященных дефициту витамина Д у больных шизофренией, обусловлена большой распространенностью этого гиповитаминоза в популяциях северного полушария (особенно актуальным это является для России) [7]. В целом ряде исследований было обнаружено, что дефицит витамина Д у больных шизофренией выявляется чаще, чем в общей популяции (65–90% по данным разных авторов) [14], и ассоциирован с тяжестью негативных и когнитивных симптомов, а также симптомов депрессии у больных шизофренией [14–16]. В одном из крупных мета-анализов было обнаружено, что дефицит этого витамина повышает риск развития шизофрении в 2,16 раза [17]. Механизмы патогенеза шизофрении, в которые витамин Д и его производные могут быть вовлечены, только начинают изучаться и, вероятно, они касаются нейротрофических, нейроиммунomodulatory и глутаматергических эффектов этих веществ [18]. Учитывая имеющиеся к настоящему времени сведения, представляется обоснованным изучение эффективности аугментации антипсихотической

терапии синтетическими формами витамина Д. Такие исследования уже проводятся в настоящее время [19], и, учитывая малое количество результатов, полученных к настоящему времени, а также их противоречивость [20], дальнейшие испытания в этом направлении являются перспективными, особенно если учесть актуальность гиповитаминоза Д для России, находящейся в климатической зоне с малым количеством солнечных дней в году.

**Нарушения обмена фолатов.** В течение нескольких десятилетий с позиции этиопатогенетического фактора, играющего роль в развитии шизофрении, изучаются нарушения обмена фолатов. В 2015 году в мета-анализе 26 независимых исследований D. Wang et al. показали достоверную ассоциацию дефицита фолатов плазмы с шизофренией [21]. Кроме того, ранее было продемонстрировано, что у больных шизофренией уровень гомоцистеина (биохимического маркера нарушений обмена фолатов) выше, чем в группах контроля здоровых [22], а к настоящему времени на основе доказательной базы, в том числе в мета-анализах, подтверждена каузальная связь гипергомоцистеинемии с шизофренией [23, 24]. Имеются также доказательные данные о снижении уровня различных форм кобаламина в мозге у пациентов с шизофренией по сравнению с сопоставимыми выборками здорового контроля (кобаламин также необходим для полноценного обмена фолатов, поскольку является одним из кофакторов ферментов, играющих важную роль в превращении разных форм фолатов друг в друга и в утилизации гомоцистеина) [25]. Кроме того, к настоящему времени накоплен большой объем данных, позволивший сделать мета-анализы о более частом наличии отдельных генетических дефектов ключевых ферментов цикла обмена фолатов у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами (10 069 пациентов с шизофренией и 13 372 субъектов контрольной группы) [26].

Изучение конкретных механизмов влияния нарушений обмена фолатов на развитие шизофрении происходит уже более чем 20 лет, ранние исследования в основном касались роли гипергомоцистеинемии (влияния гомоцистеина на глутаматную систему мозга, а именно на NMDA-рецепторы и отдельные подтипы метаболитных рецепторов глутамата, а также участия гомоцистеина в процессах эксайтотоксичности, оксидативного стресса, развития эндотелиальной дисфункции) [27, 28]. Помимо механизмов, опосредованных гипергомоцистеинемией, нарушения обмена фолатов могут оказывать влияние на развитие шизофрении из-за дефицита метионина и нарушения процессов метилирования. Так, согласно J. L. Roffman et al. (2011), при носительстве генетических дефектов ферментов фолатного цикла в нейрональной ткани могут развиваться эпигенетические отклонения – нарушение метилирования ДНК и ремоделирования хроматина [29, 30], что может соотноситься с отдельными когнитивными нарушениями у больных шизофренией [31].

Было обнаружено, что у пациентов с генетической предрасположенностью к нарушениям обмена фолатов (а именно, носительством дефектных Т-аллелей генетического полиморфизма ключевого фермента фолатного

цикла метилентетрагидрофолатредуктазы – МТНFR677С>Т) выраженность негативной симптоматики обратно пропорциональна уровню фолатов плазмы, что наводило на мысль о возможности снижения негативной и когнитивной симптоматики шизофрении путем добавления фолатов в пищу пациентам с носительством генотипа МТНFR677ТТ [32]. Первые клинические случаи о положительном влиянии фолатов на симптомы шизофрении были описаны в 1970-е, а к настоящему времени получены результаты ряда клинических испытаний, согласно которым коррекция витаминами (фолатами и цианкобаламином) нарушений в цикле обмена фолатов способствует частичной редукции негативных и когнитивных симптомов у больных шизофренией, имеющих генетические предпосылки к нарушениям обмена фолатов [33–36]. Результаты этих исследований немногочисленны, но многообещающи, что делает актуальными дальнейшие РКИ в этом направлении.

**Дефицит тетрагидробиоптерина (ВН4).** Важным патогенетическим звеном нарушений обмена фолатов, которое может играть роль в развитии шизофрении, может являться ВН4. Биохимически и эволюционно он родственен фолатам, поэтому его обмен имеет несколько точек соприкосновения с метаболизмом фолатов. Ключевое участие ВН4 в поддержании синтеза целого ряда нейромедиаторов – дофамина, серотонина, оксида азота, а также высвобождения дофамина и глутамата из нервных окончаний может иметь непосредственное отношение к патогенезу шизофрении [37–39]. Кроме того, с дефицитом ВН4 может быть ассоциировано нейровоспаление и увеличение уровня С-реактивного белка (индикатора воспаления) при шизофрении [40].

Показано, что ВН4 образуется в том числе при участии метилирования с помощью метионина – ключевого производного фолатного цикла [41]. Дефицит ВН4 может быть ассоциирован с дефицитом фолатов независимо от первоначальной причины в связи с наличием нескольких точек пересечения ресинтеза ВН4 с циклом обмена фолатов.

В пользу гипотезы о возможном участии дефицита ВН4 в патогенезе шизофрении свидетельствует тот факт, что более 30% пациентов с шизофренией имеют дефицит ВН4 [42]. Кроме того, в недавнем исследовании обнаружено, что у больных шизофренией чаще, чем в общей популяции, выявляется полиморфизм гена ключевого фермента синтеза ВН4 – ГТФ-циклолидролызы-1 (rs10137071), носительство А аллеля которого приводит к снижению экспрессии гена и соответственно уровня ВН4 [43]. Поскольку уже существует синтетический ВН4, который успешно используется в клинических ситуациях, при которых его естественный синтез (ресинтез) в организме нарушен, этот агент в настоящее время изучается как потенциальный «противорезистентный» терапевтический агент в отношении всех доменов симптомов при шизофрении (не только позитивных, но и дефицитарных) [44]. В открытом доступе официально зарегистрирован протокол такого исследования, идет набор данных, в связи с чем в ближайшие годы можно ожидать первых публикаций с результатами (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01706965>).

**Окситоцин.** Из гормональных агентов помимо производных витамина D в настоящее время достаточно активно изучается окситоцин. Первоначально интерес к нему появился в связи с данными о влиянии этого эндогенного нейропептида на эмоциональный интеллект, социализацию, способность к получению удовлетворения и формированию доверия – те особенности поведения, которые нарушены при шизофрении и аутизме. К настоящему времени уже появились отдельные мета-анализы и систематические обзоры эффективности и переносимости применения окситоцина при шизофрении с весьма положительным результатом (7 РКИ, 206 пациентов, положительный эффект на симптомы шкалы общей психопатологии PANSS, а также негативные симптомы при хорошей переносимости) [45]. Исследования окситоцина при шизофрении продолжаются и далее с переменным успехом, чаще свидетельствующем о положительном эффекте применения этого агента в отношении дефицитарной симптоматики [46, 47]. Новые направления исследований эффективности окситоцина при шизофрении, вероятнее всего, будут касаться определения предикторов эффективности этого нейропептида у разных категорий больных шизофренией, персонифицированного подхода к коррекции нарушений в эндогенной системе окситоцина у тех больных, в развитии симптомов которых именно эта система играет одну из ведущих ролей [48, 49].

**Митохондриальная дисфункция.** В исследованиях, посвященных полногеномному секвенированию (GWAS), относительно недавно (2016) было обнаружено, что несколько генетических полиморфизмов, имеющих отношение к обмену коэнзима Q10 (один из ключевых кофакторов окислительного фосфорилирования, играющий важную роль в функционировании митохондрий), достоверно чаще встречаются при нервно-психических расстройствах, в частности при шизофрении, аутизме и болезни Альцгеймера [50]. Закономерным следствием являются первые РКИ, посвященные эффективности применения коэнзима Q10 (доступный в обычной аптечной сети продукт) при шизофрении, которые проводятся в настоящее время, и первые результаты которых будут опубликованы в ближайшее время [51]. Данное направление исследований развивается параллельно с активным изучением роли митохондриальной дисфункции в этиопатогенезе шизофрении [52, 53].

**Оксидативный стресс.** Одним из самых изучаемых и доступных в настоящее время продуктов для аугментации антипсихотической терапии шизофрении и преодоления терапевтической резистентности при этом заболевании является N-ацетилцистеин (НАЦ) – муколитическое, отхаркивающее и антиоксидантное средство, широко представленное на фармацевтическом рынке. С конца 1980-х гг. НАЦ применяют в качестве антиоксиданта, оказывающего как прямое антиоксидантное действие, обусловленное наличием свободной тиоловой группы, так и непрямым – за счёт того, что он является предшественником глутатиона, важного компонента антиокислительной системы и химической детоксикации организма. За счёт антиоксидантного действия реализуется и противовоспалительное свойство НАЦ – антиоксидантное действие НАЦ

повышает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного воспалительной реакции. Благодаря тому, что при шизофрении в качестве важных патогенетических механизмов практически доказанными можно считать медленное воспаление и оксидативный стресс, изучение эффективности НАЦ в качестве противорезистентного агента при данном заболевании приобрело особую актуальность, тем более, если принимать во внимание широкую доступность данного препарата и его дешевизну [54, 55]. К настоящему времени появились первые мета-анализы, демонстрирующие его эффективность (преимущественно в отношении негативных симптомов при добавлении к клоzapину [55] и рисперидону [56]) и безопасность при шизофрении, однако авторы говорят о необходимости дальнейших исследований в этом направлении в силу малого общего числа наблюдений к настоящему времени [57]. РКИ с использованием этого агента успешно дополняются экспериментальными биологическими исследованиями механизмов влияния НАЦ на механизмы патогенеза шизофрении, в частности его вовлеченности в антиоксидантную защиту организма [58].

#### **Заключение**

Таким образом, к настоящему времени при шизофрении изучается несколько направлений персонифицированной коррекции имеющихся у пациентов биохимических нарушений. Среди основных патогенетических гипотез можно выделить нейровоспаление, оксидативный стресс, нарушения обмена фолатов и ВН<sub>4</sub>, дефицит витамина D и окситоцина, митохондриальную дисфункцию. Существуют также другие механизмы, не вошедшие в данный обзор (глутаматергическая эксайтотоксичность, аутоиммунное поражение NMDA-рецепторов глутамата и другие). У каждой из перечисленных гипотез существуют потенциальные мишени, поддающиеся коррекции, а также известные синтетические вещества, которые можно использовать в исследованиях аугментации антипсихотической терапии шизофрении. Возможно, противоречивость результатов клинических исследований, полученных до недавнего прошлого, была обусловлена неоднородностью всей популяции пациентов с шизофренией: у разных пациентов ведущими могут быть разные патогенетические механизмы, и даже у одного и того же пациента на разных этапах развития болезни один патогенетический механизм может сменяться другим (так, оксидативный стресс и нейровоспаление играют наиболее значимую роль при первом эпизоде психоза, а в дальнейшем уступают место другим механизмам).

Проблему неоднородности популяции пациентов с шизофренией обещает разрешить персонифицированный подход, учитывающий биомаркеры, в том числе генетические, которых в последнее время становится известно все больше и больше. Диагностика большинства известных биомаркеров уже сейчас может осуществляться вполне доступными даже в рутинной клинической практике методами.

Статья подготовлена в рамках выполнения работ по «внутреннему гранту Приволжского исследовательского медицинского университета для подготовки аналитических научных обзоров».

ЛИТЕРАТУРА

1. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / W. Zheng, D.B. Cai, X.H. Yang et al. // *Journal of psychiatric research*. 2017. Vol. 92. P. 139-146.
2. Oya K. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Oya, T. Kishi, N. Iwata // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2014. Vol. 29. № 5. P. 483-491.
3. Adjunctive minocycline for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y.Q. Xiang, W. Zheng, S.B. Wang et al. // *European Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 27. № 1. P. 8-18.
4. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Patients with Schizophrenia: Analyzing the Effects of Minocycline on Clozapine Plasma Levels / H.J. Wehring, T. Elsobky, J.P. McEvoy et al. // *Psychiatric Quarterly*. 2018. Vol. 89. № 1. P. 73-80.
5. Das U.N. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013. Vol. 42. P. 122-134.
6. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD / C. Agostoni, M. Nobile, V. Ciapolino et al. // *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18. № 12. P. 2608.
7. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. The FASEB Journal. 2015. Vol. 29. № 6. P. 2207-2222.
8. Levels of red blood cell fatty acids in patients With psychosis, their unaffected siblings, and healthy controls / S. Medema, R.J. Mocking, M.W. Koeter et al. // *Schizophrenia bulletin*. 2015. Vol. 42. № 2. P. 358-368.
9. Natural Medicines for Psychotic Disorders: A Systematic Review / H.J.R. Henders, A.A. Bartels-Velthuis, N.K. Vollbehre et al. // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2018. Vol. 206. № 2. P. 81-101.
10. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia / T. Pawełczyk, M. Grancow-Grabka, M. Kotlicka-Antczak et al. // *Journal of psychiatric research*. 2016. Vol. 73. P. 34-44.
11. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia / H. Bentsen, K. Osnes, H. Refsum et al. // *Transl Psychiatry*. 2013. Vol. 3. № 12. P. e335.
12. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence / S.C. Chia, J. Henry, Y.M. Mok et al. // *Journal of Neural Transmission*. 2015. Vol. 122. № 12. P. 1721-1732.
13. Arroll M.A., Wilder L., Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. Nutrition journal. 2014. Vol. 13. № 1. P. 91.
14. Low vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia / K. Cieslak, J. Feingold, D. Antonius et al. // *Schizophrenia research*. 2014. Vol. 159. № 2. P. 543-545.
15. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia / K.A. Graham, R.S. Keefe, J.A. Lieberman et al. // *Early intervention in psychiatry*. 2015. Vol. 9. № 5. P. 397-405.
16. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders / M. Nerhus, A.O. Berg, L.R. Kvitland et al. // *Schizophrenia research*. 2016. Vol. 178. № 1. P. 44-49.
17. Valipour G., Saneei P., Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014. Vol. 99. № 10. P. 3863-3872.
18. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia / V. Shivakumar, S.V. Kalmady, A.C. Amaresha et al. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2015. Vol. 233. № 2. P. 175-179.
19. Vitamin D Supplementation in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial / A. Krivoy, R. Onn, Y. Vilner et al. // *EBioMedicine*. 2017. Vol. 26. P. 138-145.
20. Effectiveness of Vitamin D Supplement Therapy in Chronic Stable Schizophrenic Male Patients: A Randomized Controlled Trial / F. Sheikholesani, M. Zarghami, S. Mamashli et al. // *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2016. Vol. 15. № 4. P. 941.
21. Wang D., Zhai J.X., Liu D.W. Serum folate levels in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry research. 2016. Vol. 235. P. 83-89.
22. Homocysteine and cognition in first-episode psychosis patients / R. Ayesa-Arriola, R. Pérez-Iglesias, J.M. Rodríguez-Sánchez et al. // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2012. Vol. 262. № 7. P. 557-564.
23. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis / S. Numata, M. Kinoshita, A. Tajima et al. // *BMC medical genetics*. 2015. Vol. 16. № 1. P. 54.
24. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia / A. Nishi, S. Numata, A. Tajima et al. // *Schizophrenia bulletin*. 2014. Vol. 40. № 5. P. 1154-1163.
25. Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia / Y. Zhang, N. W. Hodgson, M.S. Trivedi et al. // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 1. P. e0146797.
26. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis / U. Yadav, P. Kumar, S. Gupta, V. Rai // *Asian journal of psychiatry*. 2016. Vol. 20. P. 41-51.
27. GluN2A Subunit-Containing NMDA Receptors Are the Preferential Neuronal Targets of Homocysteine / D.A. Sibarov, P.A. Abushik, R. Giniatullin, S.M. Antonov // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016. Vol. 10. P. 246.
28. The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells / P.A. Abushik, M. Niitykoski, R. Giniatullina et al. // *Journal of Neurochemistry*. 2013. Vol. 129. № 2. P. 264-274.
29. DNA methylation in schizophrenia subjects: gender and MTHFR 677C/T genotype differences / K.J. Burghardt, J.R. Pilsner, M.J. Bly, V.L. Ellingrod // *Epigenomics*. 2012. Vol. 4. № 3. P. 261-268.
30. Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? / J.B. Kirkbride, E. Susser, M. Kundakovic et al. // *Epigenomics*. 2012. Vol. 4. № 3. P. 303-315.
31. A Hypomethylating Variant of MTHFR, 677C>T, Blunts the Neural Response to Errors in Patients with Schizophrenia and Healthy Individuals / J.L. Roffman, A.Z. Nitenson, Y. Agam et al. // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6. № 9. P. e25253.
32. Effect of MTHFR gene on the schizophrenia and its cognitive function / W. Wang, W. Fan, B. Shi et al. // *Chinese journal of medical genetics*. 2017. Vol. 34. № 6. P. 905-908.
33. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B12 Supplementation in Schizophrenia / J.L. Roffman, J.S. Lamberti, E. Achtyes et al. // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. № 5. P. 481.
34. Brown H.E., Roffman J.L. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia. CNS drugs. 2014. Vol. 28. № 7. P. 611-622.
35. Brown H.E., Roffman J.L. Emerging Treatments in Schizophrenia. Harvard Review of Psychiatry. 2016. Vol. 24. № 2. P. 1-7.
36. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial / J.L. Roffman, L.J. Petrucci, A.S. Tanner et al. // *Molecular Psychiatry*. 2017. Vol. 23. № 2. P. 316-322.
37. Laruelle M. The second revision of the dopamine theory of schizophrenia: implications for treatment and drug development. Biological psychiatry. 2013. Vol. 74. № 2. P. 80-81.
38. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia / R.P. Garay, M. Bourin, E. de Paillette et al. // *Expert opinion on investigational drugs*. 2016. Vol. 25. № 2. P. 159-170.
39. Halberstadt A.L., Geyer M.A. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 13. P. 1-16.
40. Miller B.J., Culpepper N., Rapaport M.H. C-reactive protein levels in schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2013. Vol. 21. P. 1-22.
41. Nelson J.C. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of l-Methylfolate. American Journal of Psychiatry. 2012. Vol. 169 (12). P. 1223-1225.
42. Analysis of Plasma Biopterin Levels in Psychiatric Disorders Suggests a Common BH4 Deficit in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder / M.A. Richardson, L.L. Read, M.A. Reilly et al. // *Neurochemical Research*. 2006. Vol. 32. № 1. P. 107-113. doi:10.1007/s11064-006-9233-5
43. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders / J.D. Clelland, L.L. Read, J. Smeed et al. // *Psychiatry Research*. 2018. Vol. 262. P. 229-236. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.020
44. Okusaga O.O. 6R-l-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (BH4): A potential treatment for all symptom domains of schizophrenia. Medical Hypotheses. 2014. Vol. 82. № 3. P. 395-397.
45. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / K. Oya, Y. Matsuda, S. Matsunaga et al. // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2016. Vol. 266. № 5. P. 439-450.
46. A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia / L.F. Jarskog, C.A. Pedersen, J.L. Johnson et al. // *Schizophrenia research*. 2017. Vol. 185. P. 88-95.

47. Bradley E.R., Woolley J.D. Oxytocin effects in schizophrenia: Reconciling mixed findings and moving forward. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017. Vol. 80. P. 36-56.
48. Feifel D., Shilling P.D., MacDonald K. A review of oxytocin's effects on the positive, negative, and cognitive domains of schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2016. Vol. 79. № 3. P. 222-233.
49. Shilling P.D., Feifel D. Potential of oxytocin in the treatment of schizophrenia. *CNS drugs*. 2016. Vol. 30. № 3. P. 193-208.
50. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota / J. Wang, L.B. Thingholm, J. Skiecevičienė et al. // *Nature genetics*. 2016. Vol. 48. № 11. P. 1396.
51. Maguire A., Hargreaves A., Gill M. The impact of coenzyme q10 on the cognitive deficits and symptoms of schizophrenia: protocol and baseline data of a randomised, placebo-controlled study. *Schizophrenia Bulletin*. 2018. Vol. 44. № suppl\_1. P. S357-S357.
52. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *Journal of neurochemistry*. 2002. T. 83. № 6. P. 1241-1251.
53. Defects in bioenergetic coupling in schizophrenia / C.R. Sullivan, S. O'Donovan, R.E. McCullumsmith, A. Ramsey // *Biological psychiatry*. 2017.
54. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms / S.L. Rossell, P.S. Francis, C. Galletly et al. // *BMC psychiatry*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 320.
55. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia / O.M. Dean, S.G. Mancuso, A.I. Bush et al. // *Psychiatry research*. 2015. Vol. 230. № 3. P. 982.
56. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / M. Farokhnia, A. Azarkolah, F. Adinefar et al. // *Clinical neuropharmacology*. 2013. Vol. 36. № 6. P. 185-192.
57. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review / A. Deepmala, J. Slattery, N. Kumar et al. // *Neurosci Biobehav Rev*. 2015. Vol. 55. P. 294-321.
58. Cao L., Li L., Zuo Z. N-acetylcysteine reverses existing cognitive impairment and increased oxidative stress in glutamate transporter type 3 deficient mice. *Neuroscience*. 2012. Vol. 220. P. 85-89.



ВДК: 616.89-008.1-053.9

Код специальности ВАК: 14.01.06; 19.00.04

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОЗАМИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА: ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЙ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ

М. А. Савина<sup>1</sup>, В. С. Шешенин<sup>1</sup>, Е. Г. Абдуллина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

*Савина Мария Александровна – e-mail: maria\_savina@mail.ru*

Дата поступления  
15.08.2018

Когнитивные расстройства являются одним из основных показателей наличия патологических изменений в мозге, многостороннее исследование когнитивных функций у пациентов с психозами позднего возраста имеет большое значение для понимания природы поздних психозов. **Целью исследования** являлось выявление особенностей когнитивного дефицита у пациентов с психозами, манифестировавшими после 40 лет. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с поздними функциональными галлюцинаторно-бредовыми расстройствами, поступившие в клинику НЦПЗ с октября 2017 по июнь 2018 года (n=36). В фиксированные точки (2–4-е сутки после поступления, 2-я неделя, 1-й месяц после поступления) проводилась регистрация психического статуса. В третьей точке наблюдения, на этапе становления ремиссии, пациентам предлагались тесты на оценку когнитивных функций (MMSE, МОСА, FAB, тест на запоминание серии из 10 слов и серии из пяти геометрических фигур). Проводилось сравнение результатов тестирования в группах пациентов с шизофренией (n=18), шизоаффективным психозом (n=9) и в контрольной группе (n=12). **Результаты и выводы.** Пациенты с поздними психозами показали более низкие результаты в тестах MMSE, МОСА, FAB, а также в тесте на запоминание 10 слов по сравнению с контрольной группой. У пациентов с шизофренией (особенно у пациентов с манифестацией психоза после 60 лет) отмечалось некоторое ухудшение запоминания серии из пяти геометрических фигур. Особенностью когнитивного дефицита у пациентов с поздними психозами является снижение регуляторных функций и слухоречевой памяти. Для скрининга когнитивного снижения при поздней шизофрении целесообразно применение инструментов, чувствительных к данным нарушениям (МОСА, FAB).

**Ключевые слова:** психозы с поздним началом, шизофрения с поздним началом, шизоаффективный психоз, когнитивные нарушения.

Cognitive dysfunction is one of the basic signs of brain damage. The investigation of cognitive deficit in late-onset psychosis is extremely important for it can clarify the nature of late-onset schizophrenia. **Purpose of the study:** to find clinical features of cognitive dysfunction in late-onset psychotic patients. **Materials and methods.** 36 consequently admitted patients with functional late-life psychosis (since October 2017 till June 2018) were observed in fixed time-points (by admission, in 2 and 4 weeks). In 3<sup>rd</sup> time-point patients were tested with MMSE, MOCA, FAB, verbal and visual memory tests. Test results were compared between three groups (18 schizophrenic patients, 9 patients with schizoaffective disorder, 12 healthy controls). **Results and conclusions.** Patients with psychosis showed lower scores in MMSE, MOCA, FAB, verbal memory test. Patients with schizophrenia (especially very-late onset group) had some lower results in visual memory test. Patients with late-onset psychosis have typical pattern of cognitive dysfunction: executive function and verbal memory deficit. MOCA and FAB should be recommended as screening tools as they are sensitive to that type of deficit.

**Key words:** late-onset psychosis, late-onset schizophrenia, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction.

### Введение

Психозы в позднем возрасте встречаются с высокой частотой – 4–6% [1]. После 40 лет манифестируют более 15% всех шизофренических расстройств [2].

Диагностика поздней шизофрении в настоящий момент осуществляется в соответствии с критериями DSM (в DSM IV удален критерий о верхней возрастной планке психоза). Однако многие исследователи предполагают, что поздне-возрастные психозы в большей степени, чем ранняя шизофрения, связаны с возрастными изменениями мозга. На основании этого Международная группа по изучению поздней шизофрении выдвинула рекомендацию обозначать психозы, манифестирующие после 60 лет, как «шизофреноподобные психозы с очень поздним началом» [3].

Поскольку когнитивные расстройства являются одним из основных показателей наличия патологических изменений в мозге, многостороннее исследование когнитивных функций у пациентов с психозами позднего возраста имеет важное значение для понимания природы поздних психозов.

Соотношение «функциональных» психозов и деменции является важной проблемой для геронтопсихиатрии. В руководстве по психиатрии под ред. А. В. Снежневского (1983) Э. Я. Штернберг посвятил этой проблеме целый раздел, в котором упомянуты и клинические описания «перехода шизофрении в персбиофрению» (J. Berze, 2010, цит. по Э. Я. Штернбергу (1983)), случаи поздней шизофрении «с исходом в сенильную деменцию» (F. Meggendorfer 1926, цит. по Э. Я. Штернбергу (1983)), и представление о возможности «превращения латентной шизофрении в манифестный психоз под влиянием начинающегося процесса в мозге» (E. Bleuler, 1912, цит. по Э. Я. Штернбергу (1983)), концепция о наличии переходных форм от сенильной деменции с параноидной симптоматикой к параноидным психозам старческого возраста, не сопровождающихся развитием органической деменции (W. Runge, 1930, цит. по Э. Я. Штернбергу (1983)).

Наиболее интересна в этом отношении концепция Н. Яacob (1960, цит. по Э. Я. Штернбергу (1983)) об «интермедиярных», эндогенно-органических заболеваниях, при которых наблюдается переход поздних психозов, эндогенных по проявлениям, в органическое снижение. Э. Я. Штернберг (1983) поддерживает эту концепцию, говоря о том, что «в позднем возрасте разграничение психических болезней на эндогенные и органические почти невозможно» [4].

В последние годы изучение когнитивных функций у пациентов с поздневозрастными психозами стало проблемой практического здравоохранения, поскольку появились доказательства, что наличие шизофренического психоза ускоряет старение мозга [5, 6]: состояние когнитивных функций 50- или 60-летних пациентов сопоставимо с состоянием когнитивных функций 70- или 80-летних здоровыми испытуемыми. Кроме того, длительные ка-тамнестические наблюдения показывают, что у 26,3% пациентов с поздним психотическим расстройством без когнитивных нарушений в начальной точке обследования через пять лет отмечаются признаки болезни Альцгеймера [7]. В связи с этим исследование когнитивных нарушений у пациентов с поздним психозом и наблюдение за их динамикой стали важной частью протоколов ведения таких больных.

**Целью настоящего исследования** является выявление особенностей когнитивного дефицита у пациентов с психозами, манифестировавшими после 40 лет.

### Материалы и методы

Обследованы пациенты с поздними функциональными галлюцинаторно-бредовыми расстройствами, поступившие в клинику НЦПЗ с октября 2017 по июнь 2018 года (n=36). Диагностика осуществлялась по критериям DSM-V. У 19 пациентов был диагностирован шизофрения, у девяти – шизоаффективный психоз (ШАП), у шести – бредовое+ расстройство (в рамках статьи бредовые расстройства не рассматриваются в связи с малым числом группы). У двух пациентов при поступлении было диагностировано тяжелое нейрокогнитивное расстройство смешанного генеза с явлениями шизофреноподобного психоза – эти пациенты были исключены из анализа. Одна пациентка с поздней шизофренией выбыла из исследования в связи с переводом в соматический стационар.

В фиксированные точки (2–4-е сутки после поступления, 2-я неделя, 1-й месяц после поступления, в некоторых случаях 1,5 месяца) проводилась регистрация психического

**ТАБЛИЦА 1.**

*Характеристики пациентов и здоровых испытуемых*

Характеристики	Пациенты с шизофренией (n=18)	Пациенты с ШАП (n=9)	Контроль (n=12)
Возраст +- станд. отклонение	63,3±9,7 A	65,6±5,2 B	52,8±7,4
% мужчин	5,3	66,7 C D	16,7
Образование			
• среднее,%	11,1	0	25,0
• среднее специальное, %	38,9	22,2	25,0
• высшее, %	50	77,8	50,0
Доля случаев с манифестацией			
• с 40 до 59 лет, %	57,9	44,4	—
• с 60 лет и позже, %	42,1	55,6	—
Число эпизодов болезни (включая текущий)	2,4	2,2	—
Давность заболевания, годы	3,7±7,1	4,3±6,8	—
PANSS при поступлении			
• позитивные симптомы, балл	18,75	11,57 E	—
• негативные симптомы, балл	16,71	9,14 F	—
• общие симптомы, балл	34,38	27,71	—
• суммарный балл	69,37	48,43	—
PANSS 1 месяц после поступления			
• позитивные симптомы, балл	10,89	8,0 G	—
• негативные симптомы, балл	14,50	7,78 H	—
• общие симптомы, балл	25,44	20,66	—
• суммарный балл	50,83	36,44 I	—
НАМ=D при поступлении			
• пункты 1-17, балл	14,31	15,86	—
• пункты 1-24, балл	16,00	19,71	—
НАМ=D 1 месяц после поступления			
• пункты 1-17, балл	3,87	5,22	—
• пункты 1-24, балл	4,27	6,11	—

**Примечание:** A – отличие от группы контроля,  $t=3,206$ ,  $p=0,003$ ; B – отличие от группы контроля  $t=4,435$ ,  $p<0,0001$ ; C – отличие от группы контроля  $\chi^2$  квадрат  $5,425$ ,  $p=0,02$ ; D – отличие от больных шизофренией,  $\chi^2$  квадрат  $12,281$ ,  $p<0,0001$ ; E – отличие от больных шизофренией,  $t=2,250$ ,  $p=0,035$ ; F – отличие от больных шизофренией,  $t=2,305$ ,  $p=0,031$ ; G – отличие от больных шизофренией,  $t=2,064$ ,  $p=0,050$ ; H – отличие от больных шизофренией,  $t=2,778$ ,  $p=0,010$ ; I – отличие от больных шизофренией,  $t=2,224$ ,  $p=0,035$ .

статуса. В третьей точке наблюдения, на этапе становления ремиссии, пациентам предлагались когнитивные тесты. У трёх пациенток с шизофренией такое обследование было неполным, что связано в одном случае с общим негативизмом, во втором – с развитием катастрофальной реакции на нейропсихологическое обследование. Трёх пациентам с шизофренией обследование было проведено спустя 1,5–2 месяца после поступления, что было связано с замедленным выходом больных из психоза.

Обследование когнитивных функций включало следующие методики: краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE – Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975) [8], Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (МОСА – Aggarwal A., Kean E., 2010) [9], батарею лобной дисфункции (FAB – Dubois B. et al., 1999) [10], тест на запоминание серии из 10 слов, тест на запоминание серии из пяти геометрических фигур [11], а также тест следования по маршруту [12] и 8-цветовой тест Струпа [13]. В рамках данной статьи анализируются результаты первых пяти тестов.

Клиническая квалификация когнитивных нарушений происходила на основании жалоб, данных анамнеза и клинического обследования. Когнитивные нарушения квалифицировались как малое нейрокогнитивное расстройство (МНР) и большое нейрокогнитивное расстройство (БНР) по критериям DSM-V.

Из числа медицинского персонала клиники было обследовано 12 человек без депрессий и психотических расстройств (эндогенные психические нарушения в анамнезе на основании оценок результатов полуструктурированного интервью также отсутствовали). Контрольная группа проходила те же тесты на оценку состояния когнитивных функций, что и экспериментальная.

Демографические данные пациентов с поздней шизофренией, с поздним ШАП и здоровых испытуемых, данные о течении заболевания и тяжести текущего психоза приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, здоровые испытуемые были достоверно моложе, чем пациенты с шизофренией и ШАП, но сопоставимы с ними по уровню образования. Половой состав группы больных шизофренией и контрольной группы отличался преобладанием женщин, тогда как среди пациентов с ШАП преобладали мужчины.

Средняя длительность заболевания к моменту поступления в стационар составляла примерно четыре года, в большинстве случаев эпизоды были повторными. Манифестация первого психоза примерно у половины пациентов приходилась на возраст 40–59 лет, у других – позднее.

Пациенты с шизофренией отличались от больных с ШАП более выраженной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой при поступлении и на момент обследования, а также более выраженными негативными симптомами. Тяжесть депрессии на момент поступления и в момент обследования в обеих группах была примерно одинаковой.

Сравнение групп проводилось с помощью непараметрических критериев: хи-квадрат, критерия Манна–Уитни, коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты исследования

Состояние когнитивных функций по результатам тестов. Данные психометрического обследования приведены в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2.**  
Когнитивные функции в разных группах по результатам психометрических тестов

Характеристики	Пациенты с шизофренией (n=18)	Пациенты с ШАП (n=9)	Контроль (n=12)
MMSE, балл	26,2±2,8 A	26,5±3,8 (*)	29,2±1,2
МОСА, балл	21,3±4,5 B	23,9±4,8	25,3±3,1
FAB, балл	13,5±2,96 C	14,0±2,1 D	16,5±1,6
Запоминание 10 слов			
• 1-я попытка	3,9±1,5 E	4,2±1,1 F	5,9±1,1
• 2-я попытка	5,5±1,9 G	4,9±1,5 H	7,7±2,1
• 3-я попытка	5,5±1,3 I	6,1±1,96 J	8,3±1,4
• 4-я попытка	5,7±1,6 K	5,9±2,1 L	9,0±1,1
• 5-я попытка	6,3±1,5 M	6,9±1,8 N	9,3±0,95
• отсроч. воспроизведение	5,1±2,2 O	5,1±2,4 P	9,0±1,1
Запоминание 5 геометрических фигур			
• 1-я попытка	2,8±1,6	2,9±1,5	3,6±1,7
• 2-я попытка	3,2±1,7	4,1±1,3	4,2±1,4
• 3-я попытка	3,8±1,5	4,8±0,44	4,6±1,0
• 4-я попытка	4,3±1,1	4,7±1,0	4,9±0,33
• 5-я попытка	4,1±1,3 (*)	4,8±0,7	5,0±0,0
• отсроч. воспроизведение	4,2±0,8 Q	4,8±0,4	5,0±0,0

**Примечание:** A – отличие от группы контроля, критерий Манна–Уитни  $U=26,5$ ,  $p=0,001$ ; B – отличие от группы контроля  $U=30,0$ ,  $p=0,014$ ; C – отличие от группы контроля  $U=25,5$ ,  $p=0,006$ ; D – отличие от группы контроля  $U=16,0$ ,  $p=0,010$ ; E – отличие от группы контроля,  $U=18,0$ ,  $p=0,003$ ; F – отличие от группы контроля,  $U=11,0$ ,  $p=0,004$ ; G – отличие от группы контроля,  $U=25,5$ ,  $p=0,012$ ; H – отличие от группы контроля,  $U=12,0$ ,  $p=0,006$ ; I – отличие от группы контроля,  $U=25,5$ ,  $p=0,012$ ; J – отличие от группы контроля,  $U=18,0$ ,  $p=0,028$ ; K – отличие от группы контроля,  $U=9,0$ ,  $p<0,0001$ ; L – отличие от группы контроля,  $U=9,0$ ,  $p=0,002$ ; M – отличие от группы контроля,  $U=7,0$ ,  $p<0,0001$ ; N – отличие от группы контроля,  $U=12,5$ ,  $p=0,006$ ; O – отличие от группы контроля,  $U=9,5$ ,  $p<0,0001$ ; P – отличие от группы контроля,  $U=7,0$ ,  $p=0,001$ ; Q – отличие от группы контроля,  $U=22,5$ ,  $p=0,023$ ; (\*) – отличие от группы контроля с пограничной достоверностью,  $p<0,1$ .

**ТАБЛИЦА 3.**  
Сравнение результатов тестирования у пациентов с манифестацией до 59 лет и пациентов с манифестацией в 60 лет и старше

Характеристики	Манифест 40–59 лет (n=9)	Манифест 60 лет и старше (n=7)	Значение p
MMSE, балл	27,3±2,2	24,7±2,98	0,042
МОСА, балл	23,0±4,4	19,0±3,9	0,202
FAB, балл	13,9±3,4	12,2±1,8	0,432
Запоминание 10 слов			
• 1-я попытка	4,4±0,8	2,8±1,6	0,149
• 2-я попытка	5,9±1,95	4,6±1,5	0,268
• 3-я попытка	6,0±1,3	4,6±1,2	0,106
• 4-я попытка	6,4±1,6	4,6±1,1	0,073
• 5-я попытка	6,7±1,3	5,6±1,8	0,343
• отсроч. воспроизведение	5,4±2,1	3,8±1,3	0,202
Запоминание 5 фигур			
• 1-я попытка	2,9±1,95	2,5±1,3	0,788
• 2-я попытка	3,7±1,98	2,3±0,96	0,164
• 3-я попытка	4,0±1,7	3,5±1,3	0,527
• 4-я попытка	4,6±1,1	3,8±1,3	0,164
• 5-я попытка	4,7±0,5	2,8±1,5	0,024
• отсроч. воспроизведение	4,7±0,5	3,3±0,5	0,012

Как видно из таблицы 2, пациенты с поздней шизофренией и ШАП показали достоверно худшие результаты в тестах MMSE, МОСА, FAB, а также в тесте на слухоречевую память. У пациентов с шизофренией отмечалось также некоторое снижение зрительно-пространственной памяти (в гораздо меньшей степени, чем слухоречевой).

Поскольку группа пациентов с поздней шизофренией была достаточно крупной, мы провели сравнение результатов тестов, направленных на оценку когнитивных функций у пациентов с манифестацией психоза до 59 лет и с манифестацией шизофрении в 60 и позже (две пациентки с ранней манифестацией с длительностью заболевания более девяти лет были исключены из анализа). Результаты такого анализа представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, группа пациентов с манифестацией шизофрении в старческом возрасте отличалась снижением балла MMSE, а также некоторым снижением зрительно-пространственной памяти. Однако, признаки, наиболее отличающие поздних психотиков от здоровых испытуемых, – меньший балл МОСА, более низкий балл по батарее лобной дисфункции и более слабая слухоречевая память – присутствовали и у больных с поздним, и у пациентов с очень поздним началом: достоверных различий между группами не выявлено.

Для уточнения природы выявленных когнитивных нарушений мы сопоставили результаты тестов с демографическими показателями и характеристиками заболевания.

Результаты корреляционного анализа баллов по тестам и демографических показателей в трех группах – у больных с шизофренией, у пациентов с ШАП и у здоровых испытуемых, представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, пол достоверно не связан с состоянием когнитивных функций. Возраст пациентов отрицательно коррелировал с состоянием зрительно-пространственной памяти в группе пациентов с шизофренией (т. е. она снижалась у больных шизофренией старческого возраста), а также с результатами выполнения тестов MMSE и МОСА у здоровых испытуемых. Корреляция между возрастом пациентов и состоянием лобных функций и слухоречевой памяти в группе с шизофренией отсутствовали. У пациентов с ШАП наблюдалась сильная

прямая корреляция возраста с баллом MMSE и умеренная прямая корреляция с баллом по FAB, но эти корреляции не были достоверными.

В группе пациентов с шизофренией отмечалась сильная положительная корреляция между результатами тестов на оценку когнитивных функций и более высоким образованием, особо сильная для лобных функций и слухоречевой памяти. В группе здоровых испытуемых более образованные лица отличались только лучшим состоянием слухоречевой памяти (корреляция достоверна). У пациентов с ШАП не отмечалось достоверных корреляций между уровнем образования и результатами выполнения тестов.

Коэффициенты корреляции между результатами выполнения тестов на оценку когнитивных функций и характеристиками психоза представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, у больных с шизофренией балл по MMSE отрицательно коррелирует с давностью заболевания и тяжестью депрессии при поступлении, результаты по батарее лобной дисфункции коррелируют отрицательно с выраженностью позитивных симптомов при поступлении (с пограничной степенью достоверности) и положительно – с выраженностью депрессивных симптомов на момент тестирования (пациенты с депрессией выполняли пробы на регуляцию лучше).

У больных с ШАП выраженность негативных симптомов по PANSS при поступлении отрицательно коррелировала с баллом МОСА и количеством слов и фигур, воспроизведенных отсрочено (пациенты с симптомами, которые при поступлении расценивались как негативные, хуже выполняли эти тесты). В этой группе отмечалась отрицательная корреляция между баллом МОСА и тяжестью симптомов депрессии на момент обследования (пациенты с депрессией выполняли задания хуже).

Клиническая оценка когнитивных нарушений.

У большинства пациентов с поздневозрастными психозами обнаруживался характерный симптомокомплекс, который включал нарушения регуляции речи и поведения (импульсивность, инертность, нарушения избирательности мнестической деятельности по типу контаминаций и побочных вpletений, стереотипность мышления) и снижение слухоречевой памяти. Остальные нарушения (сни-

**ТАБЛИЦА 4.**

*Корреляции результатов когнитивных тестов с демографическими характеристиками*

	MMSE, балл	МОСА, балл	FAB, балл	Отсроченное воспроизведение 10 слов	Отсроченное воспроизведение 10 фигур
<b>Пациенты с шизофренией (n=18)</b>					
Пол (м-1, ж-2)	0,342	0,322	-0,078	0,156	-0,326
Возраст	-0,432	-0,268	-0,007	-0,017	-0,633*
Образование, ранг	0,129	0,575(*)	0,884**	0,804*	0,258
<b>Пациенты с ШАП (n=9)</b>					
Пол (м-1, ж-2)	0,116	-0,242	-0,094	-0,464	-0,189
Возраст	-0,603	0,083	-0,435	-0,316	-0,261
Образование, ранг	0,260	0,416	0,372	0,211	0,357
<b>Контрольная группа (n=12)</b>					
Пол (м-1, ж-2)	-0,422	-0,036	-0,158	-0,548	—
Возраст	-0,630*	-0,749*	-0,483	0,15	—
Образование, ранг	-0,210	0,472	0,454	0,649*	—

**Примечание:** \* – достоверность  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность  $p < 0,001$ ; (\*) – достоверность  $p < 0,1$ .

жение зрительно-пространственной и долговременной памяти) были факультативными и редкими.

Регуляторные ошибки были непостоянными, «выстреливающими», но проявлялись достаточно часто в различных пробах (чаще всего они и были причиной снижения балла по МОСА и FAB), реже в речи, достаточно редко – в поведении.

Как правило, пациенты не отдавали себе отчета об имеющихся затруднениях регуляции поведения (или они действительно не проявлялись в повседневной активности). В большинстве случаев пациенты обращали внимание на слабость слухоречевой кратковременной памяти, причем первые симптомы снижения памяти наблюдались пациентами за 3–5 лет до манифестации психоза. В двух случаях выраженное снижение памяти наступило после лечения amitриптилином и аминазином.

Поскольку у большинства пациентов повседневное функционирование нарушено не было, БНР было диагностировано лишь в единичных случаях: у двух пациентов с шизофренией и у трех пациентов с ШАП (таблица 6). МНР было диагностировано у 10 пациентов с поздними психозами.

В целом нейрокогнитивное расстройство было диагностировано более чем у половины пациентов с психозами и лишь у 33 % лиц из контрольной группы.

У четырех пациентов со сниженным социальным функционированием в течение жизни (низкий образовательный уровень, занятость на неквалифицированной работе, низкий уровень суждений, отсутствие интеллектуальных увлечений) когнитивное снижение было расценено как исходно низкий уровень интеллекта (близкое по степени к дебильности). Их них две пациентки производили впечатление нелепых, имели ломаную жизненную кривую и характеризовались низкой социальной адаптацией, что было расценено как явление дизонтогенеза личности. Личности двух других пациенток были более гармоничными, эти пациентки были вовлечены в семейную жизнь и жизнь социума.

Поскольку МРТ проводилась лишь несколькими пациентам, окончательное суждение об этиологии выявленных нейрокогнитивных расстройств вывести невозможно. У трех пациентов с шизофренией когнитивное снижение, по-видимому, было последствием алкогольной интоксикации. У двух пациентов с ШАП было выявлено сосудистое поражение мозга (с преобладанием повреждений белого вещества левой лобной и левой височной области). У двух пациентов с ШАП, манифестировавших после 60 лет, преобладали общее снижение памяти (и долговременной, и кратковременной) и зрительно-пространственные нарушения, что позволяло предположить наличие атрофического процесса альцгеймеровского типа.

**ТАБЛИЦА 5.**
*Корреляции показателей состояния когнитивных функций с характеристиками психического заболевания*

	MMSE	МОСА	FAB	Отсроченное воспроизведение 10 слов	Отсроченное воспроизведение 10 фигур
<b>Пациенты с шизофренией (n=18)</b>					
Возраст манифестации	-0,244	-0,419	-0,250	-0,275	-0,737*
Число эпизодов болезни	-0,135	-0,293	0,077	0,046	0,035
Давность заболевания	-0,448(*)	0,045	0,138	-0,006	0,114
PANSS при поступлении					
• позитивные симптомы	-0,392	-0,482	-0,507(*)	-0,422	-0,293
• негативные симптомы	-0,348	-0,352	-0,388	-0,116	-0,403
PANSS 1 месяц после поступления					
• позитивные симптомы	-0,424	-0,200	0,025	0,034	-0,164
• негативные симптомы	-0,407	0,023	0,059	0,102	-0,072
HAM=D 1-17, поступление	-0,625*	-0,272	-0,010	0,035	-0,430
HAM=D 1-17, 1 месяц после поступления	0,099	0,532	0,619*	0,478	0,325
<b>Пациенты с ШАП (n=9)</b>					
Возраст манифестации	-0,086	-0,055	-0,453	-0,525	-0,104
Число эпизодов болезни	0,065	0,609	0,127	0,135	0,000
Давность заболевания	-0,435	-0,250	0,017	0,312	-0,211
PANSS, поступление					
- позитивные симптомы	0,716	0,216	0,028	0,138	0,483
- негативные симптомы	-0,657	-0,825(*)	-0,301	-0,805*	-0,872*
PANSS, 1 месяц после поступления					
- позитивные симптомы	0,194	0,135	0,248	-0,300	0,239
- негативные симптомы	0,446	0,353	-0,388	0,384	0,218
HAM=D 1-17, поступление	-0,020	-0,426	-0,076	-0,379	-0,463
HAM=D 1-17, 1 месяц после поступления	-0,580	-0,771*	-0,263	-0,154	-0,470

**Примечание:** \* – достоверность  $p < 0,05$ ; (\*) – достоверность  $p < 0,1$ .

**ТАБЛИЦА 6.**
*Распространенность синдромов когнитивного снижения у пациентов с шизофренией, больных с ШАП и в контрольной группе*

Синдром	Пациенты с шизофренией (n=18)	Пациенты с ШАП (n=9)	Контрольная группа (n=12)
Исходно низкий уровень интеллекта, число испытуемых (%)	4 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
МНР, число испытуемых (%)	8 (44,4%)	2 (22,2%)	4 (33,3%)
БНР, число испытуемых (%)	2 (11,1%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)

### Обсуждение

В ходе исследования выявлен особый паттерн, описывающий когнитивное снижение у больных с поздними психозами: трудности регуляции мыслительных и двигательных актов (что предполагает заинтересованность лобных отделов мозга и структур фронтостриатной системы) и достаточно избирательное снижение слухоречевой памяти (что отражает заинтересованность височных долей). Данный тип когнитивного дефицита был характерен и для поздней шизофрении и для позднего ШАП, обе группы пациентов существенно отличались от группы контроля. Некоторым ограничением исследования является более молодой возраст лиц из контрольной группы, однако для оценки выраженности дефицита регуляции поведения это не является существенным (корреляции данных показателей с возрастом незначительны).

Наличие подобных расстройств делает необходимым применение скрининговых инструментов, чувствительных в отношении регуляторных нарушений (МОСА, FAB) и нарушений слухоречевой памяти (МОСА). Применение MMSE может приводить к недооценке выраженности имеющихся симптомов нарушения когнитивных функций (как это происходило в работах В. А. Концегова, А. В. Медведева (2004), М. В. Лейдермана, А. П. Сиденковой (2017) [14, 15].

Когнитивное снижение при психозах позднего возраста, по-видимому, является гетерогенным феноменом. Оно может рассматриваться с точки зрения нескольких парадигм:

**1.** Наличие заболевания мозга, проявляющееся когнитивными нарушениями, которое увеличивает риск психоза.

В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что у большинства пациентов когнитивные нарушения появились впервые в жизни, причем первые симптомы – снижение кратковременной памяти – пациенты замечали за несколько лет до манифестации психоза. Относительным доказательством исходно адекватного когнитивного статуса являлось высокое социальное функционирование многих пациентов.

Когнитивное снижение пациентов с поздними психозами может быть проявлением совершенно разных патологий. В литературе описана взаимосвязь поздних психозов с аргирофильной болезнью мозга [16] - нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся отложением тау-протеина преимущественно в подкорковых структурах мозга и сопровождающимся МНР и нарушениями регуляции эмоций [17]. Также отмечена взаимосвязь поздних психозов с сосудистым поражением белого вещества полушарий, особенно лобных долей [18]. Наши наблюдения позволяют также обсуждать влияние алкогольного поражения мозга.

**2.** Явление псевдодеменции, когда психоз приводит к обратимой дезорганизации психической деятельности.

В пользу такой связи свидетельствуют отдельные корреляции между результатами по тестам, направленным на оценку когнитивных функций, и особенностями психоза. Так, наблюдается отрицательная корреляция МОСА и тяжести депрессии на момент обследования больных с ШАП, отрицательная корреляция MMSE и исходной тяжести симптомов депрессии у больных шизофренией.

Однако соотношения между когнитивным функционированием и клиникой психоза не просты. У больных шизофренией наблюдается связь между худшим баллом по FAB и большей выраженностью позитивной симптоматики на мо-

мент поступления. Этот факт может быть проинтерпретирован двояко: исходная слабость лобных функций может способствовать большей яркости позитивной симптоматики психоза. С другой стороны, более выраженный психоз может в большей степени повреждать регуляторные функции.

**3.** Дизонтогенез психических функций у пациентов с манифестным психозом в пожилом возрасте.

В пользу такой гипотезы говорит наличие в группе пациентов с шизофренией лиц с олигофренией и личностным дизонтогенезом. Кроме того, отмечается корреляция между состоянием лобных функций (FAB) и уровнем образования (испытуемые с низким образованием хуже выполняют регуляторные пробы).

**4.** Нарушения когнитивных функций как разновидность негативной симптоматики шизофрении.

Нарушения когнитивных функций после психоза традиционно рассматриваются как проявления негативной симптоматики [19]. Однако в нашем исследовании в группе пациентов с шизофренией (именно у них негативные симптомы были выражены в наибольшей степени) не отмечалось достоверных корреляций между выраженностью негативных симптомов и когнитивным снижением.

**5.** Когнитивное снижение как побочное действие психотропных препаратов (прежде всего обладающих антихолинэргическим действием).

В нашем исследовании мы ретроспективно фиксировали случаи резкого снижения памяти после лечения аминазином и амитриптилином. Связь когнитивного снижения с приемом психотропных препаратов косвенно подтверждает корреляция балла по MMSE с давностью психоза. Однако подтвердить данную гипотезу возможно только на основании проспективного исследования с анализом данных о дозировках препаратов и регулярности их приема.

**6.** Сочетание перечисленных факторов.

В большинстве случаев нейрокогнитивное расстройство может быть связано с несколькими повреждающими факторами, это является одной из основной причин гетерогенности синдромов когнитивного снижения у пациентов с поздними психозами.

### Выводы

**1.** У пациентов с поздневозрастными психозами отмечается нарушение регуляторных функций и снижение слухоречевой памяти.

**2.** Снижение регуляторных функций и слухоречевой памяти одинаково выражены и у пациентов с шизофренией, манифестировавшей до 59 лет, и у пациентов с более поздней манифестацией шизофрении.

### ЛИТЕРАТУРА

- Henderson A. S. et al. Psychotic symptoms in the elderly: a prospective study in a population sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1998. Vol. 13(7). P. 484-492.
- Bleuler M. Die spatschizophrenen Krankheitsbilder. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*. 1943. Vol. 15 P. 259-290.
- Howard R., Rabins P.V., Seeman M.V., Jeste D.V. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 157 (2). P. 172-178.
- Штернберг Э.Я. Функциональные психозы позднего возраста // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина. 1983. С. 456-468.
- Shternberg E.Ya. *Funktsional'nye psikhozy pozdnego vozrasta //Rukovodstvo po psikhiiatrii/Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Meditsina. 1983. S. 456-468.*

5. Kirkpatrick B. et al. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophrenia bulletin*. 2007. Vol. 34(6). P. 1024-1032.
6. Loewenstein D.A., Czaja S.J., Bowie C.R., Harvey P.D. Age-associated differences in cognitive performance in older patients with schizophrenia: a comparison with healthy older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012. Vol. 20. P. 29-40.
7. Brodaty H. et al. Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 183(3). P. 213-219.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975. Vol. 12 (3). P. 189-198.
9. Aggarwal A., Kean E. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a cognitive screening tool in an inpatient rehabilitation setting. *Neuroscience and Medicine*. 2010. Vol. 1 (2). P. 39.
10. Dubois B. et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000. Vol. 55 (11). P. 1621-1626.
11. Хомская Е.Д. Нейропсихологическая диагностика. Ч. 1. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2007.  
*Khomskaia E.D. Neiropsikhologicheskaya diagnostika. Ch. 1. M.: Institut obshchegumanitarnykh issledovanij, 2007.*
12. Partington J.E. Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*. 1949. Vol. 1. P. 9-20.
13. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935. Vol. 18 (6). P. 643.
14. Концевой В.А., Медведев А.В. К вопросу о шизофрении и бредовых психозах (сравнительно-возрастное исследование). *Психиатрия*. 2004. № 4 (10). С. 35-41.  
*Kontsevoj V.A., Medvedev A.V. K voprosu o shizofrenii i bredovykh psikhozakh (sravnitel'no-vozzrastnoe issledovanie). Psikhiatriya. 2004. № 4 (10). S. 35-41.*
15. Лейдерман М.В., Сиденкова А.П. Шизофрения у лиц старших возрастных групп. Нейропсихологические аспекты. *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 8. С. 24-27.  
*Lejderman M.V., Sidenkova A.P. Shizofreniya u lits starshikh vozzrastnykh grupp. Neiropsikhologicheskie aspekty. Ural'skij meditsinskij zhurnal. 2017. № 8. S. 24-27.*
16. Nagao S., Yokota O., Ikeda C., Takeda N., Ishizu H., Kuroda S. et al. Argypophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014. Vol. 264(4). P. 317-331.
17. Rodriguez R.D., Grinberg L.T. Argypophilic grain disease: An underestimated tauopathy. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015. Vol. 9 (1). P. 2-8.
18. Su K. P. et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with delusional disorder due to diffuse cerebrovascular disease: a report of seven cases. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2001. Vol. 55 (2). P. 121-126.
19. Malaspina D., Walsh-Messinger J., Gaebel W., Smith L.M., Gorun A., Prudent V., Antonius D., Trémeau F. Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014. Vol. 24 (5). P. 710-724.



УДК: 616.895.8

Код специальности ВАК: 14.01.06

## ВЫРАЖЕННОСТЬ ШИЗОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е. М. Сычугов, Е. В. Дорофеев, Е. Н. Сенина, М. С. Самылина, Ю. С. Кравченко, А. И. Митрофанова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Сычугов Евгений Михайлович – e-mail: sychugovem@gmail.com*

Дата поступления  
17.08.2018

Понятие «шизотипия» относится к особому типу личностной организации, предрасполагающей к латентному течению шизофрении. Согласно имеющимся данным обнаружена взаимосвязь степени выраженности шизотипических проявлений с индивидуальным профилем функциональной асимметрии головного мозга. **Цель исследования:** расширение имеющихся знаний о характере этой взаимосвязи. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали мужчины (24) и женщины (16) в возрасте от 18 до 28 лет, не имеющие психиатрического диагноза клинических признаков психического расстройства на момент обследования. Индивидуальный профиль функциональной асимметрии определялся с помощью исследования асимметрии в моторной и сенсорной сферах. **Результаты.** Обнаружена достоверная связь выраженности шизотипии с индивидуальным типом слухоречевой латерализации. **Выводы.** Результаты исследования, с одной стороны, подчеркивают важность дальнейшего изучения феномена шизотипии, с другой стороны, указывают на актуальность исследования функциональной асимметрии в клинической практике.

**Ключевые слова:** шизотипия, функциональная асимметрия, латерализация, расстройства шизофренического спектра, шизофрения.

The concept «shizotipiya» belongs to special type of the personal organization contributing to a latent current of schizophrenia. According to the available data the interrelation of degree of expression of shizotypic implications with an individual profile of functional asymmetry of a brain is found. **Purpose of the study:** expansion of the available knowledge of the nature of this interrelation. **Materials and methods.** 24 men and 16 women aged from 18 up to 28 years not having a psychiatric diagnosis of clinical signs of an alienation at the time of inspection participated in a research. The individual profile of functional asymmetry formed by research of asymmetry in motor and sensory spheres. **Results.** Reliable communication of expression of a shizotipiya with individual type of a acoustic-verbal lateralization is found. **Conclusions.** Results of a research, on the one hand, emphasize importance of further studying of a phenomenon of a shizotipiya, on the other hand, indicate relevance of a research of functional asymmetry in clinical practice.

**Key words:** schizotypy, functional asymmetry, lateralization, schizophrenic spectrum disorders, schizophrenia.

### Введение

Термин «шизотипия» в клиническую практику ввёл Р. Е. Meehl более полувека назад. Исследователь определял это понятие как «особую организацию личности, формирующуюся путём наложения истории социального обучения на индивидуумов с генетически обусловленным интегративным нейрональным дефектом («шизотаксией», в авторской терминологии)» [1].

В настоящее время большинство учёных разделяет мнение профессора Kenneth S. Kendler, назвавшего концепцию «шизотипии» в своём докладе на 25-м съезде Association for Psychological Science Conference в 2013 году «плодотворной парадигмой, прошедшей проверку временем».

Понятие «шизотипия» относится к особому типу личностной организации, предрасполагающей к латентному течению шизофрении и, потенциально, лежащей в основе разнообразных состояний, связанных с шизофренией. На фенотипическом уровне шизотипия проявляется как динамический континуум – от личностной патологии к субклиническим психоподобным феноменам и вплоть до клинически диагностируемой шизофрении [2].

По мере роста числа исследований, посвящённых распространённости психотических симптомов и оценке риска возникновения клинически очерченных психозов в популяции, обнаружилось концептуальные проблемы в понимании природы и установлении границ в огромном пространстве между особенностями личности и психическим заболеванием как таковым. Значительное перекрытие (общность) генетических, биологических и психосоциальных факторов риска развития как шизотипии, так и расстройств шизофренического спектра поддерживает их этиологическую однородность. Однако, выявляемые в ряде исследований различия могут послужить необходимым ключом к пониманию принципиальной разницы и оказать значительную помощь в установлении границ между нормой и патологией, «состоянием» и болезнью. Таким образом, шизотипия представляет собой полезный конструкт (элемент), способствующий пониманию развития (возникновения) расстройств шизофренического спектра [3].

Основной целью современных исследователей, занимающихся изучением шизотипии, являются поиск и описание тех личностных особенностей, которые могут способствовать развитию шизофрении [4]. Рассматриваются вопросы взаимоотношений между понятиями «шизотипии» и так называемыми «состояниями с высоким риском развития психоза» (high-risk states), а также вопросы, касающиеся роли шизотипии в переходе от ранних факторов риска к этим «состояниям» [5].

Долгосрочные (лонгитюдные) исследования, проводимые на протяжении десятилетий исследовательской группой Чепмена, подтверждают прогностическую силу выявленных ранее шизотипических черт как предиктора возможного дебюта клинически очерченных расстройств шизофренического спектра в группе подростков и молодых людей. Эти исследования, как и многие другие, поддерживают мнение о том, что признаки шизотипии этиологически связаны с шизофренией и, соответственно, значимы для определения групп высокого риска развития психоза в популяции [6, 7].

Что касается отечественных исследователей, то для них концепция «шизотипии» оказалась менее востребованной, чем для западных коллег. Немногочисленные публикации наших авторов акцентируют внимание читателя на гетерогенности категории шизотипии и неоднозначности понимания сущности этого явления со стороны самих западных коллег [8]. Некоторая «чуждость» термина «шизотипия» для отечественных исследователей напрямую связана с традиционными историческими аспектами, в частности восходя к куда как более употребительному в отечественной психиатрии термину «фершробен», определяемому как парадоксальность в поведении и эмоциональных реакциях человека, их вычурность и явное своеобразие [9, 10]. Широко распространённое в нашей стране понятие шизофренического дефекта по типу «фершробен» однозначно указывает на принадлежность данного феномена к расстройствам шизофренического спектра [11]. Что касается зарубежных исследователей, то ими, на основе изучения группы личности, характеризующихся странным, чужаковатым, эксцентричным поведением с соответствующими чертами аутизма и шизоидности, было сформировано понятие «шизотипия», куда как более широкое и, как следствие, неоднородное. Фактически явление «фершробен» оказалось ассимилированным в категорию шизотипии, для которой «странность, чужаковатость» выступает лишь как один из множества других компонентов [12].

Оценка выраженности показателей шизотипии в популяции помимо определения тех или иных личностных особенностей позволяет выявить людей с потенциально высоким риском развития психоза. С целью стандартизации этого процесса были разработаны психометрические шкалы, такие как Wisconsin Schizotypy Scales, включающая в себя Perceptual Aberration Scale, Magical Ideation Scale, Social and Physical Anhedonia Scales, шкала The SPQ : A Scale for the Assessment of Schizotypal Personality, и наиболее современная Multidimensional Schizotypy Scale (MSS), а также другие шкалы, позволяющие оценить шизотипические проявления у конкретного индивида, которые сводятся к трём основным категориям (дименсиям): позитивная шизотипия, негативная шизотипия и дезорганизованная шизотипия [13–17].

Позитивная шизотипия характеризуется нарушениями в содержательной части мышления (от магических идей до полномасштабных заблуждений), сфере восприятия (включая иллюзии и галлюцинации), а также оценивает подозрительность, вплоть до формирования параноидальных идей. Негативная или дефицитарная шизотипия включает снижение способности к сопереживанию и эмоциональной экспрессии, а также бедность речи, анеггию, социальную ангедонию и склонность к аутизации. Дезорганизованная шизотипия, или когнитивно-поведенческая дезорганизация, характеризуется нарушениями в способности организовывать и ясно выражать собственные мысли (от мягкого нарушения мышления к выраженной степени дезорганизации), что находит своё отражение в том числе и в поведенческой сфере. Необходимо надежная идентификация каждой из трёх дименсий для качественного анализа гетерогенности шизотипии и шизофрении, а также для понимания их происхождения и развития [18].

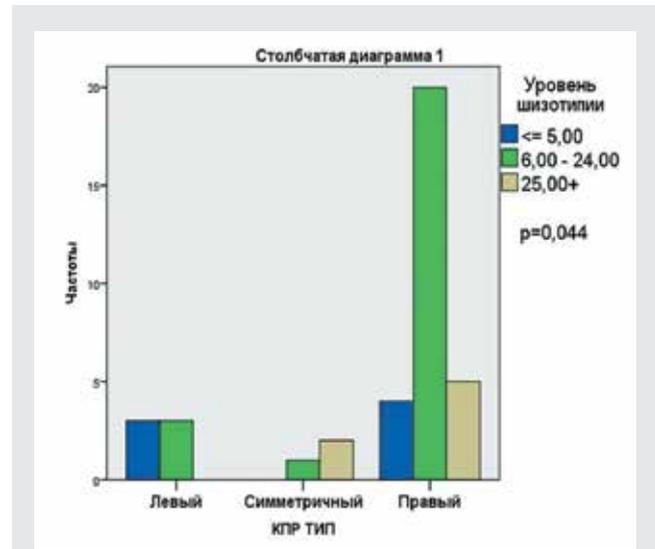
Шизотипия обнаруживает взаимосвязь с теми же нейрорепсихологическими аномалиями, что и шизофрения, в том числе включая и атипичную картину функциональной асимметрии полушарий головного мозга. К сожалению, имеющиеся литературные данные о связях между шизотипией и функциональной асимметрией полушарий головного мозга неоднородны и временами противоречивы. Часть авторов обнаруживают зависимость между степенью выраженности шизотипии и относительным доминированием того или другого полушария, другие сообщают об общем снижении степени латерализации психических функций, в то время когда третьи вообще не регистрируют каких-либо изменений в межполушарных отношениях [19]. Подобное несоответствие полученных результатов может быть обусловлено различной методологией, особенностями исследуемых выборок и различиями в способах оценки функциональной асимметрии как таковой [20].

Тем ни менее большинство исследователей сообщают о наличии взаимосвязи между различными измерениями шизотипии и особенностями латерализации психических функций в головном мозге наряду с их фенотипическими проявлениями. В частности, позитивная дименсия шизотипии показала более сильную ассоциацию с отклонениями от типичной латерализации по руке, чем негативная дименсия. Стоит отметить, что именно амбидекстрия (или недостаточная латерализация пор моторным функциям руки), а не левосторонняя латерализация чаще была связана со склонностью к психозу или, иначе говоря, с клинически значимыми проявлениями шизотипии. Результаты этого исследования позволяют рассматривать недостаточную латерализацию по моторным функциям руки как маркер расстройства развития, лежащего в основе как атипичной латерализации, так и склонности к психозу [21].

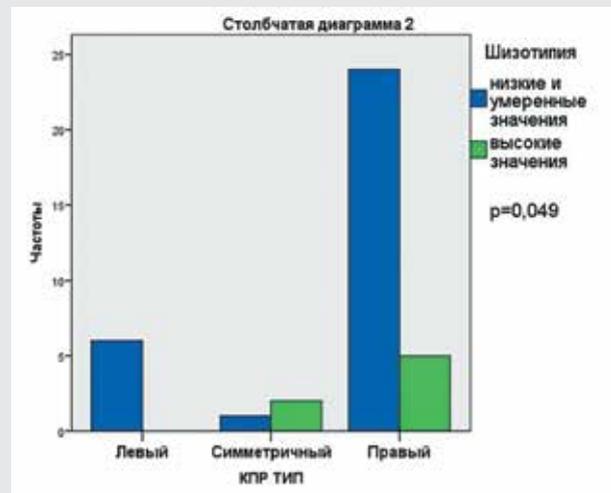
Чрезвычайно интересными представляются данные Н.С. Tsuang et al., свидетельствующие о том, что среди амбидекстров (в группе которых показатели шизотипии были в целом выше, чем в общей популяции) наиболее высокий показатель по тестовым шкалам шизотипии имели те, кто под действием обучения и воспитания вынужден был поменять пишущую руку с левой на правую. Таким образом, факт переучивания в детстве иллюстрирует важность влияния социальной среды и внешних факторов в целом на степень выраженности шизотипии [22].

Чтобы определить точную связь между особенностями латерализации моторных функций и шизотипией, проводились мета-анализы на основе имеющейся литературы. Согласно полученным результатам, была обнаружена тенденция к увеличению показателей шизотипии в группе амбидекстров, уменьшаясь как среди ярко выраженных правшей, так и левшей. Слухоречевая латерализация фенотипически связана с особенностями моторной асимметрии. Поэтому считается, что высокие показатели шизотипии в группе амбидекстров также отражают более высокую частоту двусторонней языковой латерализации среди этих респондентов. Таким образом, двустороннюю языковую организацию можно считать основой для нарушений в ассоциативном процессе, что и приводит к более высоким показателям по шкале шизотипии [23].

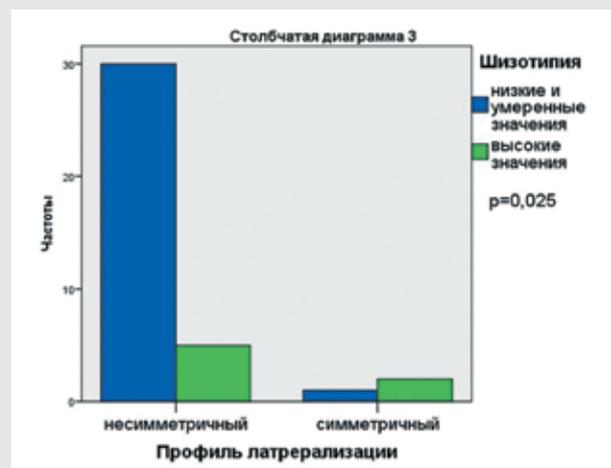
Оценка асимметрии стриато-кортикальных функциональных связей в головном мозге респондентов с высокими



**РИС. 1.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с профилем моторной асимметрии.



**РИС. 2.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с профилем моторной асимметрии.



**РИС. 3.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с профилем латерализации.

показателями шизотипии выявила соответствующие качественные изменения, напоминающие регистрируемые у психотических пациентов и их близких родственников. Данное наблюдение на уровне нейрофизиологических особенностей подтверждает существование скорее количественного различия между шизотипической личностью и клинически выраженным шизофреническим расстройством [24].

Другие исследователи проводят параллели между особенностями латерализации психических функций, шизотипией и творческими способностями индивида. Обращая внимание на схожесть когнитивных стилей в виде тенденции к более широкому охвату обрабатываемой информации и привлечения связей между разрозненными концепциями и идеями, что в сущности соответствует правополушарному типу обработки информации, авторы эмпирически приходят к выводу о значимости отклонений от типичной мозговой асимметрии для данных групп респондентов [25].

Генетические исследования в свою очередь подтверждают данную гипотезу, демонстрируя связь между дофаминергической системой и креативностью, обусловленной полиморфизмом гена, кодирующего DRD4 (дофаминовый рецептор) [26]. Другие крупномасштабные исследования обнаружили генетическую связь между регионами, кодирующими отклонения от типичной мозговой асимметрии, и психическими расстройствами, включающими РАС и шизофрению, что подразумевает наличие общего фенотипа [27].

Несмотря на достаточно широкую освещённость проблемы взаимосвязи шизотипии и мозговой асимметрии со стороны зарубежных коллег, в среде наших учёных данный вопрос остаётся малоизученным. Учитывая имеющуюся теоретическую и фактическую базу отечественной школы функциональной асимметрии, у истоков которой стояли Доброхотова, Брагина, Хомская, можно с уверенностью говорить о целесообразности проведения исследований в рамках устоявшейся в нашей стране методологии.

**Целью настоящего исследования** явилось расширение имеющихся знаний по вопросам взаимосвязи функциональной асимметрии и проявлений шизотипии, что в работах русскоязычных авторов проводится впервые.

#### Материалы и методы

Для исследования была сформирована группа испытуемых, состоящая из 40 респондентов (мужчины – 24, женщины – 16) в возрасте от 18 до 28 лет, проживающих на территории г. Нижнего Новгорода и области и не имевших в анамнезе тяжёлых черепно-мозговых травм и зависимостей от ПАВ, ни разу не обращавшихся за помощью к врачам-психиатрам и не имеющих клинических признаков психического расстройства на момент обследования. Также из исследования исключались респонденты с установленным дефектом слуха или функциональной недостаточностью верхних конечностей.

Индивидуальный профиль функциональной асимметрии определялся посредством использования самоопросника определения ведущей руки (Annet) и клинического теста, оценивающего моторную асимметрию рук «Hand Dominanz Test» (HDT). Степень асимметрии в слухоречевой сфере устанавливалась инструментальным методом – тест вербального дихотического прослушивания (Д. Кимура, в адаптации Б. С. Котик) [28–32].

В ходе исследования нами определялись: Коэффициент правой руки (КПР), оценивающий моторную асимметрию руки и рассчитываемый как:

$$КПР = ((A+B)*K)/2,$$

где:

A – итоговый балл по тесту HDT,

B – суммарный балл по опроснику Annet,

K – коэффициент коррекции равный 4,17.

Значения КПР > 20% принимались как соответствующие правшеству, КПР < -20% – левой асимметрии,  $20 \geq КПР \geq -20$  – симметрии рук.

Коэффициент правого уха (КПУ), оценивающий степень асимметрии слуха в восприятии речи и рассчитываемый как:

$$КПУ = (C-D)/(C+D)*100,$$

где:

C – количество слов, распознанных в дихотическом тесте правым ухом, D – количество слов, распознанных в дихотическом тесте левым ухом.

Ключевым показателем, определяемым нами, явилось соотношение КПР/КПУ, позволяющее отнести тот или иной индивидуальный профиль функциональной асимметрии (далее – ИПФА) к одному из семи возможных типов согласно классификации Т. И. Тетеркиной. Соотношение показателей степени асимметрии слуха и движений рук позволило судить о наличии явления сенсомоторной диссоциации и инверсии, а также интерпретировать полученные результаты на основе теории обработки информации в головном мозге в зависимости от типа ИПФА [33].

Оценка степени выраженности шизотипических проявлений по трём основным измерениям осуществлялась посредством переведённой на русский язык шкалы MSS (Multidimensional Schizotypy Scale). Необходимо отметить, что данная шкала на момент проведения исследования ещё не прошла процедуру адаптации в нашей стране. Также была применена шкала Magical Ideation Scale (в адаптированной на русский язык версии), предназначенная для измерения так называемого «магического мышления» (веры в то, что западная культура рассматривает как заблуждение и пережиток прошлого, например ясновидение, телепатия, сверхъестественное и т. д.), характерного для шизотипического расстройства и, как считается, отражающего общую меру склонности к психозу [14].

Достоверность различий между группами устанавливалась по статистическому t-критерию Стьюдента для сравнения средних значений в группах и Хи-квадрату Пирсона для непараметрических данных. Степень достоверности корреляции между полученными значениями определялась с помощью критерия Спирмена.

#### Результаты и их обсуждение

В результате исследования нами не было обнаружено связи между показателями функциональной асимметрии и уровнем магического мышления испытуемых, определяемых посредством использования шкалы MIS (Magical Ideation Scale). Это может быть обусловлено значимым влиянием на результаты данного теста этнокультуральных особенностей, а также индивидуального воспитания, уровня образования и системы верований человека.

Что касается взаимосвязи индивидуальных особенностей функциональной асимметрии с уровнем шизотипии по шкале MSS (Multidimensional Schizotypy Scale), то анализ полученных данных обнаружил следующие результаты.

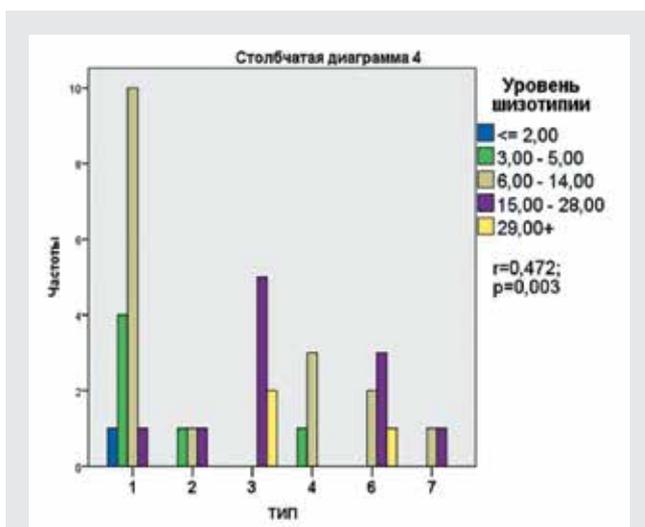
Во-первых, общий уровень шизотипии (суммарно по каждой из трёх дименсий) оказался достоверно связан с типом асимметрии моторных функций руки. Обнаружено, что более высокие значения по шкале шизотипии наблюдались у испытуемых с симметричным и правым профилями функциональной асимметрии ( $p=0,044$ ;  $p=0,049$ ) (рис. 1, 2).

Объединив правый и левый тип моторной асимметрии в одну группу (асимметричный профиль) и сопоставив итоговые значения с симметричным типом, мы установили, что среди испытуемых амбидекстров преобладают лица с высоким уровнем шизотипии, в то время как среди других испытуемых картина была диаметрально противоположной ( $p=0,025$ ) (рис. 3).

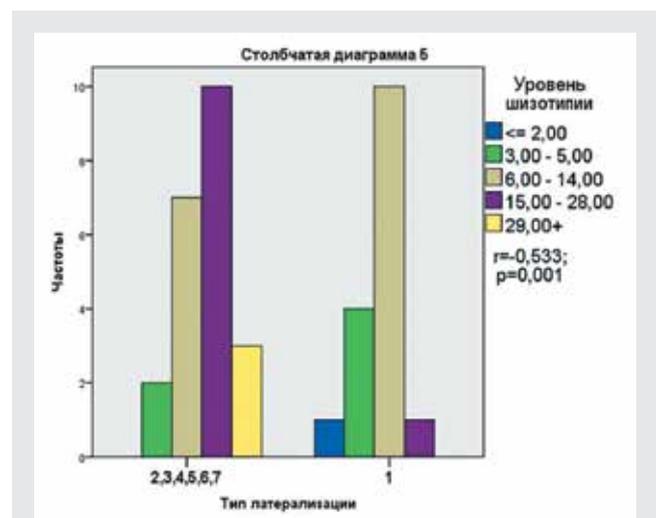
Эти данные сопоставимы с результатами, полученными ранее в работах зарубежных исследователей. Судя по всему, отсутствие чёткой латерализации моторных функций, фенотипически проявляющееся амбидекстрией, сопряжено с более сложными межполушарными отношениями, затрудняющими процесс обработки информации. Вследствие этого наблюдается определённый уровень дезинтеграции когнитивных процессов, что находит своё отражение и в поведенческой сфере, а в условиях эксперимента регистрируется как повышение показателя шизотипии. Однако, подобные теоретические соображения требуют дальнейшего подтверждения.

Во вторых, общий уровень шизотипии достоверно коррелирует (корреляция Спирмена,  $r=0,472$ ;  $p=0,003$ ) с типами сенсомоторной латерализации по Т.И. Тетеркиной (рис. 4, 5).

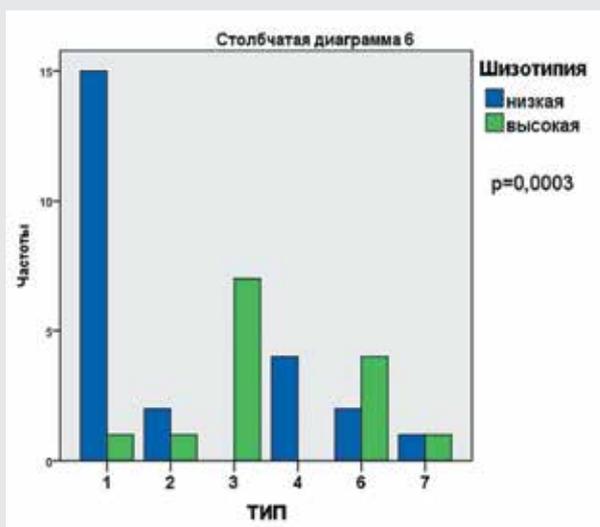
Согласно данной типологии условной «нормой» принято считать профиль с преобладанием правых асимметрий (моторных и сенсорных) и превышением величины КПР



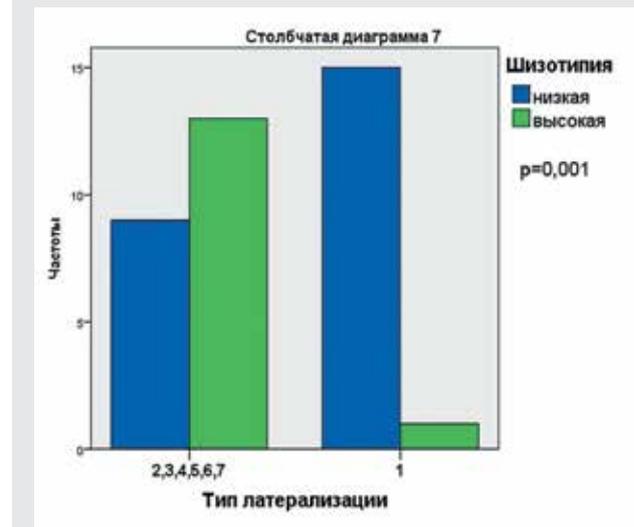
**РИС. 4.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с типом латерализации.



**РИС. 5.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с типом латерализации.



**РИС. 6.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с типом латерализации.



**РИС. 7.**  
Взаимосвязь уровня шизотипии с типом латерализации.

над КПУ в 1-5 раза, что соответствует типу номер 1 (отношение КПР/КПУ от 1 до 5). Другие варианты профилей, отклоняющиеся от «нормального», по мнению автора, должны настораживать в плане возможной патологии головного мозга. Опираясь на описанные выше теоретические соображения, мы проанализировали степень выраженности показателей шизотипии в каждом из семи возможных типов профилей асимметрии, а также отдельно сравнили значения, полученные для «нормального» типа ИПФА с другими.

Минимальные значения шизотипии соответствовали 1-му типу ИПФА, а наибольшие значения наблюдались нами среди лиц с 3-м и 6-м типами ИПФА. В целом, в каждом отклоняющемся от «нормального» типе асимметрии общий уровень шизотипии обнаруживал достоверную тенденцию к увеличению.

Для вошедшей в исследование выборки среднее значение по шкале шизотипии составило 15 баллов, что позволило нам условно обозначить показатели менее 15 (0–14 баллов) как «низкий уровень шизотипии», а превышающие 15 (от 15 баллов и выше) как «высокий уровень шизотипии». Распределение типов ИПФА в отношении к низкому и высокому уровням шизотипии представлено на рисунках 6 и 7.

Очевидно, что испытуемые с первым типом ИПФА чаще других имели низкие значения уровня шизотипии, а увеличение отклонения от типичной правосторонней сенсомоторной латерализации сопровождалось его повышением ( $p=0,001$ ).

### Выводы

Обнаруженная взаимосвязь выраженности шизотипии как с профилем моторной асимметрии, так и с индивидуальным типом сенсомоторной латерализации (типом ИПФА по Т.И. Тетеркиной) подчеркивает значимость исследования функциональной асимметрии в психиатрической практике. Высокие показатели шизотипии достоверно взаимосвязаны с атипичной картиной функциональной асимметрии полшарий головного мозга, характерной, в том числе, и для расстройств шизофренического спектра. Поскольку признаки шизотипии имеют значение для установления групп высокого риска развития психозов, то определение связанного с уровнем шизотипии отклонения от типичной мозговой латерализации может быть использовано в прогностических целях. Это делает исследование индивидуального профиля функциональной асимметрии пациента полезным инструментом в практике врача-психиатра.

По итогам исследования повышение уровня шизотипии может быть связано с возрастающей дезинтеграцией в деятельности мозга, наблюдаемой при отклонении от типичной латерализации. Это позволяет рассматривать шизотипию не как «личностный феномен», а как следствие искажения нормальной асимметричной интегративной деятельности мозга.

Принимая во внимание, что на фенотипическом уровне шизотипия проявляется как динамический континуум – от «личностных особенностей» до клинически диагностируемой шизофрении, связанное с шизотипией отклонение от типичной мозговой латерализации может рассматриваться как одно из патогенетических звеньев и как фактор риска развития заболевания.

Сделанные на основе полученных данных выводы, с одной стороны, подчеркивают значимость более широкого изучения и понимания феномена шизотипии для отечественной психиатрии, а с другой, указывают на актуальность исследования функциональной асимметрии в повседневной клинической практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Meehl P.E. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol*. 1962. № 17. P. 827-838.
2. Lenzenweger M.F. Schizotypy, schizotypic psychopathology and schizophrenia. *World Psychiatry*. 2018. Feb. № 17 (1). P. 25-26.
3. Barrantes-Vidal N., Grant P., Kwapił T.R. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2015. Mar. № 41. Suppl 2. P. 408-16.
4. Lenzenweger M.F. Schizotypy and Schizophrenia: The View From Experimental Psychology. New York, NY: The Guilford Press. 2010.
5. Debbané M., Barrantes-Vidal N. Schizotypy from a developmental perspective. *Schizophr Bull*. 2015. Mar. № 41. Suppl 2. P. 386-95.
6. Chapman L.J., Chapman J.P., Kwapił T.R., Eckblad M., Zinser M.C. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol*. 1994. № 103. P. 171-183.
7. Kwapił T.R., Gross G.M., Silvia P.J., Barrantes-Vidal N. Prediction of psychopathology and functional impairment by positive and negative schizotypy in the Chapmans' ten-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol*. 2013. № 122. P. 807-815.
8. Атаджыкова Ю.А., Ениколопов С.Н. Исследование феномена фершробен в клинической психологии: актуальные вопросы. *Психологические исследования*. 2018. Т. 11. № 57. С. 3.  
*Atadzhykova YU.A., Enikolopov S.N. Issledovanie fenomena fershroben v klinicheskoy psikhologii: aktual'nye voprosy. Psikhologicheskie issledovaniya*. 2018. T. 11. № 57. S. 3.
9. Binswanger L. Verschrobenheit. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*. 1954. Vol. 127. P. 127-152.
10. Kahn E. Die verschrobenen Psychopathen. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Berlin: Springer. 1928. P. 448-460.
11. Смулевич А.Б., Романов Д.В., Мухорина А.К., Атаджыкова Ю.А. Феномен «фершробен» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (аспекты типологической дифференциации). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. № 1. С. 5-17.  
*Smulevich A.B., Romanov D.V., Mukhorina A.K., Atadzhykova YU.A. Fenomen «fershroben» pri shizofrenii i rasstrojstvakh shizofrenicheskogo spektra (aspekty tipologicheskoy differentsiatsii). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017. № 1. S. 5-17.
12. Ashton M.C., Lee K. Oddity, Schizotypy/Dissociation, and Personality. *Journal of Personality*. 2012. № 80 (1). P. 113-134.
13. Chapman L.J., Chapman J.P., Raulin M.L. Body image aberration in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1978. № 87. P. 399-407.
14. Eckblad M.L., Chapman L.J. Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol*. 1983. № 51. P. 215-225.
15. Chapman L.J., Chapman J.P., Raulin M.L. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 1976. № 85. P. 374-382.
16. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull*. 1991. № 17 (4). P. 555-64.
17. Kwapił T.R., Gross G.M., Burgin C.J., Raulin M.L., Silvia P.J., Barrantes-Vidal N. Validity of the Multidimensional Schizotypy Scale: Associations with schizotypal traits and normal personality. *Personal Disord*. 2018. May 3.
18. Kwapił T.R., Gross G.M., Silvia P.J., Raulin M.L., Barrantes-Vidal N. Development and psychometric properties of the Multidimensional Schizotypy Scale: A new measure for assessing positive, negative, and disorganized schizotypy. *Schizophr Res*. 2018. Mar. № 193. P. 209-217.
19. Park H.R., Waldie K.E. Associations between schizotypy and cerebral laterality. *Laterality*. 2017. Mar. № 22 (2). P. 195-218.
20. Schofield K., Mohr C. Schizotypy and hemispheric asymmetry: Results from two Chapman scales, the O-LIFE questionnaire, and two laterality measures. *Laterality*. 2014. № 19 (2). P. 178-200.
21. Barrantes-Vidal N., Gómez-de-Regil L., Navarro B., Vicens-Vilanova J., Obiols J., Kwapił T. Psychotic like symptoms and positive schizotypy are associated with mixed and ambiguous handedness in an adolescent community sample. *Psychiatry Res*. 2013. Apr. 30. № 206 (2-3). P. 188-94.

22. Tsuang H.C., Chen W.J., Kuo S.Y., Hsiao P.C. Handedness and schizotypy: The potential effect of changing the writing-hand. *Psychiatry Res.* 2016. Aug 30. № 242. P. 198-203.
23. Somers M., Sommer I.E., Boks M.P., Kahn R.S. Hand-preference and population schizotypy: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009. Mar. № 108 (1-3). P. 25-32.
24. Wang Y., Ettinger U., Meindl T., Chan R.C.K. Association of schizotypy with striatocortical functional connectivity and its asymmetry in healthy adults. *Hum Brain Mapp.* 2018. Jan. № 39 (1). P. 288-299.
25. Lindell A.K. On the interrelation between reduced lateralization, schizotypy, and creativity. *Front Psychol.* 2014. Jul 28. № 5. 813 p.
26. Mayseless N., Uzefovsky F., Shalev I., Ebstein R.P., Shamay-Tsoory S.G. (2013). The association between creativity and 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4). *Front. Hum. Neurosci.* 7:502 10.3389/fnhum.2013.00502
27. Smalley S.L., Loo S.K., Yang M.H., Cantor R.M. Toward localizing genes underlying cerebral asymmetry and mental health. *Am. J. Med. Genet. B* 135B, 79-84 10.1002/ajmg.b.30141
28. Kimura D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian J. Psychol. / Revue canadienne de psychologie.* 1961. Vol. 15. № 3. P. 166-171.
29. Котик Б.С. Межполушарные взаимодействия при осуществлении речи у билингвов. *Вопросы психологии.* 1983. № 6. С.114-120.
- Kotik B.S. *Mezhpolusharnye vzaimodejstviya pri osushhestvlenii rechi u bilingvov. Voprosy psikhologii.* 1983. № 6. С.114-120.
30. Хомская Е.Д. *Нейропсихология: Учебник для вузов. 4-е изд. СПб.: Питер, 2014. 496 с.*
- Khomskaia E.D. *Nejropsikhologiya: Uchebnik dlya vuzov. 4-e izd. SPb.: Piter, 2014. 496 s.*
31. Александров С.Г. *Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга: учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2014. 62 с.*
- Aleksandrov S.G. *Funktsional'naya asimmetriya i mezhpolusharnye vzaimodejstviya golovnogo mozga: uchebnoe posobie dlya studentov. Irkutsk: IGMU, 2014. 62 s.*
32. Доброхотова Т.А. *Нейропсихиатрия. Издание 2-е, исправленное. М.: Издательство БИНОМ, 2013. 304 с.*
- Dobrokhotova T.A. *Nejropsikhiatriya. Izdanie 2-e, ispravlennoe. M.: Izdatel'stvo BINOM, 2013. 304 s.*
33. Обьедков В.Г., Тетеркина Т.И. *Исходы шизофрении в контексте индивидуального профиля функциональной асимметрии головного мозга. Психическое здоровье. 2014. № 9. С. 48-55.*
- Ob'edkov V.G., Teterkina T.I. *Iskhody shizofrenii v kontekste individual'nogo profilya funktsional'noj asimmetrii golovnogo mozga. Psikhicheskoe zdorov'e. 2014. № 9. S. 48-55.*



УДК: 616.89-053.2

Код специальности ВАК: 14.01.11; 19.00.04

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ И МЕТОДЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ

**В. В. Катунцова,**

ФГБОУ ВО «Грибовский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

**Катунцова Валерия Валерьевна** – e-mail: [katunova@mail.ru](mailto:katunova@mail.ru)

 Дата поступления  
17.08.2018

**Введение.** Вследствие широкой статистической распространенности и важности нарушаемых процессов, вопросы диагностики и коррекции когнитивных расстройств, анализа причин их возникновения имеют высокую медицинскую, психологическую, педагогическую и социальную значимость. **Цель работы:** выявление биологических предпосылок когнитивных расстройств в раннем детском возрасте и анализ современных методов их диагностики. **Материалы и методы.** В данной работе представлены результаты обзорного монографического анализа клинических исследований в различных научных областях. **Результаты и обсуждение.** В статье рассматриваются некоторые типы когнитивных расстройств, возникающих у детей в раннем возрасте (1–3 года). На основе изученных научных источников приводятся основные биологические предпосылки по различным этиологическим группам таких расстройств (генетической, биохимической, анатомической, физиологической и экологической). Анализируется проблема выявления биологических предпосылок когнитивных расстройств в раннем детском возрасте. Приводятся основные современные методы диагностики когнитивных нарушений, применяемые для детей этого возраста в различных отраслях практики (медицина, генетика, физиология, нейропсихология). Анализируются трудности общей диагностики таких расстройств в раннем детском возрасте. **Заключение.** Приводятся выводы о чувствительности раннего возраста для диагностики когнитивных нарушений и ведущей роли биологических факторов в формировании таких расстройств.

**Ключевые слова:** когнитивное расстройство, когнитивное нарушение, когнитивная функция, ранний возраст, детский возраст, диагностика.

**Introduction.** Questions of diagnostics and correction of cognitive frustration, the analysis of the reasons of their emergence, have the high medical, psychological, pedagogical and social importance, owing to wide statistical prevalence and importance of the broken processes. **Purpose of the study:** detection of biological prerequisites of cognitive frustration at early children's age and the analysis of modern methods of their diagnostics. **Materials and methods.** In this work results of the survey monographic analysis of clinical trials in various scientific areas are presented. **Results and discussion.** In article some types of the cognitive frustration arising at children at early age (1–3 years) are considered. On the basis of the studied scientific sources the main biological prerequisites on various etiological groups of such frustration are provided (genetic, biochemical, anatomic, physiological and ecological). The problem of detection of biological prerequisites of cognitive frustration at early children's age is analyzed. The main modern methods of diagnostics of cognitive violations applied to children of this age in various branches of practice (medicine, genetics, physiology, a neuropsychology) are given. Difficulties of the general diagnostics of such frustration at early children's age are analyzed. **Conclusion.** It is given conclusions about a sensitivity of early age for diagnostics of cognitive violations and the leading role of biological factors in formation of such frustration.

**Key words:** cognitive disorders, cognitive condition, cognitive function, early age, children's age, diagnostics.

### Введение

Когнитивные нарушения – это специфические изменения в познавательной сфере психики человека. Как правило, они связаны со снижением эффективности или искажением работы познавательных функций. К когнитивным функциям относят высшие психологические функции [1]: восприятие (гнозис), внимание, память, мышление, речь, а также психомоторную координацию действий (праксис) и контроль высшей психической деятельности. Эти функции обеспечивают восприятие (прием) информации, обработку, запоминание, последующее хранение и воспроизводство данных, обмен данными, выработку и реализацию плана действий, а также контроль выполнения этих процессов – то есть в целом взаимодействие человека с внешней средой, ее познание и активное поведение в среде, в том числе социальной. Нарушение одной или нескольких таких функций существенно изменяет познавательные и адаптивные возможности человека, снижает возможности получения нового опыта, вызывает искажения в поведенческой и психоэмоциональной сферах, часто приводит к определенным изменениям личностного плана.

Когнитивные нарушения достаточно широко распространены – указываются статистика их общей встречаемости у 20% детей [2]. При этом частота встречаемости незначительных коммуникативных нарушений у детей составляет не менее 10%, СДВГ – 7,6% [3], дислексии – около 5% [4].

Вследствие широкой статистической распространенности и важности нарушаемых процессов вопросы диагностики и коррекции когнитивных расстройств, анализа причин их возникновения имеют высокую медицинскую, психологическую, педагогическую и социальную значимость.

Ранний возраст ребенка, согласно концепции Д. Б. Эльконина [5], охватывает интервал онтогенеза с 1 года до 3 лет. Этот период является завершающим для психофизиологической адаптации организма ребенка к условиям его жизни и начальным – для его полноценной социальной адаптации. В раннем детском возрасте когнитивные функции проходят этап активного формирования. Успешность их функционирования на этом этапе является диагностически важной для:

- выявления дальнейшего вектора и темпов онтогенетического развития всей высшей психической деятельности ребенка;
- определения возможностей и подбора соответствующих систем его воспитания и обучения;
- анализа параметров его индивидуальности (склонности к определенным типам восприятия и мышления, уровня и типа одаренности и т. п.);
- своевременного выявления патогенеза когнитивных функций с целью их дальнейшей коррекции или лечения.

**Целью данного исследования** послужило выявление биологических предпосылок когнитивных расстройств в раннем детском возрасте и анализ современных методов их диагностики. Для этого нами были проанализированы различные типологии когнитивных нарушений и их выраженность у детей раннего возраста. Основной задачей исследования выступила градация установленных причин когнитивных нарушений, выраженных в раннем возрасте, на различных биологических уровнях. Относительно этих

уровней были рассмотрены современные методы диагностики когнитивных нарушений у детей 1–3 лет.

### Материалы и методы

Когнитивные нарушения относятся к изменениям работы высших психических функций человека (ВПФ). Все формы таких нарушений связаны с искажением деятельности головного мозга, а также зависят от общего состояния организма ребенка. При нарушениях развития и работы мозга, его повреждениях или существенном изменении общего состояния организма ребенка качество когнитивных функций снижается относительно индивидуальной или возрастной нормы. Развитие познавательной деятельности определено несколькими последовательными этапами. Основные, базовые когнитивные функции формируются в онтогенезе к 6–7 годам, наиболее сложные – к 12–15 годам с последующими менее значительными периодическими изменениями в течение всей жизни [6]. В период раннего детства происходит активное становление большей части из этих функций, в особенности восприятия, памяти, речи, а также психомоторной координации действий.

В данной работе представлены результаты обзорного монографического анализа медицинских, нейропсихологических, генетических, психофизиологических и психологических, клинических исследований в области типизации и выявления биологических предпосылок когнитивных расстройств в раннем детском возрасте.

### Результаты и их обсуждение

Расстройства когнитивных функций характеризуются специфической симптоматикой, которая зависит от степени выраженности нарушения и зон головного мозга, затрагивающих данные нарушения. Такие расстройства могут формироваться вследствие не только анатомических отклонений и поражений мозговых структур, но и нарушения биохимических и физиологических процессов, оказывающих влияние на работу ЦНС (таблица 1).

Искажение этих процессов приводит к возникновению первичных дефектов, распространяющихся на ряд психических функций, в том числе когнитивных. Поскольку их причинами может являться большое количество этиологически и патогенетически различных заболеваний (неврологических, психических и т. п. расстройств), в медицине распространен подход к когнитивным расстройствам как полиэтиологическим состояниям [7].

Неврологами выделяется несколько уровней тяжести когнитивных расстройств по степени их выраженности: тяжелые, умеренные (средней тяжести) и легкие [7]. К заболеваниям с тяжелыми когнитивными нарушениями относят умственную отсталость, олигофрению и деменцию. К ним в преобладающем большинстве случаев приводят генетические заболевания и пороки развития мозга.

Легкие или умеренные нарушения часто сопутствуют перинатальным поражениям ЦНС и различным соматическим патологиям. В медицинском контексте они включены в «Международную классификацию болезней» как самостоятельная нозологическая единица. Показательно, что описанный в данном документе класс заболеваний включает далеко не все типы когнитивных нарушений, отмечаемых клиницистами. Так, легкие когнитивные расстройства в практической неврологии классифицируются как

минимальная мозговая дисфункция, задержка темпов психомоторного развития, парциальный когнитивный дефект [8]. В психологическом плане единой устоявшейся классификации когнитивных расстройств в настоящее время не существует, но в различных областях изучения отдельных отклонений распространены дробные типологии нарушений отдельных когнитивных функций и систем [9, 10]. При этом и в медицинском, и психологическом контексте выделение отдельных типов когнитивных нарушений чаще строится на основе признаков их проявлений, чем на этиологии.

Согласно исследованиям Г. А. Каркашадзе [8], при неврологических заболеваниях, сочетанных с когнитивными расстройствами (эпилепсия, ДЦП, ЧМТ, нейроинфекция и РАС) степень выраженности когнитивных нарушений вариабельна и зависит от формы основного заболевания, степени поражения мозга, возраста дебюта и эффективности этиотропного лечения.

К основным факторам риска для когнитивных нарушений у детей относится ряд причин [8, 11–13], которые могут быть дифференцированы по нескольким системным уровням – в зависимости от их этиологии (таблица 2).

Когнитивные расстройства каждого из указанных типов происхождения могут быть как первичными, так и вторичными. Многие когнитивные нарушения вызываются причинами, связанными с пренатальными нарушениями и генетическими отклонениями.

По данным Т. Т. Батышевой, О. В. Квасовой, Ю. А. Климова и других исследователей [2], на 2016 г. генетические заболевания диагностируются в медицинских учреждениях г. Москвы примерно у 40% детей с когнитивными расстройствами, из них около 25–30% приходится на хромосомные аномалии. Остальные примерно 10% составляют наследственные заболевания обмена веществ и также генетические нарушения, сочетающиеся с аутизмом. Такие заболевания наиболее фенотипически отчетливо проявляются после первого года жизни, когда происходят значительные изменения биохимических и физиологических систем организма, и эти изменения выражаются во внешности или поведении ребенка. После 1 года происходит смена типа питания (переход к прикорму, окончание естественного вскармливания и т. д.), вследствие чего происходит идентификация генетически обусловленных биохимических нарушений (например, фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз и т. п.). В зависимости от генетического дефекта, наследственные заболевания способны вызывать широкий спектр когнитивных отклонений – от снижения концентрации внимания до состояния тяжелой умственной отсталости.

Генетические отклонения тесно связаны с вызываемыми ими нарушениями биохимических процессов, так как часто искажения касаются систем синтеза, функционирования и взаимодействия в организме ребенка белков различного типа. Поэтому их клиническая диагностика часто строится на принципе идентификации белковых или других обменных веществ в крови ребенка. На этом основании мы объединяем генетический и биохимический этиологические уровни когнитивных нарушений в типологии методов их диагностики.

Комплекс анатомических причин когнитивных нарушений, проявляющихся в раннем детстве, включает пренатальные патологии ЦНС и пороки развития головного мозга, а также возможные постнатальные черепно-мозговые травмы и другие нарушения. Эта категория причин является более «весомой» в данном возрасте, обеспечивая статистически достаточно широкий спектр когнитивных расстройств у детей раннего возраста, а также их яркую симптоматическую выраженность.

Причины когнитивных нарушений физиологического типа тесно связаны с нарушениями обмена веществ, воспалительными процессами в головном мозге ребенка и гормональными дисфункциями. Диагностически важно, что в клинический спектр причин когнитивных расстройств в раннем детском возрасте практически не входят нейродегенеративные заболевания (за исключением редких генетических нарушений), развивающиеся в более позднем возрасте.

Экологический уровень этиологии когнитивных расстройств у ребенка соответствует нарушениям во взаимоотношениях его организма с другими биологическими объектами – вирусными, бактериологическими и паразитическими (протисты, круглые черви и др.) организмами, а также организмом матери. Нарушение таких отношений могут вызывать заболевания инфекционного, иммунологического и биохимического типов: дисбактериозы, вирусные и бактериальные заболевания, внутриутробный иммунологический конфликт, несовместимость крови. В раннем возрасте, когда все функции и системы организма еще незрелы, тесно взаимосвязаны и наиболее уязвимы, тяжесть нарушений подобного типа или длительность их протекания оказывают значительное влияние на развитие мозговых функций ребенка, в том числе и познавательных.

Каждая из высших психических функций (ВПФ) связана с работой не одного участка головного мозга как однородного органа, а является результатом его системной деятельности, в которой различные мозговые структуры принимают дифференцированное участие. Поэтому

**ТАБЛИЦА 1.**  
Типы когнитивных расстройств по их происхождению

Критерий	Типы когнитивных расстройств	
	функциональные	органические
Дифференцировочный признак	отсутствие поражения головного мозга	наличие поражения головного мозга
Ведущий пул причин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хромосомные аномалии, наследственные заболевания обмена веществ,</li> <li>• послеоперационная когнитивная дисфункция,</li> <li>• энцефалопатии,</li> <li>• инфекционные заболевания головного мозга,</li> <li>• гемолитическая болезнь,</li> <li>• сенсорные расстройства,</li> <li>• соматические заболевания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перинатальная патология ЦНС,</li> <li>• врожденные пороки развития головного мозга,</li> <li>• опухоли головного мозга,</li> <li>• черепно-мозговые травмы,</li> <li>• ликвородинамические нарушения,</li> <li>• цефалические нарушения,</li> <li>• анатомические нарушения сенсорных систем</li> </ul>

**ТАБЛИЦА 2.**

*Типы когнитивных расстройств по их происхождению*

Уровень причин	Этиология нарушений
Генетический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хромосомные аномалии (синдром Дауна, синдром «кошачьего крика» (моносомия 5p), синдром Эдвардса (трисомия 18), трисомия 10p, частичная моносомия 12p и др.);</li> <li>• хромосомные микроделеционные синдромы (Вильямса, Смита-Магениса, Миллера-Дикера, Ангельмана, Прадера-Вилли и др.);</li> <li>• наследственные заболевания обмена веществ, факотомозы;</li> <li>• генетические нарушения, сочетающиеся с аутизмом (синдром Ретта и др.)</li> </ul>
Биохимический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перинатальная патология ЦНС (алкоголизм и наркомания матери, прием гормональных и антиэпилептических препаратов во время беременности, анемия и гестоз второй половины беременности);</li> <li>• гиповитаминоз (дефицит В1, В12, фолиевой кислоты);</li> <li>• недостаток микроэлементов и аминокислот;</li> <li>• бытовые отравления;</li> <li>• ятрогенные энцефалопатии (применение холинолитиков, барбитуратов, бензодиазепинов, нейролептиков, солей лития и др.)</li> </ul>
Анатомический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перинатальная патология ЦНС (соматическая патология, травматическое поражение мозга, цереброваскулярная патология);</li> <li>• врожденные пороки развития головного мозга (шизэнцефалия, лизэнцефалия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия и т. д.);</li> <li>• пренатальные черепно-мозговые травмы;</li> <li>• опухоли головного мозга;</li> <li>• ликвородинамические нарушения;</li> <li>• цефалические нарушения (нормотензивная гидроцефалия, микроцефалия)</li> </ul>
Физиологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перинатальная патология ЦНС (плацентарная недостаточность и гипотрофия плода, недоношенность, гипоксическое поражение мозга);</li> <li>• неврологические заболевания с ранним дебютом (ДЦП, эпилепсия, РАС, ЧМТ и пр.);</li> <li>• дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз) энцефалопатия;</li> <li>• энцефалитные заболевания головного мозга</li> </ul>
Экологический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перинатальная патология ЦНС (внутриутробная TORCH-инфекция, нейроинфекции);</li> <li>• гемолитическая болезнь (несовместимость крови, иммунологический конфликт плода и матери);</li> <li>• нарушения бактериоценоза пищеварительного тракта</li> </ul>

**ТАБЛИЦА 3.**

*Диагностика когнитивных нарушений на различных биологических уровнях*

Уровень диагностики	Диагностируемые показатели	Методы диагностики
Генетико-биохимический	наличие и выраженность генетических заболеваний, сопряженных с когнитивными нарушениями (по изменению концентрации метаболитов, соответствующим этим заболеваниям)	танDEMная масс-спектрометрия (ТМС) (генетический скрининг); базовый скрининг, расширенный скрининг
	недостаток витаминов, микроэлементов и аминокислот, влияющих на деятельность и развитие нервной системы (витамины группы В, фолиевой кислоты и т. п.)	высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
Анатомический	органические изменения, травмы и пороки развития головного мозга	рентгенография, нейросонография, МРТ головного мозга
Физиологический	активность отделов и зон головного мозга, нарушения в работе нервной системы, согласованность работы отдельных зон головного мозга, морфофункциональная зрелость мозговых структур, заболевания головного мозга (в том числе травмы, опухоли и нарушение кровообращения)	электрофизиологические методы обследования: электроэнцефалография, электронейрография, исследование вызванных потенциалов, транскраниальная магнитная стимуляция
Экологический	бактериальные, вирусные инфекции, дисбактериоз кишечника, гельминтозы и паразитозы	бактериологический анализ, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция,
Нейропсихологический	начальные проявления психических расстройств как показатели органических и функциональных поражений нервной системы (сенсорная, моторная, эмоционально-волевая, познавательная и поведенческая сферы, мышление, речь)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• комплексные нейропсиходиагностические тестовые методики: методика адаптированного нейропсихологического картирования коры больших полушарий головного мозга у детей (Э. Г. Симерницкая, И. А. Скворцов и др., 1988); модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития ВПФ у детей (Скворцов И. А., Адашинская Г. А., Нефедова И. В.); «Диагностика психического развития детей от рождения до 3 лет» (Смирнова Е. О., Галигузова Л. Н., Ермолова Т. В., Мещерякова С. Ю., 2002), методика «Гном» (Козловская Г. В., Калинина М. А., Горюнова А. В., 2012), Developmental Profile 3 (DP-3) (Alpern G. D., 2009), «Шкалы развития Н. Бейли» (Bayley Scales of Infant Development, 1969), диагностическая шкала Гриффитс GMDS-ER 2-8 (Griffiths M., 1954) и т. п.;</li> <li>• частные нейропсихологические методики Л. А. Венгера, Г. Л. Выгодской, Э. И. Леонгарда, О. В. Баженовой, Ю. А. Афонькиной и др.</li> </ul>
Социально-психологический	начальные проявления когнитивных расстройств (двигательные навыки, речь, мелкая моторика, навыки общения и самообслуживания)	психологические опросники для родителей и педагогов: «Денверский скрининговый тест уровня развития» (Denver Developmental Screening Test, DDST; Frankenburg W. K., Dodds J. B., 1969), «Запись о поведении ребенка» (The Infant Behavior Record), «Шкала KID-R» (Kent Infant Development Scale; Reuter J. M., Wozniak J. R., 1990), «Шкала RCDI-2000» (Child Development Inventory – CDI; Ireton H., 1992) и др.

недооценка и игнорирование когнитивных нарушений, особенно в начальной стадии заболевания, может приводить к значительному ухудшению качества жизни ребенка.

Методы экспериментального обследования ребенка раннего возраста с нарушениями развития имеют достаточно широкое применение, но при этом отличаются небольшим количеством применяемых методик (таблица 3), что вызывает определенные сложности в выявлении разных когнитивных нарушений и их соотношений [14].

В раннем детском возрасте легкие нарушения когнитивной сферы слабо влияют на качество повседневной жизни ребенка и практически не вызывают субъективных беспокойств. Но значимость скрытых нарушений высока для дальнейшего формирования всех базовых и вторичных структур психики ребенка, формирования в дальнейшем его личности, уровня его психического здоровья и социально-психологического благополучия. Раннее выявление причин и механизмов формирования нарушений ЦНС, лежащих в основе дизонтогенеза, позволяет адекватно и своевременно провести лечение и коррекцию, оказать помощь ребенку в преодолении трудностей развития интеллектуальных функций [15].

Диагностика легких когнитивных нарушений в раннем детском возрасте затруднена, их обнаружение возможно только при тщательном обследовании. В клинической психологии и неврологии известно, что на ранних этапах развития когнитивные нарушения часто маскируются задержкой моторного развития. Кроме того, когнитивные расстройства у ребенка раннего возраста не всегда развиваются в результате первичного заболевания головного мозга, они могут свидетельствовать о множестве других менее явных этиологий (таблица 2), функции диагностики которых принадлежат различным клиническим областям.

Также у диагностов практически отсутствует возможность применения компьютерных тестов, что связано с низким общим уровнем интеллектуального развития ребенка в раннем возрасте. С этим же аспектом связаны трудности получения диагнозом адекватной обратной связи от ребенка: его речь, самосознание в этом возрасте развиты очень слабо. Поэтому более точные результаты диагностики дают нейропсихологические методики, основанные на синдромном факторном системном анализе нарушений ВПФ, предложенном А. Р. Лурией [16]. Практическое значение нейропсихологической диагностики заключается в том, что может осуществляться при исследованиях в любой клинике.

Принцип взаимосвязи анализа причин когнитивных нарушений порождает необходимость его использования и при проведении диагностических мероприятий. Поэтому при интерпретации результатов диагностики рекомендуется сопоставление данных, полученных разными методами диагностики, соответствующими различным этиологическим уровням биологических причин когнитивных нарушений. На практике это выражается в обеспечении оценки неврологического статуса ребенка, проведении дополнительных исследований различных клинических показателей: генетического, иммунологического, биохимического, инфекционного, психологического статуса ребенка.

Все известные психические функции имеют свою локализацию относительно зон головного мозга. У ребенка в ран-

нем возрасте процессы локализации и конвергенции ВПФ сформированы еще не окончательно, и такая нейропсихологическая пластичность его мозга позволяет использовать принципы биологической и психической компенсации для коррекции нарушенных когнитивных функций [15]. Таким образом, ранний детский возраст является сензитивным для проведения диагностики когнитивных нарушений, так как, во-первых, позволяет выявить их этиологию различного типа, а во-вторых, коррекция этих нарушений в раннем возрасте статистически часто приводит к их восстановлению. Особенностью легких когнитивных нарушений, выявляемых в этом возрасте, является широкая вариабельность прогноза, зависящего от лечения, влияющего на формирование эмоционально-волевой сферы, характера, интеллекта и поведенческих особенностей ребенка [7].

### Заключение

Биологические предпосылки являются ведущими среди факторов когнитивных расстройств в раннем детском возрасте. Среди причин такого рода в зависимости от их этиологии может быть выделено несколько уровней – генетический, биохимический, анатомический, физиологический и экологический. Анализ биологических причин когнитивных нарушений позволяет специалисту психологической или медицинской сферы не только диагностически точно оценить состояние здоровья ребенка, но и сформировать адекватное представление о психических проблемах и трудностях в поведении ребенка, а также определить возможность таких нарушений в дальнейшем развитии ВПФ ребенка.

С целью объективной оценки нарушенности когнитивных функций в раннем возрасте рекомендуется проведение клинической многофакторной диагностики, среди уровней которой на первичном этапе наиболее показательным является нейропсихологический. В дальнейшем полученные результаты могут быть дополнены данными на основе других методов, что обеспечит комплексность проводимой диагностики. Ее показатели будут служить объективным критерием для определения комплекса лечебно-коррекционных назначений у детей раннего возраста и дальнейшей оценки эффективности проведенных мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Выготский Л.С. Психология развития человека. М.: Смысл; Эксмо, 2005. 1136 с. *Vygotskij L.S. Psikhologiya razvitiya cheloveka. M.: Smysl; EHksmo, 2005. 1136 s.*
2. Батышева Т.Т., Квасова О.В., Климов Ю.А. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков: методические рекомендации № 31. М.: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», 2016. 24 с. *Batysheva T.T., Kvasova O.V., Klimov YU.A. i dr. Korrektsiya kognitivnykh narushenij u detej i podrostkov: Metodicheskie rekomendatsii № 31. M.: GBUZ «Nauchno-prakticheskij tsentr detskoj psikhonevrologii Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy», 2016. 24 s.*
3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Академия, 2005. 256 с. *Zavadenko N.N. Giperaktivnost' i defitsit vnimaniya v detskom vozraste. M.: Akademiya, 2005. 256 s.*
4. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. СПб.: МиМ, 1997. 286 с. *Kornev A.N. Narusheniya chteniya i pis'ma u detej. SPb.: MiM, 1997. 286 s.*
5. Эльконин Д.Б. Детская психология. М.: Академия, 2007. 384 с. *El'konin D.B. Detskaya psikhologiya. M.: Akademiya, 2007. 384 s.*
6. Психология детства / под ред. А.А. Реана. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. 350 с. *Psikhologiya detstva / pod red. A.A. Reana. SPb.: Prajm-EVROZNAK, 2008. 350 s.*
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006. № 11. С. 4-12.

Yakhno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006. № 11. S. 4-12.

8. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011. № 5. С. 37-41.

Karkashadze G.A., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya legkikh kognitivnykh narushenij u detej. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011. № 5. S. 37-41.

9. Марилев В.В. Общая психопатология. М.: Академия, 2002. 224 с.

Marilov V.V. *Obshhaya psikhopatologiya*. M.: Akademiya, 2002. 224 s.

10. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 432 с.

Mendelevich V.D. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya*. M.: MEDpressinform, 2008. 432 s.

11. Ведмеш Н.А. Когнитивные расстройства. Психология и психиатрия. 2017. Март. URL: <http://psihomed.com/kognitivnye-rasstroystva/>.

Vedmesh N.A. *Kognitivnye rasstrojstva*. *Psikhologiya i psikhiatriya*. 2017. Mart. URL: <http://psihomed.com/kognitivnye-rasstroystva/>.

12. Заваденко Н.Н., Немкова С.А. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы. М.: Спец. изд-во мед. книг, 2016. 360 с.

Zavadenko N.N., Nemkova S.A. *Narusheniya razvitiya i kognitivnye dis-funktsii u detej s zabolevaniyami nervnoj sistemy*. M.: Spets. izd-vo med. knig, 2016. 360 s.

13. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2008. № 5-6 (13). URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-186>.

SHnajder N.A. *Novyj vzglyad na problemu posleoperatsionnoj kognitivnoj disfunktsii*. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2008. № 5-6 (13). URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-186>.

14. Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.Г. Клиническая психиатрия раннего детского возраста. СПб.: Питер, 2001. 256 с.

Mikirtumov B.E., Koshavtsev A.G., Grechanyj S.G. *Klinicheskaya psikhiatriya rannego detskogo vozrasta*. SPb.: Piter, 2001. 256 s.

15. Скворцов И.А., Адашинская Г.А., Нефедова И.В. Модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития высших психических функций у детей. Учебно-методическое пособие. М.: Тривола, 2000. 50 с.

Skvortsov I.A., Adashinskaya G.A., Nefedova I.V. *Modifitsirovannaya metoda nejropsikhologicheskoj diagnostiki i korreksii pri narusheniyakh raz-vitiya vysshikh psikhicheskikh funktsij u detej*. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. M.: Trivola, 2000. 50 s.

16. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. СПб.: Питер, 2012. 288 с.

Mikadze YU.V. *Nejropsikhologiya detskogo vozrasta*. SPb.: Piter, 2012. 288 s.



УДК: 616.89-053.2

Код специальности ВАК: 14.01.06

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ж. В. Альбицкая,

ФГБОУ ВО «Грибовский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Альбицкая Жанна Вадимовна – e-mail: Zhanna051267@gmail.com

Дата поступления  
09.08.2018

В последние годы в России и в мире наблюдается значительный рост психической патологии у детей, в большинстве случаев приводящей к формированию стойкой социальной дезадаптации и инвалидизации. **Цель исследования:** определение медико-биологических предикторов формирования инвалидирующих психических расстройств у детей с различными психическими расстройствами. **Материалы и методы.** Исследование проведено клинико-катамнестическим, психопатологическим и психометрическими методами среди 1886 детей с диагнозами «умственная отсталость», «органические психические расстройства», «детский аутизм». **Результаты.** Выявленные медико-биологические факторы риска (возраст матери и отца, экстрагенитальные заболевания матери, осложнения беременности, осложнения в течении родовой деятельности и оценка состояния плода) способствуют формированию у детей в дальнейшем нервно-психических нарушений, приводящих при неблагоприятных воздействиях в основные периоды онтогенеза к инвалидизации. **Выводы.** Проведенный анализ позволяет сделать вывод о наличии достоверно значимых различий по отягощенности перинатального анамнеза при различной психической патологии.

**Ключевые слова:** психические расстройства у детей, инвалидность, умственная отсталость, органические психические расстройства, ранний детский аутизм, антенатальный анамнез, перинатальный анамнез.

In recent years in Russia and in the world significant growth in the mental pathology at children in most cases leading to formation of permanent social disadaptation and an invalidization is observed. **Purpose of the study:** definition of medicobiological predictors of formation of the disabling mental disorders at children with various mental disorders. **Materials and methods.** The research is conducted kliniko-katamnestic, psychopathological and psychometric methods among 1886 children with diagnoses intellectual backwardness, organic mental disorders, children's autism. **Results.** The revealed medicobiological risk factors: (age of mother and father, ekstragenitalny diseases of mother, a complication of pregnancy, a complication during patrimonial activity and assessment of a condition of a fruit) promote formation at children further of the psychological violations bringing at adverse effects into the main periods of ontogenesis to an invalidization. **Conclusions.** The carried-out analysis allows to draw a conclusion on existence of authentically significant distinctions on an otyagoshchennost of the perinatal anamnesis at various mental pathology.

**Key words:** mental disorders at children, disability, intellectual backwardness, organic mental disorders, early children's autism, the antenatalny anamnesis, the perinatal anamnesis.

### Актуальность

В аспекте медицинского, социально-экономического и нравственного развития современного общества одним из актуальных вопросов является проблема инвалидности [1–4]. Данные официальной мировой медицинской статистики последних десятилетий свидетельствуют о стойкой и значительной тенденции роста психических расстройств в детско-подростковом возрасте, что обуславливает значительный рост инвалидизации детей, существенно ограничивает их жизнедеятельность, способствует утяжелению социальной дезадаптации, обуславливает дальнейшие нарушения в развитии, а в будущем – трудности в овладении навыками самообслуживания, общения, обучения и в приобретении определенных профессиональных навыков [5, 6].

В России, как и во всем мире, в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа детей-инвалидов, что приобретает масштабный общенациональный характер [7, 8]. В клинической структуре вырос процент детей-инвалидов вследствие расстройств аутистического спектра, органических психических расстройств, хронических неорганических психозов и расстройств шизофренического спектра [9–11]. Важность данной проблемы обусловлена тем, что кроме клинических значимыми являются и организационные проблемы детской психиатрии, такие как отсутствие междисциплинарного взаимодействия и «полипрофессиональных» бригад на ранних этапах развития детей.

Неблагоприятные последствия этого общеизвестны: существенно снижаются возможности эффективной и своевременной психофармакологической и психолого-педагогической коррекции, результатом чего является социальная дезадаптация детей, приводящая к существенному ухудшению качества их жизни с тяжелыми социально-экономическими последствиями как для и семьи, так и для государства [12–15].

Актуальность данного исследования определяется так же тем, что до настоящего времени нет достоверных данных о ранних предикторах, формирующих патологию психического развития у детей. Анализ психического здоровья детей на современном этапе убеждает нас в том, что рост психической патологии в ближайшем будущем будет

сохраняться [16, 17]. Следовательно, выявление предикторов формирования инвалидизирующей патологии у детей, своевременная и адекватная диагностика и поиск наиболее оптимальных путей профилактики и лечения психических расстройств, приводящих к детской инвалидности, являются первостепенной задачей современной медицины и государства.

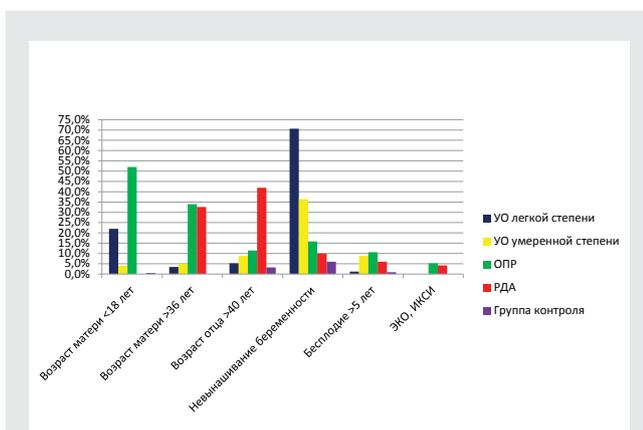
**Цель исследования:** выявление и анализ медико-биологических (анте-, пери-, постнатальных) предикторов формирования инвалидизирующих психических расстройств у детей раннего и младшего возраста.

### Материалы и методы

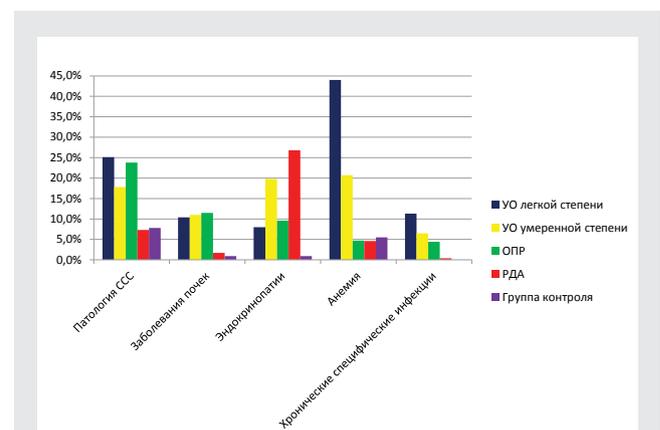
В исследование были включены 1886 детей в возрасте от рождения до 14 лет, разделенные на четыре группы сравнения: умственная отсталость (УО) легкой степени (n=327), умственная отсталость умеренно тяжелой степени (n=445), органические психические расстройства (ОПР) (n=596), детский аутизм (ДА) (n=518), и контрольная группа в количестве 217 здоровых детей. Диагностическая квалификация изученных случаев опиралась на диагностические критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1994) для разделов «Умственная отсталость» (F70-73), «Общие (первазивные) расстройства развития» (F84) и «Органические психические расстройства» (F07). В качестве основных методов исследования использовались клиничко-психопатологический, патопсихологический, клиничко-катамнестический, психометрический. Статистическая обработка полученных в процессе исследования данных проводилась с помощью пакетов программ Stats и Fifer. При статистическом анализе полученных данных между группами достоверные различия ( $p < 0,001$ ) являлись высоко статистически значимыми показателями.

### Результаты исследования

Изучение предикторов формирования психических расстройств у детей раннего возраста было проведено во всех четырех группах сравнения и контрольной группе. Всем пациентам был проведен анализ отягченности по антенатальному и перинатальному анамнезу на основании разработанных специальных анкет, бесед с родителями и изучения амбулаторных карт.



**РИС. 1.**  
Биологические предикторы формирования психических расстройств у детей.



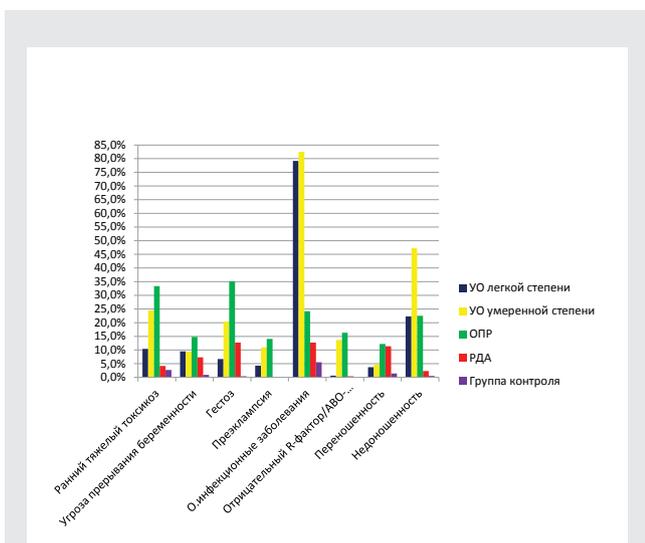
**РИС. 2.**  
Антенатальные предикторы (экстрагенитальная патология) формирования психических расстройств у детей.

Все факторы риска были разделены по группам: биологические факторы риска: возраст матери менее 18 и более 36 лет, возраст отца старше 40 лет; невынашивание беременности, аборт, выкидыши, мертворождения; бесплодие у матери более пяти лет; применение вспомогательных репродуктивных технологий; экстрагенитальные заболевания матери – наличие патологии ССС, заболеваний почек, анемии, хронических специфических инфекций, эндокринопатий; осложнения беременности: ранний тяжелый токсикоз, угроза прерывания, ХВГП, гестоз, преэклампсия и эклампсия, острые инфекции, в том числе ОРВИ, резус-конфликт и АВО-сенсбилизация, недоношенность ниже срока гестации 37 недель, переносимость; осложнения в течении родовой деятельности и оценка состояния плода: преждевременное излитие околоплодных вод, первичная некупируемая слабость родовой деятельности, стремительные или затяжные роды, экстренные оперативные роды, применение вспомогательных методов родовспоможения (вакуум-экстракция), острая асфиксия, туговое обвитие пуповиной вокруг шеи, гипотрофия плода, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР).

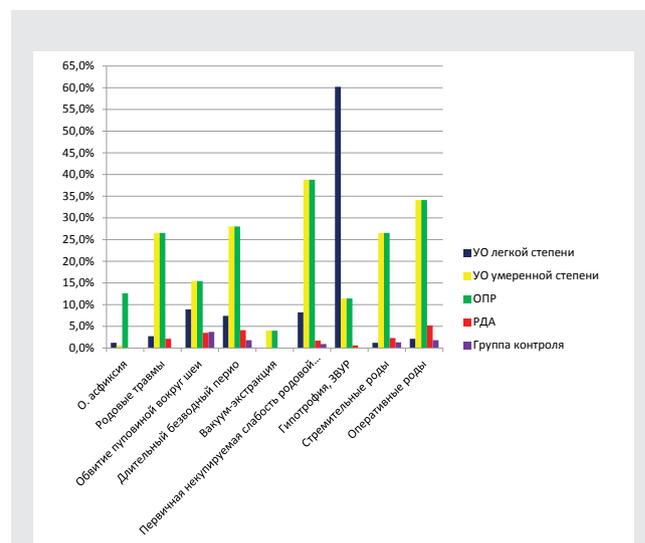
**Биологические факторы риска.** Во всех группах сравнения, как и в контрольной группе, на момент зачатия возраст родителей всех обследованных детей чаще всего (более 50%) колебался в интервале от 20 до 35 лет. Возраст матери младше 18 лет зарегистрирован в 22% (n=72) случаев только в группе УО легкой степени (л. ст.) (p<0,001), что является достоверно статистически значи-

мым по сравнению с другими группами; показатель не имел достоверных различий между группами УО умеренной степени (ум. ст.) и ОПР (p=1,000) и практически не был зарегистрирован в группе РДА и контрольной группе (p=0,000), что является высокостатистически значимым. В выделенных группах сравнения на период рождения детей возраст матери старше 36 лет в 3 раза чаще (p<0,001) был зарегистрирован в группах с ОПР (n=202; 33,9%) и РДА (n=169; 32,6%) по сравнению с группами УО л. ст. (n=11; 3,4%) и УО ум. ст. (n=22; 4,9%). Возраст обоих родителей 40 лет и старше достоверно чаще (p<0,001) встречался только в группе детей с РДА (n=167; 32,2%), как и возраст отца старше 40 лет в группе детей с РДА (n=212; 41,9%). Различия между возрастными показателями достигали уровня высокой статистической достоверности (p=0,000), что позволяет предположить определенную роль возрастного фактора в развитии аутизма у детей. Также статистически достоверными показателями (p<0,001) в этих двух группах (ОПР и РДА) было применение вспомогательных репродуктивных технологий: 4,2% (n=25) в группе ОПР и 5,5% (n=29) в группе РДА при отсутствии их в других исследуемых группах, что позволяет предположить их неблагоприятное влияние на развитие плода и развитие психической патологии в дальнейшем.

Высокие показатели невынашивания беременности и длительного бесплодия достоверно чаще (p<0,001) были зарегистрированы в группах УО ум. ст. (36,4%; n=162) и ОПР (15,8%; n=94), в то время как в других группах практически не встречались.



**РИС. 3.** Антенатальные предикторы (осложнения родовой деятельности) формирования психических расстройств у детей.



**РИС. 4.** Перинатальные предикторы (течение родового процесса и оценка состояния плода) формирования психических расстройств у детей.

**ТАБЛИЦА.**

Степень общего риска развития формирования инвалидизирующих психических расстройств в наблюдаемых группах детей

Вид риска/баллы	УО л. ст., n=327	УО ум. ст., n=445	ОПР, n=596	РДА, n=518	Гр. конт, n=217
Наследственный и социально-биологический	10	10	4	9	2
Аntenатальный	6	17	24	10	4
Неонатальный	10	15	12	2	0
Общий риск	26	42*	40*	21	6

В контрольной группе патологии невынашивания беременности, применения ЭКО и ИКСИ отмечено не было, а средний возраст родителей на период деторождения чаще всего приходился на интервал от 20 до 30 лет ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, различия между данными медико-биологическими показателями достигали уровня высокой статистической достоверности ( $p < 0,001$ ) во всех группах сравнения, что позволяет сделать выводы о том, что возрастной критерий играет определенную роль в развитии психических расстройств, но в большей степени у детей с РДА, а проблемы невынашивания беременности и длительное бесплодие чаще влияют на возникновение ОПР и УО ум. ст.

Аntenатальные и перинатальные предикторы развития психических расстройств у детей в исследуемых группах были представлены экстрагенитальной патологией матери, осложнениями беременности и родовой деятельности и оценкой состояния плода. Из экстрагенитальной патологии и осложнений беременности немаловажную роль играло обострение хронических соматических заболеваний у матери во время беременности. Данный фактор достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировался в группе пациентов с УО ум. ст. в 74,1% (330 из 445 чел.) случаев, в группе пациентов с ОПР в 87,4% (521 из 596 чел.) наблюдений. С такой же высокой частотой ( $p < 0,001$ ) в этих группах были представлены такие патогенные факторы, как угроза прерывания, гестоз, анемия и острые инфекционные заболевания, в том числе ОРВИ. В группах детей УО л. ст. и РДА вышеназванные показатели зарегистрированы в 2–3 раза реже: в 21,9% ( $n=71$ ) и 43,3% ( $n=224$ ) соответственно. В группах детей с ОПР и УО ум. ст. выявлено достоверно значимое ( $p=0,000^*$ ) отягощение анамнеза у матерей по факторам, ассоциированным с высоким риском развития хронической внутриутробной гипоксии плода (анемия, заболевания ССС, гестоз), что, вероятно, негативно влияло на развивающийся мозг ребенка, требовало многократного применения лекарств во время беременности и приводило к осложнениям течения беременности и родовой деятельности. В группе детей с РДА из всех проанализированных показателей достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдались эндокринопатии в 26,4% ( $n=137$ ) и гестоз в 22,7% ( $n=114$ ) случаев, что позволяет предположить возможное воздействие эндокринного дисбаланса на развитие проявлений аутизма. Следует отметить, что хронические специфические инфекционные заболевания достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) были зарегистрированы у матерей в группах УО л. ст. и УО ум. ст. (11,3% и 6,5% соответственно), в то время как в других группах практически не встречались. В контрольной группе экстрагенитальная патология у матери и осложненное течение беременности были отмечены лишь в 3,6% ( $n=8$ ) наблюдений.

Также результаты изучения особенностей антенатальной и перинатальной патологии у детей в исследуемых группах позволили установить неблагоприятное течение беременности и родов во всех группах сравнения, но достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще в группах ОРП и УО ум. ст.

Преждевременные роды (недоношенность менее 36 недель) регистрировались в трех группах: УО ум. ст. – в

47,2% ( $n=210$ ), в группе ОПР – в 22,5% ( $n=134$ ) случаев, и в 22,3% ( $n=116$ ) в группе УО л. ст. и не имели между собой достоверных различий, встречались лишь в 2,3% ( $n=12$ ) наблюдений в группе пациентов с РДА, что статистически значимо отличало эту группу от других ( $p < 0,001$ ). Родостимуляция, родовозбуждение и применение вспомогательных методов (вакуум-экстракция) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с другими группами применялись у детей из группы УО ум. ст. ( $n=170$ ; 38,2%) и у 38,8% ( $n=231$ ) детей из группы с ОПР и не имели достоверных различий между собой ( $p=1,000$ ). Также для двух данных групп достоверно статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) были такие показатели, как острая асфиксия, тугое обвитие пуповиной вокруг шеи плода и длительный безводный период (35,4% в группе УО ум. ст. и 62,8% в группе ОПР). Частота этих показателей в других группах сравнения была невысокой и не имела достоверных различий.

В оценке состояния плода такие показатели, как ЗВУР и гипотрофия, практически с одинаковой высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) выявлены в группах детей с УО л. ст. (60,2%; 197 чел.) и УО ум. ст. (45,6%; 202 чел.) и только в 11,4% (67 чел.) в группе ОПР. При ДА и в контрольной группе такие патологические состояния практически не выявлялись (0,6% и 0% соответственно), что является достоверным значением ( $p=0,000^*$ ).

Нарушения в течении родового процесса (стремительные роды, длительный безводный период) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировались в группе детей с ОПР (58,5%; 596 чел.), что, вероятнее всего, указывает на взаимосвязь между дискоординацией родовой деятельности матери и возможностью поражения головного мозга в неонатальном периоде. Экстренные оперативные роды (Кесарево сечение) также достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировались в группе ОПР – у 34,1% (203 чел.), и в 11,9% (53 чел.) у детей группы с УО ум. ст., и только у 2,1% ( $n=11$ ) детей с аутизмом и УО л. ст. (5,2%;  $n=17$ ).

В контрольной группе физиологические роды наблюдались в 99,5% (216 чел.), что являлось статистически значимым достоверным отличием ( $p=0,000^*$ ) от всех групп сравнения.

Анализ степени риска развития патологии ЦНС. Кроме выделения отдельных предикторов проводился общий сравнительный анализ степени риска развития патологии ЦНС в исследуемых группах с помощью методики М. А. Куршина [2008] и Методических рекомендаций скрининга по перинатальным факторам риска (Приложение № 3 к приказу МЗ НО от 01.07.2015 № 3156). Согласно данной методике все факторы риска были разделены на три основные группы: антенатальные, интранатальные и ранние неонатальные, каждому из которых присваивалось своё ранговое значение и производилась оценка факторов риска в каждом периоде в баллах, суммируя которые, в итоге определялись баллы и степень общего риска по развитию патологии ЦНС: низкая степень риска – до 15 баллов; средняя степень риска – 15–24 баллов; высокая степень риска – 25 баллов и выше (таблица).

В результате полученных данных у всех наблюдаемых детей регистрировался риск по формированию патологии ЦНС (100%). Высокий перинатальный риск встречался

достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в группе детей с УО ум. ст. и ОПР (42 и 40 баллов соответственно), средняя степень риска отмечалась в группах детей с УО л. ст. и ДА (26 и 21 балл); низкая степень риска была зарегистрирована только в контрольной группе (6 баллов).

### Выводы

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о наличии достоверно значимых различий ( $p < 0,001$ ) отягощенного перинатального анамнеза у пациентов всех обследованных групп сравнения. Достоверно чаще в группах пациентов с ОПР и УО умеренной степени регистрировались факторы риска, приводящие к возникновению хронической внутриутробной гипоксии плода; также в группе пациентов с ОПР достоверно чаще наблюдались осложнения в течении родовой деятельности. У детей с ДА и УО легкой степени данные факторы регистрировались статистически достоверно реже ( $p < 0,001$ ), чем в других группах сравнения, что может свидетельствовать об ином генезе данной патологии.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод, что медико-биологические факторы и факторы беременности, в результате воздействия на плод которых возникает перинатальное поражение ЦНС, способствуют формированию у детей в постнатальном периоде различных по тяжести нервно-психических нарушений, приводящих при неблагоприятных воздействиях в основные периоды онтогенеза к снижению уровней функциональной компенсации и возникновению нервных и психических расстройств, провоцирующих инвалидизацию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О.О., Шмакова О.П. Возрастная (детско-подростковая) инвалидность вследствие психических расстройств. Психическое здоровье. 2013. № 1. С. 85-97.
2. Андреева О.О., Шмакова О.П. *Vozrastnaya (detsko-podrostkovaya) invalidnost' vsledstvie psixicheskix rasstrojstv. Psixicheskoe zdorov'e. 2013. № 1. S. 85-97.*
3. Демчева Н.К., Макушкин Е.В. Проблемы инвалидности детей с психическими расстройствами // Мат-лы Всерос. конф. по детской психиатрии и наркологии «Психическое здоровье детей страны – будущее здоровье нации». Ярославль: Б.и., 2016. С. 128-130.
4. Демчева Н.К., Макушкин Е.В. *Problemy invalidnosti detej s psixicheskimi rasstrojstvami // Mat-ly Vseros. konf. po detskoj psixiatrii i narkologii «Psixicheskoe zdorov'e detej strany – budushhee zdorov'e nacii». Yaroslavl': B.i., 2016. S. 128-130.*
5. Aas M., Steen N.E., Agartz I., Aminoff S.R. Is cognitive impairment following early life stress in severe mental disorders based on specific or general cognitive functioning? Psychiatry Res. 2012. Vol. 198. № 3. P. 495-500.
6. Thurgate C., Warner H. Living with disability: part 1. Paediatr. Nurs. 2013. Vol. 17. № 10. P. 37-44.
7. Макушкин Е.В., Байбарина Е.Н., Демчева Н.К., Чумакова О.В. Основоплагающие задачи и проблемы охраны психического здоровья детей в России. Психиатрия. 2015. № 4. С. 5-11.
8. Макушкин Е.В., Байбарина Е.Н., Демчева Н.К., Чумакова О.В. *Osnovopolagayushhie zadachi i problemy ohrany psixicheskogo zdorov'ya detej v Rossii. Psixiatriya. 2015. № 4. S. 5-11.*
9. Shaw P., Gogtay N., Rapoport J. Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. Hum. Brain. Mapp. 2014. Vol. 31. № 6. P. 917-925.
10. Иванов М.В., Симашкова Н.В., Козловская Г.В. Клинико-психологические подходы к профилактике психических расстройств в раннем детском возрасте. Психиатрия. 2015. № 3. С. 22-28.
11. Иванов М.В., Симашкова Н.В., Козловская Г.В. *Kliniko-psixologicheskie podhody k profilaktike psixicheskix rasstrojstv v rannem detskom vozraste. Psixiatriya. 2015. № 3. S. 22-28.*
12. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей и определяющие его факторы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 5. С. 16-22.
13. Сухотина Н.К. *Psixicheskoe zdorov'e detej i opredelyayushhie ego faktory. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2013. № 5. S. 16-22.*
14. Дементьева Н.Ф., Раич Н.Р. Сравнительный анализ первичной инвалидности вследствие умственной отсталости среди детей и подростков в Москве и в Российской Федерации. Российский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 5-7.
15. Дементьева Н.Ф., Раич Н.Р. *Sravnitel'nyj analiz pervichnoj invalidnosti vsledstvie umstvennoj otstalosti sredi detej i podrostkov v Moskve i v Rossijskoj Federacii. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2007. № 5. S. 5-7.*
16. Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В., Хромов А.И. Мультидисциплинарный клинико-биологический подход к изучению психотических форм расстройств аутистического спектра у детей. Евразийский кардиологический журнал. 2013. № 5. С. 35-42.
17. Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В., Хромов А.И. *Multidisciplinarnyj kliniko-biologicheskij podhod k izucheniyu psixoticheskix form rasstrojstv avtisticheskogo spektra u detej. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013. № 5. S. 35-42.*
18. Aas M., Haukvik U.K., Djurovic S., Tesli M., Athanasiu L., Cattaneo A., Agartz I. et al. Childhood trauma and psychosis. J. Psychiatr. Res. 2014. Vol. 59. P. 14-21.
19. Долотова Н.В., Пыхтина Л.А., Шанина Т.Г. Профилактика нарушений здоровья у детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы с учетом семейных факторов риска. Паллиативная медицина и реабилитация. 2013. № 4. С. 25-27.
20. Долотова Н.В., Пыхтина Л.А., Шанина Т.Г. *Profilaktika narushenij zdorov'ya u detej pervogo goda zhizni, perenesshix perinatal'noe porazhenie central'noj nervnoj sistemy s uchetom semejnyc faktorov riska. Palliativnaya medicina i reabilitaciya. 2013. № 4. S. 25-27.*
21. Парциалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей (обзор). Новые исследования. 2013. № 2. С. 4-24.
22. Парциалис Е.М. *Faktory riska narusheniya kognitivnogo razvitiya u detej (obzor). Novye issledovaniya. 2013. № 2. S. 4-24.*
23. Прилипенко Ю.В., Слюсарева Е.С., Шеховцова Е.А. Факторы риска и профилактика возможных нарушений развития в раннем возрасте. Мир науки, культуры и образования. 2014. № 6. С. 252-245.
24. Прилипенко Ю.В., Слюсарева Е.С., Шеховцова Е.А. *Faktory riska i profilaktika vozmozhnyx narushenij razvitiya v rannem vozraste. Mir nauki, kul'tury i obrazovaniya. 2014. № 6. S. 252-245.*
25. Tirosh E., Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation - a pediatric perspective. Dev. Disabil. Res. Rev. 2011. Vol. 17. № 2. P. 85-92.
26. Arango C. Attenuated psychotic symptoms syndrome: how it may affect child and adolescent psychiatry. Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. 2011. Vol. 20. № 2. P. 67-70.
27. Bearden C.E., Wu K.N., Caplan R., Cannon T.D. Thought disorder and communication deviance as predictors of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2011. Vol. 50. № 7. P. 669-680.

## НЕВРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У РОДСТВЕННИКОВ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАННИМ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ

В. В. Дворянинова, Л. Н. Касимова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

Дворянинова Вероника Владимировна – e-mail: dvoryaninova.nika@yandex.ru

Дата поступления  
14.08.2018

**Введение.** В статье изложены результаты изучения невротических расстройств у родственников детей, больных ранним детским аутизмом, и факторов, провоцирующих их возникновение. **Материалы и методы.** В основную группу вошли 150 родителей детей с установленным диагнозом раннего детского аутизма, в контрольную – 60 родителей типично развивающихся детей. Проведен анализ жалоб, данных анамнеза и психического статуса участников исследования, также в обследовании использована шкала Уайнхолд. Диагностики психических расстройств проводилась в соответствии с критериями МКБ-10. **Результаты и выводы.** Невротические расстройства встречаются достоверно чаще среди родителей страдающих аутизмом детей в сравнении с группой контроля, статистически значимые отличия обнаружены по частоте развития генерализованного тревожного расстройства. На возникновение и утяжеление проявлений невротических расстройств оказывают влияние конфликтные отношения между супругами, сужение круга общения, снижение качества жизни, вызванное заболеванием ребенка аутизмом, а также склонность к созависимым моделям поведения. В результате проведения курса образовательных лекций отмечено уменьшение уровня тревоги у его участников, снижение трудностей в понимании проявлений заболевания и общении с ребенком, а также повышение обращаемости родителей за специализированной помощью по поводу возникающих у них психологических проблем и/или психических расстройств.

**Ключевые слова:** ранний детский аутизм, родственники детей, больных ранним детским аутизмом, невротические расстройства, расстройство адаптации, генерализованное тревожное расстройство, факторы, влияющие на возникновение невротических расстройств, созависимые модели поведения.

**Introduction.** The article presents the results of studying neurotic disorders in relatives of children with early childhood autism, and factors that provoke their occurrence. **Materials and methods.** The main group included 150 parents of children with an established diagnosis of early childhood autism, in the control group – 60 parents of typically developing children. An analysis of complaints, data of the anamnesis and the mental status of participants in the study was conducted, the survey also used the Wainhold scale (The Codependency Self-Inventory Scale). Diagnosis of mental disorders was carried out in accordance with the criteria of ICD-10. **Results and conclusions.** Neurotic disorders occur significantly more often among parents of autistic children than in the control group, statistically significant differences are found in the incidence of generalized anxiety disorder. The emergence and heavier manifestations of neurotic disorders are influenced by conflict relations between spouses, narrowing of the circle of communication, a decrease in the quality of life caused by a child's autism, as well as a propensity for co-dependent models of behavior. As a result of the course of educational lectures, there was a decrease in the level of anxiety among its participants, a reduction in difficulties in understanding the manifestations of the disease and communicating with the child, as well as increasing the parents' appeal for specialized care about their psychological problems and / or mental disorders.

**Key words:** early childhood autism, relatives of children suffering from early infantile autism, neurotic disorders, adjustment disorder, generalized anxiety disorder, factors influencing the occurrence of neurotic disorders, codependent behavior.

### Введение

Ранний детский аутизм (РДА) – хроническое психическое расстройство, возникающее у ребенка до трехлетнего возраста, и существенно искажающее его поведение и эмоциональную сферу. Трудности, связанные с воспитанием такого ребенка, непонимание проявлений заболевания, сложности взаимодействия с «особенными детьми», стигматизация общества по отношению к психическим расстройствам и многие другие обстоятельства являются психотравмирующими факторами для членов семьи пациента с аутизмом. Длительное пребывание в психотравмирующей ситуации создает риск развития и/или утяжеления уже имеющихся невротических расстройств [1].

В недавних исследованиях показано, что для родителей, воспитывающих ребенка, больного РДА, характерен высокий уровень стресса в сравнении с семьями детей, обнаруживающих другие расстройства развития [2, 3]. К основным проблемам, возникающим у родственников страдающего аутизмом ребенка, относятся трудности во взаимодействии с окружающими, невозможность трудоустройства в связи с необходимостью ухода за ребенком, изменение круга общения, отсутствие навыков взаимодействия с ребенком [4], а также стресс, связанный с диагностикой хронического психического расстройства, влияние заболевания одного ребенка аутизмом на взаимоотношения с другими детьми, трудности в получении

медицинской помощи [5]. Кроме того, значительная фрустрация родителей обусловлена дефицитностью эмоционального отклика и недостаточностью непосредственной радости от общения с ребенком [6, 7]. Воспитание ребенка, страдающего аутизмом, провоцирует не только высокий уровень стресса у членов семьи, но и вызывает симптомы депрессии [8].

Обнаруживается дефицит данных, касающихся влияния перечисленных проблем с развитием невротических расстройств у родственников детей, больных РДА. Также в исследованиях не рассматривается возможное влияние созависимых моделей поведения на их формирование, хотя по данным литературы родственники людей, страдающих психическими расстройствами, относятся к категории имеющих риск созависимого поведения [9].

**Цель исследования:** изучить структуру невротических расстройств у ближайших родственников детей, больных ранним детским аутизмом, и факторы, влияющие на их развитие.

#### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 150 родителей детей с установленным диагнозом РДА – 30 отцов и 120 матерей. Средний возраст участников основной группы составил 35,5±6,2 года. В качестве группы сравнения обследованы 60 родителей типично развивающихся детей старше трехлетнего возраста – 20 мужчин и 40 женщин, средний возраст участников контрольной группы составил 34,4±8,9 года.

В ходе обследования проведен анализ жалоб, анамнестических данных и психического статуса участников. Диагностика невротических нарушений проводилась в соответствии с критериями раздела F40-F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» МКБ-10.

Анализ факторов, влияющих на качество жизни семей, воспитывающих ребенка с РДА, осуществлялся с помощью структурированного опроса. Для оценки склонности к созависимым моделям поведения использовалась шкала Уайнхолд (The Codependency Self-Inventory Scale) [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA).

#### Результаты и их обсуждение

Невротические расстройства выявлены у 58 (38,7%) родителей детей, больных ранним детским аутизмом.

В контрольной группе патология данной группы обнаружена у 14 (23,3%) участников. Различия между группами являются достоверными ( $p=0,0337$ ). Данные о нозологических формах выявленных расстройств представлены в таблице 1.

Статистически значимые различия между основной и контрольной группами выявлены только по частоте генерализованного тревожного расстройства (ГТР), которое обнаружено у 20% родителей детей с РДА и 6,7% родителей типично развивающихся детей ( $p=0,0181$ ). При этом признаки ГТР в виде «плавающей» тревоги, сопровождающейся вегетативными расстройствами, мышечным напряжением, нарушением сна, у 13 (8,7%) участников в основной группе уже присутствовали на момент рождения ребенка. В остальных 17 (11,3%) случаях, несмотря на наличие тревожности как черты характера, выраженность, полнота и длительность существования клинических проявлений доходили до развернутого ГТР уже во время пребывания в психотравмирующей ситуации, связанной с болезнью ребенка.

При изучении невротических расстройств не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте расстройства адаптации, депрессивных реакций, но данная нозология заслуживает особого внимания, поскольку среди родителей детей, больных аутизмом, такие состояния часто возникали именно в связи с заболеванием ребенка. В части случаев реактивная депрессия развивалась в ответ на сам факт диагностики РДА у ребенка, причем расстройство настроения развивалось вне зависимости от того, имели родители подозрения об аутизме на момент обращения к детскому психиатру или диагноз становился для них неожиданностью. Также расстройство адаптации нередко развивалось и на более поздних этапах в ответ на трудности, связанные с воспитанием и лечением больного ребенка. Обнаружена склонность к вторичному возникновению депрессивных реакций.

В ходе исследования в качестве факторов, провоцирующих и утяжеляющих течение невротических расстройств, рассмотрены конфликтные отношения между супругами в связи с различным подходом к воспитанию и лечению ребенка, сужение круга общения, отказ от прежних интересов и увлечений, существенные трудности в общении с ребенком, субъективное ощущение значительного снижения качества жизни. Частота перечисленных проблем, оцененная по данным опроса участников основной группы, представлена на рисунке.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Невротические расстройства у родственников детей, больных ранним детским аутизмом, в сравнении с контрольной группой*

Диагноз согласно МКБ-10	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс. число	отн. число	абс. число	отн. число	
Специфическая фобия	9	6%	7	11,70%	$p=0,1598$
Социальная фобия	8	5,30%	4	6,70%	$p=0,6926$
ГТР	30	20%	4	6,70%	<b><math>p=0,0181</math></b>
ОКР	8	5,30%	1	1,70%	$p=0,2438$
Расстройство адаптации, депрессивная реакция	34	22,70%	7	11,70%	$p=0,0694$
Посттравматическое стрессовое расстройство	-	-	1	1,70%	-
Болевое расстройство	1	0,67%	-	-	-
Нервная анорексия	-	-	1	1,70%	-

59 (39,4%) опрошенных родителей характеризовали отношения в семье как «изменившиеся к худшему». 22% участников исследования отмечали учащение конфликтов с супругом/супругой, 6,7% участников – с другими родственниками, принимающими участие в уходе за ребенком. В части случаев разногласия между супругами и/или другими членами семьи провоцировались различием во взглядах родителей на вопросы лечения ребенка, когда один из родственников считал опасным или неэффективным медикаментозное лечение, а другой утверждал, что оно необходимо. Подобные сложности возникали и при выборе методов реабилитации. Другой причиной конфликтов являлись различия в оценке поведенческих нарушений у ребенка, когда один из родителей считал их проявлением болезни, а другой – плохим поведением. В двух семьях (1,3%) в качестве основной причины для конфликтов выступала убежденность одного супруга в отсутствии заболевания у ребенка. В 8,7% случаев произошло расторжение брака вследствие изменения отношений в семье, связанного с заболеванием ребенка.

14% опрошенных отмечали сплоченность семьи на фоне заболевания ребенка. 46,7% участников не считали отношения с супругом/супругой и другими родственниками изменившимися.

44 (29,3%) участника отказались от прежних увлечений и интересов, посвящая все свое время лечению и реабилитации ребенка. 45 (30%) опрошенных отмечали сужение круга общения. Формально причиной служило недостаточное количество времени, но при расспросе выяснялось, что семьи ощущали пристальное внимание со стороны окружающих к поведению своего ребенка, а иногда и осуждение за его «невоспитанность». Поведение ребенка часто вызывало стеснение и стыд у родителей. 8 (5,3%) участников исследования практически не поддерживали прежние знакомства, предпочитая общение с семьями, дети в которых имели сходные проблемы. 88 (58,7%) обследованных родителей сохраняли прежний круг общения.

92 (61,3%) участника исследования испытывали серьезные трудности в общении с ребенком и понимании его поведения и реакций. 68 (45,3%) из них впоследствии смогли адаптироваться к ситуации, а у 24 (16%) трудности во взаимодействии с ребенком сохранялись с течением времени.

102 (68%) участника считали, что заболевание ребенка аутизмом существенно ухудшило качество их жизни, при этом 40 (26,7%) родителей характеризовали эти изменения как кардинальные.

Статистический анализ взаимосвязей невротических расстройств и перечисленных факторов позволил выявить корреляцию средней силы между невротическими расстройствами и существенным снижением качества жизни ( $p=0,0402$ ,  $r=0,39$ ) обследованных родителей, сужением круга общения ( $p=0,0254$ ,  $r=0,41$ ). Реактивные расстройства настроения также коррелируют со снижением качества жизни ( $p=0,0508$ ,  $r=0,34$ ), выявлена статистическая связь средней силы с конфликтными отношениями между супругами ( $p=0,0405$ ,  $r=0,42$ ). Выявлена статистическая связь средней силы ГТР с сужением круга общения ( $p=0,0096$ ,  $r=0,50$ ).

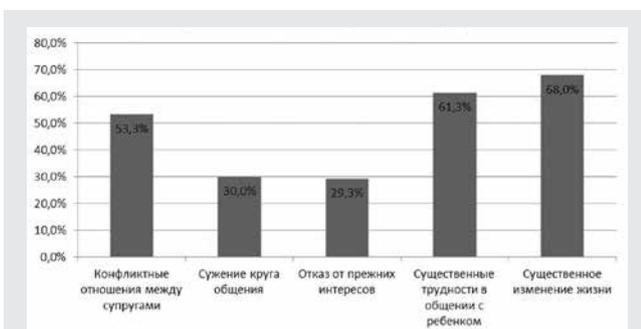
При анализе анамнестических данных и психического статуса участников исследования было выявлено, что изменение жизни родителей и невротические расстройства имели взаимное влияние друг на друга. В части случаев конфликтные отношения в семье, сужение круга общения и другие факторы провоцировали развитие невротических расстройств. С другой стороны, невротические расстройства и, как следствие, особенности поведения и реагирования на психотравмирующую ситуацию являлись фактором, способствующим изменению жизни.

Дополнительно в качестве факторов, способных оказывать влияние на развитие невротических расстройств, оценивалась склонность к созависимым моделям поведения.

Все участники исследования заполнили шкалу созависимости Уайнхолд. 9 (6%) участников, имеющих детей с аутизмом, набрали от 20 до 29 баллов, т. е. имели очень мало зависимых и/или высокую степень контрзависимых моделей, что не является статистически значимым в сравнении с группой контроля (5%,  $p=0,7779$ ). В 61 (40,7%) случае результат по шкале у участников в основной группе находился в диапазоне 30–39 баллов, что соответствует средней степени зависимых и/или контрзависимых моделей. Родители здоровых детей достоверно чаще демонстрировали такой показатель (56,7%,  $p=0,0354$ ). Остальные 80 (53,3%) родственников детей с РДА при тестировании набрали от 40 до 59 баллов, т. е. имели высокую степень зависимых моделей, различие с контрольной группой статистически значимы (36,7%,  $p=0,0297$ ). Анализ других возможных причин склонности к созависимым моделям поведения – наличие зависимостей у родственников или тяжело больных, требующих постоянного ухода – не выявил статистически значимых различий между группами.

При анализе взаимосвязей уровня созависимых моделей поведения и невротических расстройств выявлена корреляция средней силы между расстройством адаптации, депрессивной реакцией и общим баллом по шкале Уайнхолд ( $r=0,37$ ). Статистической связи с другими невротическими расстройствами не выявлено. При этом обнаружены корреляции уровня созависимых моделей с изменением жизни обследованных родителей.

Выявлена статистическая связь средней силы между общим баллом по шкале созависимости Уайнхолд и существенным снижением качества жизни ( $r=0,33$ ),



**РИС.**

**Факторы, предположительно провоцирующие и утяжеляющие течение невротических расстройств у родственников детей, больных РДА.**

конфликтными отношениями между супругами ( $r=0,30$ ), отказом от прежних интересов и увлечений ( $r=0,51$ ) и постоянными трудностями при взаимодействии с ребенком без облегчения с течением времени ( $r=0,29$ ). Также обнаружена корреляция общего балла с сужением и сменой круга общения ( $r=0,46$  и  $r=0,43$  соответственно).

При анализе статистической взаимосвязи перечисленных факторов со степенью выраженности созависимых моделей выявлены высокие отрицательные корреляции между показателем 20–29 баллов (очень мало зависимых моделей) и кардинальным изменением жизни ( $p=0,01613$ ,  $r=-1$ ), а также конфликтными отношениями между супругами ( $p=0,03138$ ,  $r=-1$ ). Обнаружена отрицательная статистическая связь средней силы между средней степенью зависимых моделей и постоянными трудностями во взаимодействии с ребенком ( $p=0,0358$ ,  $r=-0,48$ ), сужением круга общения ( $p=0,0002$ ,  $r=-0,63$ ) и отказом от прежних интересов ( $p=0,0004$ ,  $r=-0,61$ ). При этом имеется положительная корреляция средней силы высокой степени зависимых моделей и снижения качества жизни ( $p=0,0530$ ,  $r=0,35$ ), учащения конфликтов между супругами ( $p=0,0540$ ,  $r=0,37$ ), сужения круга общения ( $p=0,0001$ ,  $r=0,62$ ) и отказом от интересов и увлечений ( $p=0,00004$ ,  $r=0,65$ ). Учитывая, что факторы сужения круга общения, конфликтных отношений между супругами и существенного изменения жизни статистически связаны с развитием невротических расстройств в целом и, в частности, с расстройством адаптации, депрессивной реакции, корреляция данных факторов с высоким баллом по шкале Уайнхолд позволяет считать показатель созависимых моделей выше 40 баллов прогностически неблагоприятным в отношении развития невротических расстройств у родителей детей, больных ранним детским аутизмом.

Склонность к созависимым моделям поведения и другие проанализированные в ходе исследования факторы, являющиеся причиной возникновения или утяжеления

уже имеющихся невротических расстройств, позволяють предположить необходимость психотерапевтической работы с семьями страдающих аутизмом детей. В ходе исследования проведен курс образовательных лекций для родителей, страдающих РДА детей, включающий семь занятий, четыре из которых были посвящены причинам заболевания и его проявлениям, методам лечения и реабилитации, а также возможному прогнозу. Три занятия содержали информацию о психологических проблемах, возникающих в семьях, воспитывающих больного аутизмом ребенка, и психических расстройствах, развитие которых возможно у его родственников, а также о созависимых моделях поведения. В образовательную группу вошли 47 родителей детей с РДА. Обследование с помощью шкалы Гамильтона до и после цикла занятий демонстрирует уменьшение уровня тревоги у участников исследования (таблица 2).

Кроме того, 97,9% родителей, посещавших занятия, отметили, что получили новую информацию об аутизме, стали лучше понимать проявления заболевания. Все участники образовательного цикла впоследствии сообщали, что впервые получили систематизированные сведения о психологических трудностях, созависимых моделях поведения и психических расстройствах, возникающих в семьях детей с РДА. Сравнительный анализ субъективного восприятия трудностей, связанных с воспитанием больного аутизмом ребенка, до и после проведенных занятий, показал уменьшение количества участников, испытывающих значительные трудности в понимании проявления заболевания и взаимодействии с ребенком (таблица 3).

24 родителя из 47 (51,1%) вошедших в образовательную группу демонстрировали признаки различных психических расстройств на момент участия в исследовании. После цикла занятий 10 из них (41,7%) обратились за специализированной помощью с жалобами на свое психическое состояние.

**ТАБЛИЦА 2.**

*Сравнительный анализ уровня тревоги до и после образовательных лекций*

Балл по шкале Гамильтона	До курса лекций		После курса лекций		p
	абс. число	отн. число	абс. число	отн. число	
Менее 17 баллов – тревоги нет	20	42,60%	32	68,10%	<b>p=0,0129</b>
18–24 балла – средневыраженная тревога	16	38,30%	9	19,10%	<b>p=0,0396</b>
Более 25 баллов – тяжелая тревога	9	19,10%	6	12,80%	p=0,4042

**ТАБЛИЦА 3.**

*Сравнительный анализ субъективного восприятия родителями трудностей воспитания и лечения больного аутизмом ребенка до и после образовательной программы*

Показатель	До курса лекций		После курса лекций		p
	абс. число	отн. число	абс. число	отн. число	
Значительные трудности в понимании проявлений заболевания и во взаимодействии с ребенком	13	27,70%	5	10,60%	<b>p=0,0351</b>
Умеренные трудности в понимании проявлений заболевания и во взаимодействии с ребенком	20	42,60%	18	38,30%	p=0,6710
Практически нет трудностей в понимании проявлений заболевания и во взаимодействии с ребенком	14	29,80%	24	51,10%	<b>p=0,0354</b>

### Выводы

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Невротические расстройства у родственников детей, больных РДА, встречаются чаще, чем в группе сравнения. Статистически значимая разница обнаружена в частоте развития ГТР.
2. Факт диагностики аутизма, а также трудности воспитания и лечения больного ребенка нередко являются причиной развития расстройства адаптации, депрессивной реакции. Реактивные депрессии склонны к повторному возникновению.
3. Факторами, провоцирующими и утяжеляющими течение невротических расстройств, являются: конфликтные отношения между супругами, сужение круга общения и субъективное ощущение снижения качества жизни.
4. Родственники детей, больных РДА, более склонны к созависимым моделям поведения, чем родители здоровых детей. Высокая степень созависимых моделей является предрасполагающим фактором к снижению качества жизни родителей страдающих аутизмом детей, а следственно, к повышению риска развития невротических расстройств и/или усугублению тяжести их проявлений.
5. Образовательная программа для семей больных аутизмом детей, включающая занятия как о РДА, так и о психологических трудностях и психических расстройствах, возникающих у родственников больного ребенка, способствует уменьшению трудностей в понимании проявлений заболевания, снижению уровня тревоги у родителей, а также повышению их обращаемости за психиатрической и психологической помощью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Горячева Е.Е. Влияние психопатологических и социально-психологических особенностей на приверженность к терапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2018. 26 с.  
*Goryacheva E.E. Vliyaniye psikhopatologicheskikh i sotsial'no-psikhologicheskikh osobennostey na priverzhennost' k terapii u patsientov s zabol-evaniyami zheludочно-kishechnogo trakta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva. 2018. 26 s.*
2. Kovshaff H., Ward N.J., Degli E., Brown T., Remington B. System analysis of stress and positive perceptions in mothers and fathers of pre-school children with autism [Electronic source]. Mode of access: <http://eprints.soton.ac.uk/40188/>.
3. Nelson N.N. Helpfulness of parent support among parents of children with autism [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.deepdyve.com/lp/informa-healthcare/the-importanceofparent-to-parent-support-among-families-of-children-00PdTf9BfD/>.
4. Путинцева К.В. Психологическая характеристика особенностей семьи, воспитывающей аутичного ребенка, и характер трудностей, которые она испытывает // Современные проблемы и перспективы развития педагогики психологии: мат-лы VIII науч.-практ. конф. (Махачкала, 20 сент. 2015 г.). Махачкала: ООО «Апробация». С. 60-61.  
*Putintseva K.V. Psikhologicheskaya kharakteristika osobennostey sem'i, vospityvayushhej autichnogo rebenka, i kharakter trudnostey, kotorye ona ispytyvaet // Sovremennyye problemy i perspektivy razvitiya pedagogiki psikhologii: mat-ly VIII nauch.-prakt. konf. (Makhachkala, 20 sent. 2015 g.). Makhachkala: ООО «Apraba-tsiya». S. 60-61.*
5. Sim A., Cordier R., Vaz S., Netto J., Falkmer T. Factors associated with negative co-parenting experiences in families of a child with autism spectrum disorder. *Dev. Neurorehabil.* 2017. Vol. 20. № 2. P. 83-91.
6. Шабанова Е.В. Особенности системы детско-родительских и супружеских отношений в семьях, воспитывающих ребенка с расстройством аутистического спектра. *Вестник СПбГУ. Сер. 12.* 2013. № 3. С. 80-86.  
*Shabanova E.V. Osobennosti sistemy detsko-roditel'skikh i supruzheskikh otno-shenij v sem'yakh, vospityvayushhikh rebenka s rasstrojstvom autisticheskogo spektra. Vestnik SPbGU. Ser. 12. 2013. № 3. S. 80-86.*
7. Нестерова А.А., Ковалевская Н.А. Жизнеспособность и стратегии совладания матерей, воспитывающих детей с расстройствами аутистического спектра. *Вестник МГОУ. Сер. «Психологические науки».* 2015. № 3. С. 38-46.  
*Nesterova A.A., Kovalevskaya N.A. Zhiznesposobnost' i strategii sovladaniya ma-terej, vospityvayushhikh detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. Vestnik MGOU. Ser. «Psikhologicheskie nauki».* 2015. № 3. S. 38-46.
8. D.J. van Steijn, A.M. Oerlemans, M.A. van Aken, J.K. Buitelaar, N.N. Rommelse The reciprocal relationship of ASD, ADHD, depressive symptoms and stress in parents of children with ASD and/or ADHD. *J. Autism. Dev. Disord.* 2014. Vol. 44. № 5. P. 1064-1076.
9. Артемцева Н.Г. Феномен созависимости: психологический аспект: монография. М.: РИО МГУДТ. 2012. 222 с.  
*Artemtseva N.G. Fenomen sozavisimosti: psikhologicheskij aspekt: mono-grafiya. M.: RIO MGUDT. 2012. 222 s.*
10. Weinhold B.K., Weinhold L.B. Breaking free from the co-dependency. *Novato: New World Library.* 2008. 272 p.

## О РЕЗУЛЬТАТАХ СКРИНИНГ-АНКЕТИРОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Н. В. Семакина, М. В. Злоказова,

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

*Семакина Надежда Витальевна – e-mail: nvsemakina@yandex.ru*

Дата поступления  
17.07.2018

В исследовании представлены результаты скрининг-анкетирования пограничных психических расстройств у подростков при проведении психиатрических профилактических осмотров. **Цель:** оценка результатов скрининг-анкетирования пограничных психических расстройств у подростков при проведении психиатрических профилактических осмотров. **Материалы и методы.** Обследовано 137 учащихся 7–10-х классов общеобразовательных школ г. Кирова, средний возраст – 14,23±0,87 года. Для получения дополнительной информации в анкетировании принимали участие родители подростков и педагоги. Для реализации поставленной цели использовались: клинический метод; психодиагностическое анкетирование подростков, их родителей и педагогов с использованием авторских скрининг-анкет, направленных на выявление симптомов пограничных психических расстройств у подростков. **Результаты.** Исследование показало, что проведение скрининг-анкетирования при профилактических психиатрических осмотрах подростков повышает выявление донозологических проявлений пограничных психических расстройств (тревожности, агрессивности, депрессии, астении, невротических и психосоматических симптомов), что необходимо для проведения психопрофилактических и психокоррекционных мероприятий.

**Ключевые слова:** подростки, профилактический осмотр, скрининг-анкетирование, пограничные психические расстройства.

The study presents the results of screening questionnaires of borderline mental disorders in adolescents during psychiatric preventive examinations. **Purpose of the study** was to evaluate the results of screening questionnaires of borderline mental disorders in adolescents during psychiatric preventive examinations. **Materials and methods.** 137 pupils of 7–10 classes of General education schools of Kirov, average age – 14,23±0,87 years were surveyed. We used clinical method; psychodiagnostic questionnaires of adolescents, their parents and teachers using the author's screening questionnaires aimed at identifying symptoms of borderline mental disorders in adolescents. **Results.** The study showed that the screening survey in preventive psychiatric examinations of adolescents increases the detection of prenosological manifestations of borderline mental disorders (anxiety, aggressiveness, depression, asthenia, neurotic and psychosomatic symptoms), which is necessary for psychoprophylactic and psychocorrection activities.

**Key words:** adolescents, preventive examination, screening questionnaire, borderline mental disorders.

### Введение

Сохранение психического здоровья молодого поколения является приоритетной задачей здравоохранения России, на решение которой направлена организация профилактической помощи детям и подросткам (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н).

По данным, представленным главным детским психиатром России Е. В. Макушкиным (2016), за последние 20 лет в РФ отмечается рост заболеваемости психическими расстройствами в подростковом возрасте на 29,1%, в структуре которой большая доля приходится на непсихотические пограничные психические расстройства (72, 6%) [1]. Раннее выявление их донозологических признаков является важным направлением превенции развития психических расстройств (аффективные, невротические, личностные расстройства) с серьезными социальными последствиями (суициды, аддикции, асоциальное поведение), которые представляют угрозу национальной безопасности страны. На высоком уровне сохраняются подростковые суициды – 688 случаев в год (2015). Не снижается актуальность проблемы криминального поведения среди подростков, по статистике МВД России, четверть совершенных преступлений осуществляется несовершеннолетними или при их

участии (2017). Формирование аддиктивных форм поведения зачастую имеет высокую коморбидность с психическими расстройствами, в том числе пограничного (аффективные, личностные, невротические) спектра [2].

Однако именно ранняя диагностика донозологических проявлений пограничных психических расстройств является наиболее сложной задачей при проведении клинического психиатрического профилактического осмотра, что связано с ограниченным количеством отведенного на обследование времени, недостатком анамнестических сведений, формальностью проведения беседы, стремлением подростков скрыть имеющиеся проблемы и произвести благоприятное впечатление [3, 4].

С учетом вышесказанного, на наш взгляд, необходима разработка и внедрение в систему профилактических осмотров дополнительного скрининг-анкетирования, направленного на диагностику донозологических признаков пограничных психических расстройств (тревожность, агрессивность, депрессия, астения, невротические и психосоматические симптомы) [5–7]. С этой целью нами разработана скрининг-анкета и с ее помощью проведено исследование подростков, их родителей и педагогов,

направленное на выявление донозологических проявлений пограничных психических расстройств при проведении профилактических психиатрических осмотров для дальнейшей разработки психопрофилактических и психокоррекционных мероприятий [8].

**Цель исследования:** оценка результатов скрининг-анкетирования пограничных психических расстройств у подростков при проведении психиатрических профилактических осмотров.

#### Материалы и методы

Было обследовано 137 учащихся 7–10-х классов общеобразовательных школ г. Кирова, средний возраст – 14,23±0,87 года. В исследование включались подростки при наличии информированного согласия их родителей и добровольного согласия самого подростка. Для получения дополнительной информации в анкетировании принимали участие родители подростков и педагоги (классные руководители).

Для реализации поставленной цели использовались: клинический метод, включающий психиатрическое обследование подростков, анализ анамнеза из медицинской документации и сведений из родительских анкет; психодиагностическое анкетирование подростков, их родителей и педагогов с использованием авторских скрининг-анкет, направленных на выявление симптомов пограничных психических расстройств у подростков, составленных на основе шкал тревожности Ч. Д. Спилберге-ра, агрессивности А. Басса и А. Дарки, депрессии М. Ковач, опросника акцентуаций характера Г. Шмишека и социальной дезадаптированности Л. Стотта [4, 8]. Обработка результатов проводилась с использованием методов описательной статистики.

#### Результаты и их обсуждение

В процессе клинического обследования подростков при профилактическом осмотре были выявлены признаки депрессии (преобладание пониженного фона настроения, безразличия к учебному процессу и общению со сверстниками) – 4 чел. (2,9%); тревожного расстройства (тревога и лабильность эмоций на фоне нарушенных взаимоотношений со сверстниками, страх и избегание новых контактов) – 3 чел. (2,2%); астении (психическая утомляемость, эмоцио-

нальная лабильность, головные боли после волнения и умственных нагрузок на протяжении более 6 мес.) – 3 чел. (2,2%).

Соматические заболевания имели 29 чел. (21,2%), среди которых гастрит диагностирован у 10 чел. (34,48%), аллергический дерматит – у 8 чел. (27,6%), нарушения зрения – у 5 чел. (17,2%), бронхиальная астма – у 4 чел. (13,8%), эндокринные расстройства – у 2 чел. (6,9%).

Однако по результатам скрининг-анкетирования подростков отмечались признаки циклотимии (резкие беспричинные перепады грусти и радости в течение дня) – 93 чел. (67,9%); тревожности (школьная тревожность, страх возможных неприятностей и неудач) – 75 чел. (54,7%), агрессии (злость, обида, раздражение, вербальная и физическая агрессия в ответ на оскорбления и несправедливость, отказ от выполнения просьб и споры при несогласии с мнением взрослого, борьба за свои права) – 59 чел. (43,1%); депрессии (гипотимия, ангедония, негативная самооценка) – 51 чел. (37,2%), астении (быстрая утомляемость, цефалгии после нагрузок в школе, эмоциональная лабильность) – 51 чел. (37,2%).

При анкетировании родителей у подростков были выявлены проявления тревоги – 44 чел. (32,1%), астении – 31 чел. (22,6%), агрессии – 13 чел. (9,5%), депрессии – 11 чел. (8,0%). У 26 чел. (18,9%) отмечались признаки невротических расстройств, из которых патологическими были навязчивые действия – 18 чел. (69,2%), тики – 7 чел. (27,0%), заикание – 1 чел. (3,8%); психосоматические симптомы (головные боли и головокружения после эмоционального напряжения, диспепсические нарушения, не связанные с приемом пищи, приступы сердцебиения и потливости при волнении) – 40 чел. (29,2%).

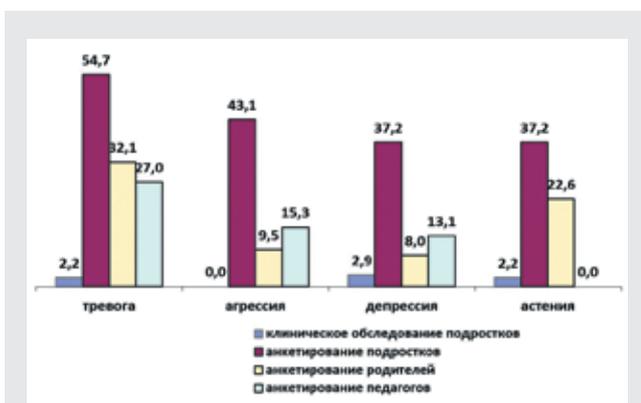
Педагогами было отмечено наличие у подростков тревоги (страх неодобрения педагогом или неприятия сверстниками) – 37 чел. (27,0%), депрессии (гипотимия, апатия) – 18 чел. (13,1%), агрессии (конфликтное поведение) – 21 чел. (15,3%).

Результаты оценки скрининг-анкетирования подростков при проведении психиатрического профилактического осмотра позволяет выявить донозологические проявления пограничных психических расстройств. Анкетирование родителей и педагогов дает возможность получить дополнительную информацию о психическом состоянии подростков, что необходимо для разработки и проведения психопрофилактических, психокоррекционных мероприятий (рис.).

Таким образом, скрининг-анкетирование при профилактических психиатрических осмотрах подростков повышает выявление донозологических проявлений пограничных психических расстройств (тревожности, агрессивности, депрессии, астении, невротических и психосоматических симптомов), что свидетельствует о необходимости проведения последующего, более углубленного психиатрического обследования подростков, с последующей разработкой психокоррекционных мероприятий.

#### Заключение

Для повышения эффективности выявления у подростков донозологических симптомов пограничных психических расстройств (тревожных, депрессивных, агрессивных астенических, психосоматических, невротических) начальных проявлений необходимо включить в психиатрические профилактические осмотры скрининг-анкетирование не только



#### РИС.

**Сравнительный анализ диагностики пограничных психических расстройств у подростков по результатам профилактического осмотра, скрининг-анкетирования подростков, их родителей и педагогов.**

подростков, но и их родителей, педагогов для получения наиболее полной информации о психическом здоровье несовершеннолетнего с дальнейшей разработкой психо-профилактических мероприятий и рекомендаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Макушкин Е.В. Тенденции развития детской психиатрии в контексте задач превентивной медицины. Психическое здоровье детей страны – будущее здоровья нации: сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии (Ярославль, 4-6 октября 2016 г.). М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.Б. Сербского» Минздрава России. 2016. С. 255-258.  
*Makushkin E.V. Tendencii razvitiya detskoj psixiatrii v kontekste zadach preventivnoj mediciziny: Psixicheskoe zdorov'e detej strany' – budushhee zdorov'e naczii: sbornik materialov Vserossijskoj konferenczii po detskoj psixiatrii i narkologii (Yaroslavl', 4-6 oktyabrya 2016 g.). M.: FGBU «FMICPN im. V.B. Serbskogo» Minzdrava Rossii. 2016. S. 255-258.*
2. Азимова Ю.Э. Тревожно-депрессивные нарушения при алкоголизме. Медицинский совет. 2014. № 10. С. 64-69.  
*Azimova YU.EH. Trevozhno-depressivny'e narusheniya pri alkoholizme. Medicinskij sovet. 2014. № 10. S. 64-69.*
3. Корнилова Т.В., Григоренко Е.Л., Смирнов С.Д. Подростки групп риска. СПб.: Питер. 2005. 336 с.  
*Kornilova T.V., Grigorenko E.L., Smirnov S.D. Podrostki grupp riska. SPb.: Piter. 2005. 336 s.*
4. Семакина Н.В., Злоказова М.В. Скрининг диагностика доклинических форм депрессий у старших школьников. Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16 февраля 2018г.). М.: ФГБНУ НЦПЗ. 2018. С. 173-175.

*Semakina N.V., Zlokazova M.V. Skringing diagnostika doklinicheskix form depressij u starshix shkol'nikov. Kliniko-biologicheskie, psixologicheskie i social'ny'e aspekty' psixicheskix rasstrojstv u detej i podrostkov: sbornik materialov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferenczii s mezhdunarodny'm uchastiem (Moskva, 16 fevralya 2018g.). M.: FGBNU NCPZ. 2018. S. 173-175.*

5. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Психопатологический диатез. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 2. С. 3-9.  
*Kocyubinskij A.P., SHEjmina N.S., Penchul N.A. Predvestniki psixicheskogo zabolevaniya. Psixopatologicheskij diatez. Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii. 2013. № 2. S. 3-9.*
6. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Психосоматический диатез. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 2. С. 11-16.  
*Kocyubinskij A.P., SHEjmina N.S., Penchul N.A. Predvestniki psixicheskogo zabolevaniya. Psixosomaticheskij diatez. Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii. 2013. № 2. S. 11-16.*
7. Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Предболезненные пограничные психические расстройства в подростковом и молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 10. С. 18-22.  
*Lebedev M.A., Palatov S.YU. Predboleznenny'e pogranichny'e psixicheskie rasstrojstva v podrostkovom i molodom vozraste. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2013. № 10. S. 18-22.*
8. Семакина Н.В., Злоказова М.В. О необходимости разработки скрининг-тестов для выявления донозологических форм психических и аддитивных расстройств у подростков. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2017. № 2 (17). С. 216-217.  
*Semakina N.V., Zlokazova M.V. O neobxodimosti razrabotki skringing-testov dlya vyjavleniya donozologicheskix form psixicheskix i additivnyx rasstrojstv u podrostkov. Voprosy' psixicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov. 2017. № 2 (17). S. 216-217.*

УДК: 616.89-053.2-082

Код специальности ВАК: 14.01.06

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

О. С. Белова, А. Г. Соловьев,

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

**Белова Ольга Сергеевна** – e-mail: belovaos@yandex.ru

Дата поступления  
16.08.2018

**Введение.** Внимание к проблеме детей с расстройствами аутистического спектра в Российской Федерации неуклонно растет. Раннее выявление дает возможность эффективного профессионального вмешательства, позволяет существенно минимизировать аутистические проявления в поведении ребенка. **Цель исследования:** систематизация региональных направлений работы по оказанию помощи детям с расстройствами аутистического спектра в Архангельской области. **Материалы и методы.** Анализ системы оказания помощи детям с расстройствами аутистического спектра в Архангельской области. **Результаты и обсуждение.** В настоящее время в стране только начинается разработка отечественной модели по оказанию комплексной медико-социальной и психолого-педагогической помощи детям с расстройством аутистического спектра. Авторами представлен анализ региональной системы оказания помощи детям с расстройством аутистического спектра. **Выводы.** Медицинские профилактические осмотры врачей-педиатров, детских неврологов, детских психиатров играют важную роль в раннем выявлении расстройств аутистического спектра. Своевременная оценка нервно-психического развития ребенка, внимательное отношение врача к нарушениям в развитии и поведении ребенка, настороженность и информированность всех специалистов служат своевременной диагностике и началу ранней помощи детям и их семьям. Особенно актуальной для северного региона является задача повышения информированности и качественного обучения специалистов, участвующих в оказании помощи детям с расстройствами аутистического спектра. Необходимо расширение и дальнейшее региональное развитие службы по оказанию ранней помощи детям. Семьям, воспитывающим детей с расстройствами аутистического спектра, необходима комплексная системная и мультидисциплинарная помощь и поддержка на психолого-педагогическом, медицинском, социально-нравственном и духовном уровнях.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, дети, комплексная помощь, обучение.

**Introduction.** Attention to the problem of children with autism spectrum disorders in the Russian Federation is steadily growing. Early detection enables effective professional intervention, can significantly minimize autistic manifestations in the child behavior. **Purpose of the study:** systematization of regional areas of work to assist children with autism spectrum disorders in the Arkhangelsk region. **Materials and methods.** Analysis of the system of assistance to children with autism spectrum disorders in the Arkhangelsk region. **Results and discussion.** Currently, the country is just beginning to develop a domestic model for the provision of comprehensive medical, social, psychological and pedagogical assistance to children with autism spectrum disorders. The authors present an analysis of the regional system of assistance to children with autism spectrum disorders. **Conclusions.** Preventive medical examinations of pediatricians, pediatric neurologists, child psychiatrists play an important role in the early detection of autism spectrum disorders. Timely assessment of the child's neuropsychiatric development, the doctor's attention to developmental disorders, alertness and awareness of all specialists is obligatory for early diagnosing and care for children and their families. Particularly relevant for the Northern region is the task of raising awareness and quality training of professionals involved in helping children with autism spectrum disorders. It is necessary to expand further regional development service providing early help to children. Families raising children with autism spectrum disorders require comprehensive systemic and multidisciplinary care and support at the psychological, pedagogical, medical, social, moral and spiritual levels.

**Key words:** autism spectrum disorders, children, comprehensive care, education.

## Введение

Оказание помощи детям с расстройствами аутистического спектра (РАС) становится все более актуальным ввиду его возрастающей распространенности [1].

РАС – комплексное нарушение развития, которое характеризуется не только ограниченностью интересов и стереотипными повторяющимися действиями, но и нарушением социального взаимодействия и коммуникации. Из-за высокой распространенности, разнообразия клинической картины, а также существенного процента тяжелых и осложненных форм РАС является актуальной междисциплинарной проблемой, и раннее выявление детей с РАС невозможно без координации работы педиатров, детских неврологов, семейных врачей при ведущей роли детских врачей-психиатров. Несвоевременная диагностика утяжеляет течение РАС и увеличивает риск формирования коморбидных расстройств. В дальнейшем сопровождение ребенка требует серьезных материальных, медицинских и социальных ресурсов, как семьи, так и государства.

В последнее десятилетие в России разрабатывается система ранней психологической диагностики, коррекции и оказания помощи лицам с отклонениями в развитии [2]. В Концепции развития ранней помощи в Российской Федерации [3] конкретизируется система мер для оказания помощи семьям с детьми в возрасте от 0 до 3 лет, у которых имеются отставания в физическом или умственном развитии, нарушения здоровья, с высокой вероятностью приводящие к задержке развития.

До настоящего времени в нашей стране отсутствует институт ранней диагностики и раннего вмешательства применительно к детям с РАС, диагноз «детский аутизм» до возраста 3 лет не ставится. Между тем выявление группы риска в первые 18–24 месяца жизни – обычная практика в большинстве зарубежных стран. Раннее вмешательство на порядок повышает эффективность коррекционной работы с детьми с отклонениями в развитии [4]. Раннее выявление РАС дает возможность эффективного профессионального вмешательства, что позволит существенно минимизировать аутистические проявления в поведении [5]. Установлено, что около 20% детей с РАС, терапия которых была начата в возрасте 2–3 лет, в школьном возрасте могут заниматься по программе общеобразовательной школы, 60% –

коррекционной школы [6]. От 10 до 20% детей, имеющих РАС, могут во взрослом возрасте вести относительно самостоятельную жизнь [7]. Первостепенное значение в повышении эффективности реабилитационной помощи детям с РАС имеет учет регионального опыта, отражающий этапное развитие междисциплинарного и межведомственного взаимодействия специалистов.

**Целью исследования** явилась систематизация региональных направлений работы по оказанию помощи детям с РАС в Архангельской области.

## Материалы и методы

Анализ системы оказания помощи детям с РАС в Архангельской области.

## Результаты и их обсуждение

В Архангельской области активно происходит становление системы комплексной помощи детям с РАС. С 2016 г. утверждена региональная программа по оказанию комплексной медико-социальной и психолого-педагогической помощи детям с РАС [8]. Важную роль играют учреждения здравоохранения, основными задачами которых являются раннее выявление и своевременная диагностика расстройств, лечебные мероприятия и медицинская реабилитация, динамическое наблюдение и оценка эффективности проводимой работы. В настоящее время врачи общей практики, педиатры и неврологи редко принимают участие в раннем выявлении заболевания по причине недостаточности знаний о начальных симптомах РАС, хотя именно эти специалисты должны первоначально заметить отклонения в развитии ребенка, в связи с тем, что жалобы большинства родителей достаточно точно соответствуют диагностическим критериям.

Диагностика РАС – профессиональная компетенция врача-психиатра, который может официально поставить диагноз ребенку в возрасте трех лет. С целью ранней диагностики расстройств, согласно Приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», с начала 2018 г. все дети впервые осматриваются детским психиатром психоневрологического диспансера в возрасте двух лет. Первичную медицинскую помощь детям с РАС оказывают детские психиатры Архангельского психоневрологического диспансера и Архангельской

клинической психиатрической больницы. С 2015 г. на базе Архангельского психоневрологического диспансера организован специализированный прием детского психиатра в кабинете для детей с РАС.

Для комплексного психолого-педагогического и коррекционного сопровождения семей, воспитывающих детей с РАС, в 2017 г. в г. Архангельске начал работу коррекционный Центр «Азимут», специалисты которого активно взаимодействуют с представителями учреждений здравоохранения, координируют деятельность основных учреждений Архангельской области, оказывающих помощь детям с РАС, объединяют усилия общественных организаций и социальную активность родительских сообществ. Привлечение к консультативной работе детского психиатра, педагога, клинического психолога существенно облегчает для родителей понимание ситуации, способствует их сотрудничеству со специалистами.

Основная роль в раннем выявлении РАС традиционно отводится врачам-педиатрам, однако РАС часто возникает на фоне отягощенного перинатального анамнеза, резидуально-органического поражения головного мозга либо сочетается с неврологической симптоматикой вследствие нарушения развития головного мозга и нервной системы в целом. Поэтому важная роль в раннем выявлении и начале своевременной реабилитации детей с РАС также принадлежит детским неврологам. Важная задача детского невролога на амбулаторном приеме – своевременно распознать симптомы РАС, оценить нервно-психическое развитие ребенка, запланировать и проанализировать результаты инструментального обследования (нейросонография, по показаниям электроэнцефалография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), при необходимости назначить симптоматическую медикаментозную коррекцию. Первые признаки РАС немногочисленны и они неспецифичны, но их можно увидеть уже с возраста трех месяцев.

Врачам первичного звена здравоохранения важно мотивировать родителей обращаться за помощью к детскому психиатру, как можно раньше направить ребенка в центр раннего вмешательства для комплексного оказания ранней помощи специалистами: клиническим психологом, педагогом, логопедом, дефектологом и др. Родители часто недооценивают важность оказания ранней помощи, неадекватно воспринимают навыки и умения своего ребенка, оправдывают и находят объяснения необычному и дезадаптивному поведению (время сна, научился отличать своих от чужих, голоден и др.). Часть родителей категорически против направления к психиатру, могут потерять доверие к специалисту и уйти в поисках другого «хорошего врача». Все мероприятия врач опосредует отношениями с родителями и ориентируется на семейно-центрированные виды помощи.

Оптимальная форма работы с детьми с РАС в регионе – командная. Комплексная помощь детям с РАС традиционно включает в себя применение методик специального обучения и воспитания, психотерапию с ребенком, семейную психотерапию, психофармакотерапию. Объективные трудности, с которыми сталкиваются врачи, следующие: не раскрыты причины РАС, меняется терминология и существующие классификации, продолжается поиск эффективных

лекарственных препаратов. Одной из сложных задач является повышение мотивации родителей к активному сотрудничеству со специалистами. Роль любого специалиста – в положительной эмоциональной поддержке ребенка, расширении знаний об окружающем мире, освоении правил поведения в обществе, приобретении и умении применять практические навыки, формировании у окружающих позитивного отношения к ребенку [9].

Региональный опыт практической психологической работы с семьями, воспитывающими детей с нарушениями в развитии, а также с РАС, построен на естественных для человека нравственных ценностях. Активное сотрудничество Северного государственного медицинского университета (СГМУ) с Центром «Азимут» дает возможность дополнить комплексную помощь семьям, воспитывающим детей с РАС, программой, направленной на духовное и нравственное воспитание и обучение родителей особого ребенка. Разработанные рекомендации прошли апробацию и, по отзывам родителей, являются эффективными для психологической и нравственно-духовной поддержки семей [10, 11].

Вместе с тем, в Архангельской области оказание помощи детям с РАС все еще сопряжено с рядом трудностей: требуется улучшение межведомственного взаимодействия при оказании помощи детям с РАС, существенен недостаток компетентных специалистов в области оказания помощи детям с РАС, ограничено применение современного диагностического инструментария, а также медицинских, образовательных и реабилитационных технологий, отсутствие информационного поля, обеспечивающего раннее выявление и своевременность оказания помощи ребенку с РАС и его семье.

Сохраняющийся дефицит детских психиатров компенсируется взрослыми психиатрами, которые оказывают амбулаторную помощь детскому населению, нередко не имея достаточных знаний и навыков в области детской психиатрии. В связи с этим остро стоят вопросы внедрения новых форм обучения и формирования программ специализации и повышения квалификации специалистов, участвующих в оказании помощи детям с РАС, что обусловило необходимость углубленной подготовки кадров по вопросам оказания помощи детям с РАС в регионе.

Сотрудниками кафедры психиатрии и клинической психологии СГМУ предложен комплекс обучающих программ, направленный на совершенствование имеющихся и получение новых компетенций, необходимых для успешной профессиональной деятельности специалистов, оказывающих помощь детям с РАС. Обучение проходят все специалисты на всех уровнях обучения в вузе: студенты педиатрического, лечебного и стоматологического факультетов, факультета клинической психологии, социальной работы и адаптивной физической культуры, факультета сестринского образования, клинические ординаторы, врачи-слушатели курсов повышения квалификации по специальностям «Психиатрия» и «Детская психиатрия», магистранты по программе «Психология здоровья».

Для обучения специалистов на базе СГМУ разработаны и реализуются следующие тематические модули: «Выявление, диагностика и ранняя помощь детям с РАС», «Психокоррекция детей с РАС», «Особенности оказания стомато-

логической помощи детям с РАС». В целом программа обучения специалистов в вузе оказанию помощи детям с РАС и их семьям состоит из нескольких важнейших элементов: раннее выявление детей группы риска РАС и внедрение в практику эффективных диагностических методов; повышение эффективности медицинского и психологического сопровождения детей с РАС; принципы коррекционной работы с детьми с РАС; социальная поддержка семей, воспитывающих ребенка с РАС. Важной составляющей образовательной программы является обучение всех специалистов навыкам взаимодействия с родителями ребенка.

Актуальным аспектом обучения также являются вопросы раннего выявления, диагностики, организации ранней помощи детям с РАС и их семьям и предоставление им профессиональных консультаций до официального диагноза. Получив раннюю поддержку, дети не будут нуждаться в специальной помощи и смогут легче адаптироваться в обществе. Обмен опытом и компетентное обсуждение актуальных вопросов всеми заинтересованными специалистами позволяют дополнить профессиональные знания, объединить усилия в оказании помощи детям, а также способствуют дальнейшему развитию и совершенствованию системы охраны психического здоровья детей в регионе.

#### Выводы

**1.** Медицинские профилактические осмотры врачей-педиатров, детских неврологов, детских психиатров играют важную роль в раннем выявлении РАС. Своевременная оценка нервно-психического развития ребенка, внимательное отношение врача к нарушениям в развитии и поведении ребенка, настороженность и информированность всех специалистов служат своевременной диагностике РАС и началу ранней помощи детям и их семьям.

**2.** Особенно актуальной для северного региона является задача повышения информированности и качественного обучения специалистов, участвующих в оказании помощи детям с РАС.

**3.** Необходимо расширение и дальнейшее региональное развитие службы по оказанию ранней помощи детям с РАС.

**4.** Учитывая специфические потребности каждого ребенка с РАС, семьям, воспитывающим таких детей, необходимы комплексная системная и мультидисциплинарная помощь и поддержка на психолого-педагогическом, медицинском, социально-нравственном и духовном уровнях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Szalavitz M., What Genius and Autism Have in Common. TIME Health. 2012 [Электронный ресурс] - Режим доступа: URL: <http://healthland.time.com/2012/07/10/what-child-prodigies-and-autistic-people-have-in-common/> (Дата обращения: 03.08.2018).

2. Сидоров П.И., Бочарова Е.А., Соловьев А.Г. Проблемный ребенок: психосоциальная адаптация и качество жизни: монография. Архангельск: Издат. центр СГМУ, 2005. 216 с.

Sidorov P.I., Bocharova E.A., Solov'ev A.G. *Problemyj rebenok: psikhosotsial'naya adaptatsiya i kachestvo zhizni: monografiya.* Arkhangel'sk: Izdat. tsentr SGMU, 2005. 216 s

3. Распоряжение Правительства РФ от 31.08.2016 № 1839-р «Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 г.» URL: <http://www.consultant.ru> (Дата обращения: 03.08.2018).

Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 31.08.2016 № 1839-r «Kontseptsiya razvitiya rannej pomoshhi v Rossijskoj Federatsii na period do 2020 g.» URL: <http://www.consultant.ru> (Data obrashheniya: 03.08.2018).

4. Бочарова Е.А., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Медико-социальные факторы риска в формировании отклонений в психическом и речевом развитии в детском возрасте. Материнство и детство. 2002. № 4. С. 39-42.

Bocharova E.A., Sidorov P.I., Solov'ev A.G. *Mediko-sotsial'nye faktory riska v formirovanii otklonenij v psikhicheskom i rechevom razvitii v detskom vozraste. Materinstvo i detstvo.* 2002. № 4. S. 39-42.

5. Хаустов А.В. Направления деятельности Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра. Аутизм и нарушения развития. 2016. № 4. С. 14-18.

Khaustov A.V. *Napravleniya deyatel'nosti Federal'nogo resursnogo tsentra po organizatsii kompleksnogo soprovozhdeniya detej s rasstrojstvami avtisticheskogo spektra. Autizm i narusheniya razvitiya.* 2016. № 4. S. 14-18.

6. Альбицкая Ж.В. Ранний детский аутизм – проблемы и трудности первичной диагностики при междисциплинарном взаимодействии. Медицинский альманах. 2016. № 2. С. 108-111.

Al'bitskaya Zh.V. *Rannij detskij avtizm – problem i trudnosti pervichnoj diagnostiki pri mezhdistsiplinarnom vzaimodejstvii. Meditsinskij al'manakh.* 2016. № 2. S. 108-111.

7. Howlin P., Magiati I., Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. Am J IntellectDevDisabil. 2009;1: 114

8. Постановление Правительства Архангельской области от 20.12.2016 г. № 532-пп «Об утверждении региональной программы Архангельской области по оказанию комплексной медико-социальной и психолого-педагогической помощи детям с расстройствами аутистического спектра, проживающим в Архангельской области».

Postanovlenie Pravitel'stva Arkhangel'skoj oblasti ot 20.12.2016 g. № 532-pp «Ob utverzhdenii regional'noj programmy Arkhangel'skoj oblasti po okazaniyu kompleksnoj mediko-sotsial'noj i psikhologo-pedagogicheskoj pomoshhi detyam s rasstrojstvami avtisticheskogo spektra, prozhivayushhim v Arkhangel'skoj oblasti».

9. Бочарова Е.А., Ипатова О.Н. Комплексная помощь ребенку с аутистическим расстройством. VI Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель: сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф. с межд. уч. Архангельск, 2016. С. 45-47.

Bocharova E.A., Ipatova O.N. *Kompleksnaya pomoshh' rebenku s avtisticheskim rasstrojstvom. VI Aprel'skie chteniya pamyati professor M.V. Pikkel': sb. nauch. tr. mezhtregion. nauch.-prakt. konf. s mezhd. uch. Arkhangel'sk,* 2016. S. 45-47.

10. Коваленко Н.П., Щукина Е.Г. Ресурсы и проблемы материнства. Издат. центр СГМУ, Архангельск, 2012. 145 с.

Kovalenko N.P., Shukina E.G. *Resursy i problem materinstva. Izdat. tsentr SGMU, Arkhangel'sk,* 2012. 145 s.

11. Щукина Е.Г. Особенности психологического сопровождения современных матерей: монография. Архангельск: изд-во СГМУ, 2009. 196 с.

Shukina E.G. *Osobennosti psikhologicheskogo soprovozhdeniya sovremennykh materej: monografiya. Arkhangel'sk: izd-vo SGMU,* 2009. 196 s.



## ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ, УПОТРЕБЛЯВШИХ АЛКОГОЛЬ

Ю. Е. Катерная, Е. А. Смиренский,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Катерная Юлия Евгеньевна – e-mail: katernaya.yulia@gmail.com*

Дата поступления  
14.08.2018

**Введение.** Проведенные ранее исследования показали высокую частоту употребления алкогольных напитков школьниками, их негативное влияние на психическое и соматическое здоровье подростков. **Целью исследования** являлось изучение влияния частоты, времени начала и условий употребления алкоголя на психическое здоровье подростков. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 1137 подростков в возрасте 10–18 лет, никогда ранее не обращавшихся за психиатрической и/или наркологической помощью. Методом исследования было анонимное обследование врачом-психиатром. **Результаты и обсуждение.** Проведенное исследование показало, что более 50% подростков в возрасте от 10 до 18 лет принимали алкоголь. Редко принимали алкогольные напитки 78,6% из них, часто – 18,2%. Большая часть школьников впервые употребляла алкогольные напитки в возрасте 13 лет и младше. Основными факторами, способствовавшими приему алкоголя, являлись физическое и сексуальное насилие, трудности в общении с семьей и сверстниками. Школьники, часто употреблявшие алкогольные напитки, достоверно чаще, чем их сверстники, страдали от психических расстройств, в первую очередь, от депрессивных и тревожных. При наличии непсихотических психических нарушений основной целью частого приема алкоголя являлись снятие чувства внутреннего напряжения и улучшение эмоционального состояния. **Выводы.** Среди подростков, часто употребляющих алкогольные напитки, имеет место значительный рост как социальных проблем (трудности в общении с подростками и семьей), так и психических нарушений (аффективных, тревожных расстройств).

**Ключевые слова:** подростки, психические нарушения, алкогольная зависимость, причины употребления алкоголя, цели употребления алкоголя.

**Introduction.** Earlier studies have shown a high frequency of alcohol consumption by schoolchildren, its negative impact on the mental and somatic health of adolescents. **Purpose of the study** was to study the impact of the frequency, start time and conditions of alcohol consumption on the mental health of adolescents. **Materials and methods.** 1137 adolescents, who never were earlier not asking for the mental health and/or narcological services, have participated in a research. The method of the study was an anonymous examination by a psychiatrist. **Results and discussions.** The study showed that more than 50% of adolescents aged 10 to 18 years took alcohol. 78.6% of them rarely took alcoholic beverages, often – 18.2%. Most of the students for the first time consumed alcoholic beverages at the age of 13 years and younger. The main factors contributing to alcohol intake were physical and sexual violence, difficulties in communicating with family and peers. Schoolchildren who often drank alcoholic beverages, significantly more often than their peers, suffered from mental disorders, primarily from depressive and anxiety. In the presence of non-psychotic mental disorders, the main purpose of frequent alcohol intake was to relieve feelings of inner tension and improve emotional state. **Conclusions.** The significant increase in both social problems (difficulties in communicating with adolescents and the family) and mental disorders (affective, anxiety disorders) occurs among adolescents who often drink alcohol.

**Key words:** adolescents, mental disorders, mental disorders, alcohol addiction, causes of alcohol consumption, the purpose of alcohol consumption.

### Введение

Результаты современных российских и зарубежных исследований показывают, что употребление алкогольных напитков оказывает негативное влияние на соматическое и психическое здоровье подростков. Авторами подчеркивается, что отрицательное влияние имеет место как при диагностированной алкогольной зависимости, так и при эпизодическом употреблении спиртных напитков в подростковом возрасте [1–5].

Прием алкоголя указывается как фактор, способствующий развитию и утяжелению ряда соматических заболеваний, таких как патология желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь и другие [3, 5].

Подростки, употребляющие алкогольные напитки, достоверно чаще, чем их сверстники, пробуют наркотические препараты [6]. Алкоголизация является одним из факторов, затрудняющих корректную диагностику и те-

рапию как психической, так и наркологической патологии [1, 2, 7].

В психологических и социологических исследованиях подчеркивается, что подростки, принимающие алкоголь, имеют меньшее количество социальных связей, менее заинтересованы в образовании и получении профессии, отмечают трудности в общении со сверстниками и членами семьи [8–10]. В то же время указывается, что неблагоприятная обстановка в семье (алкогольная и/или наркотическая зависимость родителей или других членов семьи, конфликтные или формальные отношения) и школе (трудности в общении со сверстниками) является одним из факторов риска развития алкогольной зависимости среди школьников [8, 9, 11, 12].

Большое значение также имеют культуральные особенности среды, в которой воспитывается подросток. К ним

относят отношение к алкоголю, возраст, в котором разрешено употребление спиртных напитков, условия и ситуации, его допускающие [11, 13].

Важной частью эффективной профилактики алкогольной зависимости среди школьников является изучение мотивов, целей и обстоятельств употребления алкогольных напитков. Среди основных причин указываются получение удовольствия, повышение настроения, а также достижение необходимого социального положения и влияния среди сверстников [4, 10].

Несмотря на многочисленные исследования влияния алкогольной зависимости на соматическое здоровье школьников, недостаточно изучены причины и цели употребления алкоголя подростками и его взаимосвязь с особенностями психического здоровья.

Перечисленные выше данные свидетельствуют об актуальности изучения проблемы приема алкоголя среди подростков.

**Целью исследования** являлось изучение влияния частоты, времени начала и условий употребления алкоголя на психическое здоровье подростков.

#### Материалы и методы

Участниками являлись 1137 подростков в возрасте от 10 до 18 лет, обучавшихся в 7–11-х классах средних образовательных учреждений города Нижнего Новгорода и Нижегородской области, никогда ранее не обращавшихся за психиатрической и/или наркологической помощью.

Значительная часть респондентов на момент обследования не достигла возраста 18 лет, поэтому их родителями заполнялось письменное добровольное информированное согласие.

Вопрос анонимности при изучении проблемы употребления алкогольных напитков представлялся одним из наиболее важных. Школьники в значительной степени скрывали факт употребления алкоголя от родителей, других членов семьи, школьной администрации и, зачастую, даже сверстников, опасаясь негативной реакции, возможных санкций или потери социального статуса. Поэтому метод анонимного анкетирования являлся наиболее подходящим, так как респондентам была дана возможность откровенно отвечать на поставленные вопросы, не опасаясь последствий.

Участники исследования обучались в учебных заведениях различного профиля. Наибольшее число школьников посещали средние общеобразовательные школы ( $n=652$ , 57,3%). Значительно меньшая часть – учебные заведения с углубленным изучением предметов гуманитарного ( $n=216$ , 18,7%) или физико-математического ( $n=196$ , 17,2%) профиля. Наименьшее количество опрошенных подростков проходили обучение в специализированных учебных центрах ( $n=73$ , 6,4%), чаще всего подобные школы посещали те учащиеся, которые имели определенные социальные проблемы (конфликтные отношения в семье, проблемы с законом, алкогольная или наркотическая зависимость).

Для проведения анкетирования использовались базисная карта для клинико-эпидемиологических этно-культуральных исследований, содержащая демографические и социальные данные о респонденте, перечень психопатологических симптомов, объединенных в синдромы со-

гласно критериям МКБ-10 и DSM-IV, а также шкала RFL-40 «Шкала причин для жизни».

Все анкеты заполнялись респондентами самостоятельно в присутствии исследователя (врача-психиатра).

**Обработка данных.** Пакет статистических программ для социальных наук IBM SPSS Statistics 20 был использован для статистической обработки данных, включая методы оценки достоверности результатов и расчета корреляционных связей.

#### Результаты исследования

Среди подростков, принявших участие в исследовании, преобладали лица в возрасте старше 15 лет (63,1%). Юноши составили 47,7% респондентов, девушки – 52,3%.

В исследовании были приняты следующие критерии употребления алкоголя: «редко, по праздникам» – реже чем 1 раз в две недели, «часто» – 1 раза за 2 недели и чаще.

На факт употребления алкоголя указали 51,6% респондентов ( $n=587$ ), принявших участие в исследовании. Среди них количество лиц мужского и женского пола отличалось незначительно (юноши – 51,2%, девушки – 48,8%). Редко принимали алкогольные напитки 78,6% ( $n=461$ ) подростков, часто – 18,2% ( $n=107$ ), оставшиеся ( $n=19$ , 3,2%) не сообщили о частоте приема.

Среди подростков, употреблявших алкоголь часто, преобладали лица мужского пола (57,4%).

Возрастное распределение лиц, принимавших алкогольные напитки, представлено на рис. 1. Реже всего на факт употребления алкоголя указывали учащиеся учебных заведений с углубленным изучением предметов гуманитарного профиля, несколько чаще – школьники, углубленно осваивающие дисциплины физико-математического круга. Подростки, посещавшие общеобразовательные учебные заведения, употребляли алкогольные напитки в 40–55% случаев. Наиболее часто на прием алкоголя указывали учащиеся специализированных учебных центров (дезадаптированные подростки).

Значительная часть подростков, вне зависимости от частоты употребления алкогольных напитков, начинала выпивать в возрасте 13 лет и младше (рис. 2). В возрасте старше 15 лет впервые алкоголь пробовали не более 25% школьников.

В дальнейшем было проведено изучение обстоятельств и заявленных целей приема алкоголя. Было проведено сравнение двух групп школьников: 1) указавших на частое употребление алкоголя; 2) указавших на редкое употребление алкоголя.

Школьники, выпивавшие редко, «по праздникам», чаще всего указывали в качестве цели «получение удовольствия» или «стать своим в компании». Они принимали алкоголь в компании сверстников (37,1%) или в семье (27,4%), значительно реже – в одиночестве (3,0%). Число подростков, хотя бы однократно принимавших наркотические препараты, было более чем в 2 раза выше среди лиц, редко употреблявших алкоголь (42,3%), чем среди их сверстников, не принимавших спиртные напитки (15,3%).

Лица, выпивавшие часто, использовали алкоголь для снятия напряжения и для включения в социальную группу («стать своим в компании») в компании сверстников и взрослых (не в семье) (57,9%) или в одиночестве (18,7%).

Респонденты, часто употреблявшие спиртные напитки, хотя бы раз пробовали наркотики в 84,1% случаев. Среди подростков, принимавших алкоголь часто с целью получения удовольствия, 45% принимали наркотические препараты. Среди указавших в качестве цели употребления алкоголя снятие напряжения – 12,5%, «стать своим в компании» – 17,5%.

При изучении социальных особенностей подростков, принявших участие в исследовании, обнаружено, что не было значимых статистически достоверных различий между школьниками, эпизодически употреблявшими алкоголь и отрицавшими сам факт приема алкогольных напитков. Вследствие этого дальнейшее сравнение производилось между подростками, указавшими на частый прием алкоголя, и остальными школьниками, обозначенными как общая выборка.

Подростки из общей выборки имели очень широкий круг общения, включавший одноклассников, членов кружков и секций, а также подростков более старшего возраста ( $p < 0,05$ ). Они, в большинстве случаев (64,0%), указывали на доброжелательные отношения в семье, отсутствие социальных проблем (таких, как насилие, финансовые трудности, алкоголизм и прочее), господствовавшие стратегии воспитания, направленные на самостоятельность и партнерство.

Респонденты из общей выборки в большинстве случаев (более 60%) в качестве доминирующей ценности указывали семью и брак, образование (40,4%), получение профессии (34,0%) и общественное признание (30,7%). В большинстве случаев (от 57,7 до 81,9% в зависимости от вида учебного заведения) они собирались получить высшее образование, реже – среднеспециальное (13,0– 26,7%).

Школьники, принимавшие алкогольные напитки часто, имели менее благоприятные социальные условия в сравнении со сверстниками. Они отмечали формальные отношения с родителями (более 50%), гиперопеку (более чем в 60% случаев) и подчинение старшим (более 65%).

Респонденты, принимавшие часто алкогольные напитки, значительно реже общались с подростками своего возраста как в школе, так и вне ее. В то же время они предпочитали для общения взрослых и детей более младшего возраста. Около 35% подростков, часто употреблявших

алкоголь, ограничивались исключительно общением в сети (социальные сети, форумы и прочее), при этом основной целью приема алкогольных напитков являлось снятие напряжения (более 50%), реже – получение удовольствия (около 30%). В то же время они имели конфликтные отношения с одноклассниками более чем в 70% случаев и в 5 раза чаще, чем их сверстники, вообще не имели общения с ними ( $p < 0,01$ ).

Для респондентов, употреблявших алкогольные напитки часто, на первом месте были образование и профессия (64,2%), затем – материальное благополучие (58,9%), они вообще не указывали в качестве доминирующей ценности семью и брак ( $p < 0,05$ ).

Школьники, часто принимавшие алкогольные напитки, в большинстве своем (более чем в 50%) планировали получать среднеспециальное образование, высшее образование – только в 3,0% случаев. Значительная часть этой группы (21,2%) вообще не хотела продолжать образование или начинать трудовую деятельность после окончания школы.

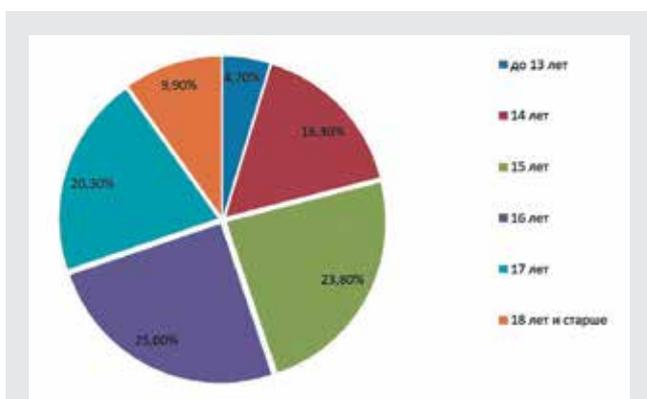
Среди подростков, часто употреблявших алкоголь, 44,2% подвергались физическому насилию, 4,7% – сексуальному. Среди их сверстников данные показатели составили 20,9% и 1,7% соответственно. Среди лиц, подвергавшихся физическому и особенно сексуальному насилию, преобладающей целью частого приема алкоголя являлось снятие напряжения.

При изучении психического состояния респондентов было выявлено отсутствие статистически достоверных различий в частоте и структуре психических расстройств между подростками, отрицавшими употребление алкоголя, и эпизодически его принимавшими.

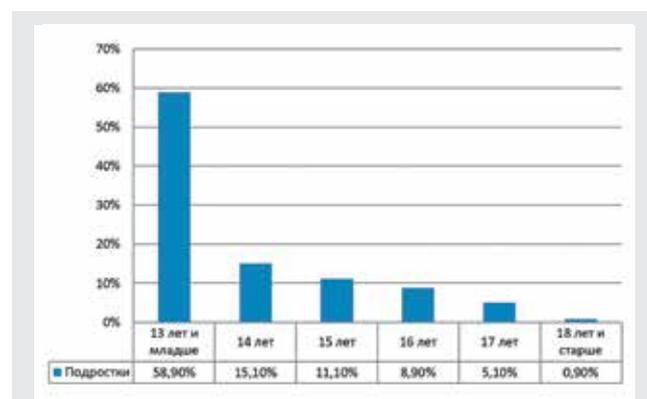
Школьники, часто употреблявшие алкогольные напитки, чаще, чем их сверстники, страдали от депрессивных и тревожных психических нарушений.

Имела место корреляция между приемом алкоголя и аффективными расстройствами: при редком приеме средней степени ( $r = 0,3898$ ,  $p < 0,01$ ), выраженная – при частом употреблении алкоголя ( $r = 0,7002$ ,  $p < 0,001$ ).

Депрессию, соответствующую критериям МКБ-10, имели 24,4% подростков, часто употреблявших алкогольные напитки. Среди лиц, не принимавших алкоголь, данный показатель составил 9,9%. Чаще всего респонденты, часто употреблявшие алкогольные напитки, имели легкую



**РИС. 1.**  
Возрастное распределение лиц, употребляющих алкоголь.



**РИС. 2.**  
Возраст первого употребления алкогольных напитков.

депрессию – 12%, 6,5% – умеренную, 5,9% – тяжелую. Среди школьников, имевших депрессивное расстройство, 42,4% указали, что одобряют суицид как способ выхода из трудноразрешимой ситуации. Подростки этой группы чаще всего (77,5%) принимали алкоголь с целью снятия напряжения, преимущественно в одиночестве (62%).

Среди школьников, принимавших алкоголь часто, имела место корреляция с обсессивно-компульсивным расстройством ( $r=0,4898$ ,  $p<0,02$ ).

Респонденты этой группы в 2 раза чаще, чем их сверстники, страдали от обсессивно-компульсивного расстройства. В большинстве случаев они принимали алкоголь с целью снятия напряжения в одиночестве, в 23,5% случаев полностью отказываясь от общения со сверстниками.

Подростки, часто употреблявшие алкоголь, значительно чаще, чем их сверстники, страдали от расстройства влечений, половой идентификации и пищевого поведения. Имела место выраженная корреляция между расстройством половой идентификации и частым употреблением алкогольных напитков ( $r=0,3808$ ,  $p<0,01$ ). Доминирующей целью приема алкоголя являлось снятие напряжения и «достижение душевного равновесия».

#### Обсуждения

В современных источниках литературы отмечается, что среди подростков доминируют следующие цели приема алкоголя: гедонистические (получение физического или психологического удовольствия), атарактические (улучшение эмоционального состояния) и социальные («стать своим в компании», почувствовать себя взрослым) [1, 2, 5, 7, 9].

Проведенное исследование показало, что подростки всех возрастных групп, принимавшие алкоголь редко, употребляли его преимущественно «по праздникам» (то есть в социально обусловленных, допустимых, с точки зрения господствующей морали, условиях), начиная употреблять его в достаточно раннем возрасте.

Полученные результаты показали, что среди школьников, употреблявших алкогольные напитки редко, и тех, кто отрицал сам факт приема алкоголя, не было значимых достоверных различий в отношениях с родителями и со сверстниками, планах на будущее, а также – частоте развития непсихотических психических расстройств. Эти сведения в неполной мере соотносятся с данными российских и зарубежных авторов, подчеркивающих, что сам факт употребления алкоголя (даже крайне редкий) негативно сказывается на психическом здоровье подростков и приводит к снижению социального статуса [14, 17, 22].

При этом изменения социального статуса, такие как сложные отношения с родителями и сверстниками, изменения планов на будущее, хотя и имели место, однако оставались не столь значительными (разница редко достигала 10%). В то время как авторы некоторых источников подчеркивают, что сам факт приема алкоголя подростком (даже эпизодический и собственно среди членов семьи) приводит к конфликтным отношениям подростка с его родителями [12].

Подростки, принимавшие алкоголь часто (в соответствии с данными других исследований), имели большее количество социальных проблем в сравнении с их свер-

стниками. В большинстве своем отмечались трудности в общении с родителями, они оценивали социальную стратегию воспитания как гиперопеку и подчинение, отмечали конфликтные отношения в семье. В то же время подростки этой группы с трудом общались со сверстниками, часто предпочитая лиц младшего возраста или онлайн-общение. Школьники, часто употреблявшие алкоголь, реже планировали получение в дальнейшем высшего образования и чаще, чем их сверстники, не собирались после окончания школы продолжать обучение или начинать трудовую деятельность. Подростки этой группы чаще имели психические нарушения, прежде всего тревожные и аффективные состояния, а также шизотипическое расстройство.

Цели приема алкоголя среди респондентов значительно отличались в зависимости от его частоты и наличия социальных проблем подростков.

Подростки, употреблявшие алкоголь редко, по праздникам, и не имевшие значительных социальных и семейных проблем, чаще всего выпивали с целью «отметить праздник», «получить удовольствие» или в принципе не указывали целей и делали это среди сверстников или в пределах семьи [4, 7–9].

В то же время подростки, имевшие психическую патологию (аффективные, тревожные и иные расстройства) и социальные проблемы (конфликтные отношения со сверстниками, членами семьи, подвергались физическому или сексуальному насилию) чаще всего употребляли алкоголь с целью снятия напряжения и зачастую в одиночестве. Наличие некоторых форм психической патологии, такой как расстройства половой идентификации, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, сопровождалось частым приемом алкоголя именно в одиночестве (более 70% всех принимавших алкоголь с этой патологией). При этом имело место значительное повышение суицидального риска, даже при отсутствии выраженной депрессии. Полученные результаты подтверждают данные других исследований, указывавших на алкогольную зависимость как частое коморбидное заболевание при психической патологии, и, зачастую, как следствие невротических состояний в подростковом возрасте.

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что подростки, употребляющие алкоголь редко, «по праздникам» и не имеющие выраженных социальных проблем, имеют гедонистические или социальные цели для его приема. Но для респондентов, имеющих непсихотические психические нарушения, основной целью было уменьшение чувства внутреннего напряжения, улучшение эмоционального состояния.

#### Выводы

Проведенное исследование показало, что более 50% подростков в возрасте от 10 до 18 лет принимали алкоголь. Значительная часть подростков употребляла алкоголь редко, «по праздникам», зачастую – в пределах семьи. При этом очень часто целью приема алкоголя указывалось «отметить праздник», реже – с целью получения удовольствия и вхождения в компанию.

Среди тех, кто употреблял алкоголь часто, имел место значительный рост как социальных проблем (трудности в

общении с подростками и семьей), так и психических (рост аффективных, тревожных расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства).

Основными факторами, способствовавшими приему алкоголя, являлись физическое и сексуальное насилие, трудности в общении с семьей и сверстниками.

При наличии непсихотических психических нарушений основной целью частого употребления алкоголя являлись снятие чувства внутреннего напряжения и улучшение эмоционального состояния.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Состояние и проблемы здоровья подростков в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. № 6. С. 10-14.

Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Al'bitskij V.Yu., Terletskaia R.N., Antonova E.V. Sostoyanie i problemy zdorov'ya podrostkov v Rossii. Problemy sotsial'noj gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny. 2014. № 6. S. 10-14.

2. Говорин Н.В., Кичигина И.В., Сахаров А.В. Психическая и наркологическая патология у призывного контингента в Забайкальском крае. Учёные записки Забайкальского государственного университета. Сер. «Естественные науки». 2013. № 1. С. 131-138.

Govorin N.V., Kichigina I.V., Sakharov A.V. Psikhicheskaya i narkologicheskaya patologiya u prizyvnoogo kontingenta v Zabajkalskom krae. Uchyonye zapiski Zabajkalskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. «Estestvennye nauki». 2013. № 1. S. 131-138.

3. Гордеева С.С. Употребление алкоголя как фактор нарушений здоровья молодежи. Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2015. № 3. С. 122-129.

Gordeeva S.S. Upotreblenie alkogolya kak faktor narushenij zdorov'ya molodezhi. Vestnik Permskogo universiteta. Filosofiya. Psikhologiya. Sotsiologiya. 2015. № 3. S. 122-129.

4. Копытов А.В., Наконечная Е.А., Ситько Л.З., Копытов Д.А. Взаимосвязь тревоги и депрессии с алкогольными проблемами в подростковом и молодом возрасте. Медицинские новости. 2013. № 1. С. 26-32.

Kopytov A.V., Nakonechnaya E.A., Sit'ko L.Z., Kopytov D.A. Vzaimosvyaz' trevogi i depressii s alkogol'nymi problemami v podrostkovom i molodom vozraste. Meditsinskie novosti. 2013. № 1. S. 26-32.

5. Health Care Cost Institute. Children's health care spending report: 2007-2010. [Electronic resource]. Washington, DC: Health Care Cost Institute, 2012.

6. Козловский А.В., Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Кондратьева Е.Д. Потребление алкоголя учащейся молодежью и его роль в приобщении к наркотикам. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. № 1. С. 190-193.

Kozlovskij A.V., Vinitckaya A.G., Lelevich V.V., Kondrat'eva E.D. Potreblenie alkogolya uchashhejsya molodezhu i ego rol' v priboshhenii k narkotikam.

Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2007. № 1. S. 190-193.

7. Гордеева С.С. Формирование установок на потребление алкоголя у подростков: социологический анализ: автореф. дис. ... канд. социол. наук: 22.00.04 / Светлана Сергеевна Гордеева. – Екатеринбург, 2016. 19 с.

Gordeeva S.S. Formirovanie ustanovok na potreblenie alkogolya u podrostkov: sotsiologicheskij analiz: avtoref. dis. ... kand. sotsiol. nauk: 22.00.04 / Svetlana Sergeevna Gordeeva. – Ekaterinburg, 2016. 19 s.

8. Горбунов К.Г. Особенности акцентуаций характера и самооценки подростков, склонных к алкогольной зависимости. Вестник Омского университета. Сер. Психология. 2011. № 2. С. 41-50.

Gorbunov K.G. Osobennosti aktsentuatsij kharaktera i samoocenki podrostkov, sklonnykh k alkogol'noj zavisimosti. Vestnik Omskogo universiteta. Ser. Psikhologiya. 2011. № 2. S. 41-50.

9. Копытов А.В. Роль семейной среды в формировании алкогольной зависимости у подростков и молодых людей мужского пола. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. № 2. С. 151-157.

Kopytov A.V. Rol' semejnoy sredy v formirovanii alkogol'noj zavisimosti u podrostkov i molodykh lyudej muzhskogo pola. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012. № 2. S. 151-157.

10. Палачева Т.И. Личностные особенности школьников – старших подростков с различным отношением к алкоголю: автореф. дис. ... канд. псих. наук: 19.00.07 / Татьяна Ивановна Палачева. – Москва, 2016. 31 с.

Palacheva T.I. Lichnostnye osobennosti shkol'nikov - starshikh podrostkov s razlichnym otnosheniem k alkogolyu: avtoref. dis. ... kand. psikh. nauk: 19.00.07 / Tat'yana Ivanovna Palacheva. – Moskva, 2016. 31 s.

11. Демчева, Н.К., Касимова, Л.Н., Лацплес, П.Р. Социальные и клинико-психопатологические факторы, влияющие на формирование зависимого поведения от психоактивных веществ у молодежи. Психическое здоровье. 2012. № 6. С. 48-54.

Demcheva, N.K., Kasimova, L.N., Latsples, P.R. Sotsial'nye i kliniko-psikhopatologicheskie faktory, vliyayushhie na formirovanie zavisimogo povedeniya ot psikhoaktivnykh veshhestv u molodezhi. Psikhicheskoe zdorov'e. 2012. № 6. S. 48-54.

12. Копытов А.В., Наконечная Е.А., Ситько Л.З., Копытов Д.А. Влияние социально-демографических и личностных факторов на мотивы употребления алкоголя у подростков и молодых людей мужского пола. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. № 2. С. 30-33.

Kopytov A.V., Nakonechnaya E.A., Sit'ko L.Z., Kopytov D.A. Vliyanie sotsial'no-demograficheskikh i lichnostnykh faktorov na motivy upotrebleniya alkogolya u podrostkov i molodykh lyudej muzhskogo pola. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012. № 2. S. 30-33.

13. Копытов А.В. Мотивы употребления алкоголя подростками и молодыми людьми с проблемами алкогольной зависимости. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. № 4. С. 105-110.

Kopytov A.V. Motivы upotrebleniya alkogolya podrostkami i molodymi lyud'mi s problemami alkogol'noj zavisimosti. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011. № 4. S. 105-110.

## СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Л. Н. Касимова, М. В. Святогор, Е. А. Смиренский,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Святогор Марина Викторовна – e-mail: svyatogor\_marina@mail.ru*

Дата поступления  
13.08.2018

**Целью исследования** явилось изучение факторов риска развития депрессивных нарушений у студентов медицинского вуза. **Материалы и методы.** Был проведен опрос 268 студентов в среднем возрасте  $22,08 \pm 1,01$  года. Все студенты заполнили анкету, включающую в себя социально-демографические, анамнестические сведения и раздел с самопросниками для оценки психического здоровья. **Результаты.** Симптомы депрессии присутствовали у 90 (33,6%) респондентов – 24,6% девушек и 9,0% юношей. Средний показатель выраженности депрессии составил  $16,19 \pm 5,83$  балла. Основными факторами риска развития депрессивных нарушений у студентов медицинского вуза явились наследственная отягощенность психическими заболеваниями ( $\chi^2=8,223$ ,  $df=1$ ,  $p=0,004$ ), наличие эпизодов психодезадаптации в детстве ( $\chi^2=21,923$ ,  $df=1$ ,  $p<0,0001$ ), присутствие хронических соматических заболеваний ( $\chi^2=10,939$ ,  $df=1$ ,  $p=0,001$ ), низкая физическая активность ( $\chi^2=19,584$ ,  $df=3$ ,  $p<0,0001$ ), сопутствующие тревожные нарушения ( $\chi^2=23,808$ ,  $df=2$ ,  $p<0,0001$ ) и расстройства сна ( $\chi^2=37,559$ ,  $df=2$ ,  $p<0,0001$ ). **Выводы.** Учитывая высокую распространенность депрессивных расстройств у студентов-медиков, медицинские вузы должны внедрять программы для выявления студентов из групп риска развития психических нарушений, в том числе депрессивных расстройств, и обеспечивать для них легкий доступ к специализированной психиатрической помощи.

**Ключевые слова:** депрессия, студенты-медики, психическое здоровье.

**Purpose of the study** was to evaluate the risk factors for the development of depressive disorders in medical university students. **Materials and methods.** A survey of 268 students at an average age of  $22.08 \pm 1.01$  years was conducted. All students completed a questionnaire that included socio-demographic, anamnestic information and a section with self-assessment questionnaires for assessing mental health. **Results.** Symptoms of depression were present in 90 (33,6%) of the respondents in 24,6% of the girls and 9,0% of the boys. The average index of depression was  $16.19 \pm 5.83$  points. The main risk factors for the development of depressive disorders in medical university students were the psychopathological burden of heredity ( $\chi^2=8,223$ ,  $df=1$ ,  $p=0,004$ ), the presence of episodes of disadaptation in childhood ( $\chi^2=21,923$ ,  $df=1$ ,  $p<0,0001$ ), the presence of chronic somatic diseases ( $\chi^2=10,939$ ,  $df=1$ ,  $p=0,001$ ), low physical activity ( $\chi^2=19,584$ ,  $df=3$ ,  $p<0,0001$ ), accompanying anxiety ( $\chi^2=23,808$ ,  $df=2$ ,  $p<0,0001$ ) and sleep disorders ( $\chi^2=37,559$ ,  $df=2$ ,  $p<0,0001$ ). **Conclusions.** Considering the high prevalence of depressive disorders among medical students, medical universities should introduce programs to identify students at risk of developing mental disorders, including depressive disorders, and provide them with easy access to specialized psychiatric care.

**Key words:** depression, medical students, mental health.

### Введение

Многие мировые исследователи обращают внимание на большой процент психопатологических нарушений у студентов медицинских вузов, при этом депрессия является одним из самых распространенных расстройств [1–3]. По данным разных авторов, уровни заболеваемости депрессией у студентов-медиков колеблются от 2,9 до 38,2% [4]. Медицинские вузы во всем мире считаются стрессовой средой для студентов, поскольку высокие учебные нагрузки сочетаются с эмоциональным напряжением [5]. В научной литературе описан широкий спектр факторов риска возникновения депрессии. К социально-демографическим факторам риска традиционно относят пол, семейное положение, сексуальную ориентацию, социально-экономический статус, уровень образования, трудовую занятость, историю неблагоприятных жизненных событий [6, 7]. Клинические факторы включают психическое расстройство и злоупотребление психоактивными веществами, наследственную психопатологическую отягощенность, личностные особенности (низкая самооценка, им-

пульсивность, безнадежность) [8–10]. Однако следует учитывать, что взаимодействие между этими факторами на индивидуальном и психосоциальном уровнях оказывает различное влияние на людей из разных возрастных и гендерных групп, а также сильно варьируется в зависимости от этнического и культурального контекста. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования конкретных факторов риска депрессии, существует ряд нерешенных вопросов, связанных с силой и значимостью их воздействия для разных групп населения, в том числе для студентов. Для выяснения причин возникновения аффективных нарушений у студентов медицинских вузов необходимо проведение исследований с тщательной оценкой каждого из аспектов, которые могли повлиять на развитие депрессии.

**Цель исследования:** изучить факторы риска развития депрессивных нарушений у студентов медицинского вуза для выявления групп высокого риска, которые могут потребовать целенаправленных терапевтических вмешательств.

### Материалы и методы

Настоящее исследование основано на опросе 268 студентов старших курсов очной формы обучения лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. В группу вошли 188 (70,1%) девушек и 80 (29,9%) юношей в возрасте от 20 до 24 лет (средний возраст составил  $22,08 \pm 1,01$  года). Обследованные студенты были разделены на две группы: первую группу составили 178 (66,4%) студентов без депрессии (0–9 баллов по шкале BDI), во вторую группу вошли 90 (33,6%) обследованных с симптомами депрессии (10 и более баллов по шкале BDI).

Каждый респондент дал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все студенты заполнили анкету, включающую в себя социально-демографические, анамнестические сведения и раздел с вопросами о состоянии здоровья в настоящее время. Для оценки депрессивных нарушений использовался опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), уровень тревоги определялся по шкале оценки тревоги Спилберга–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), нарушения сна оценивались – по самоопроснику индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), шкала суицидального мышления Бека (Beck Scale for Suicide Ideations, BSSI) позволила оценить активные суицидальные намерения, для оценки степени никотиновой зависимости использовался тест Фэгестрома (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 20.0. Описательная статистика (среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение) применялась для общей характеристики полученных данных. Критерий хи-квадрат (5%-й уровень значимости) применялся для выявления зависимости частоты встречаемости депрессии от социально-демографических и клинических факторов. Когда более 20% клеток показывали ожидаемую частоту менее 5, использовался точный двухсторонний критерий Фишера. Для исследования связи признаков применялся метод ранговой корреляции по Спирмену.

### Результаты и их обсуждение

Симптомы депрессии различной степени выраженности на момент обследования присутствовали у 90 (33,6%) респондентов. Легкие депрессивные расстройства (10–15 баллов по шкале BDI) выявлены у 51 (19,0%) студента, умеренная депрессия (16–19 баллов по шкале BDI) у 21 (7,8%), выраженная депрессия (20–29 баллов по шкале BDI) у 13 (4,9%) и тяжелая депрессия (30–63 баллов по шкале BDI) диагностирована у 5 (1,9%) обследованных студентов. Средний показатель выраженности депрессии по опроснику BDI составил  $16,19 \pm 5,83$  балла.

Как видно из таблицы, у девушек было выявлено больше депрессивных расстройств (24,6%), чем у юношей (9,0%), однако эта разница не достигла статистической значимости ( $p=0,418$ ). Такая гендерная вариативность депрессивного статуса у студентов-медиков может быть отражением обычной тенденции более высокой распространенности депрессии у женщин в общей популяции.

Значительных ассоциаций между частотой встречаемости депрессивных нарушений и возрастом не выявлено.

Частота депрессии достоверно не различалась у студентов 4-, 5- и 6-х курсов ( $p=0,277$ ) лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов ( $p=0,53$ ), у городских и сельских жителей ( $p=0,526$ ), у тех, кто проживал с родственниками/сверстниками и живущими в одиночестве ( $p=0,769$ ), у женатых и холостых студентов ( $p=0,369$ ), у совмещавших работу и учебу (вне зависимости от сферы профессиональной деятельности) и только учащихся ( $p=0,344$ ).

Существенно влияла на риск возникновения депрессии наследственная отягощенность психическими заболеваниями ( $p=0,004$ ). Чаще всего родственники студентов с депрессией страдали от аффективных расстройств ( $p=0,037$ ). Также депрессивные студенты имели больше психозадаптивных эпизодов в детстве по сравнению со здоровыми соучениками ( $p<0,0001$ ).

Учащиеся, страдающие депрессией, чаще оценивали свое здоровье как удовлетворительное и плохое ( $p<0,0001$ ), также у них чаще присутствовали хронические соматические заболевания ( $p=0,001$ ). Важным предиктором хорошего соматического и психического здоровья является регулярная физическая активность. Чаще всего депрессивные нарушения диагностировались у студентов с низкой физической активностью ( $p<0,0001$ ). Сложно установить причинно-следственную связь между депрессией и отсутствием физических нагрузок. С одной стороны, уменьшение энергичности и падение активности являются одними из наиболее частых симптомов депрессии, с другой стороны, в недавних исследованиях показано, что низкая физическая активность и сидячий образ жизни являются самостоятельными факторами риска развития депрессии.

У студентов-медиков выявляется много проблем, связанных со сном. В нашей выборке 39,9% студентов жаловались на нарушения сна. При этом расстройства сна выявлялись значительно чаще у студентов с депрессией, чем у обследованных без аффективных нарушений (66,4% и 28,1% соответственно,  $p<0,0001$ ). Депрессивные студенты чаще всего испытывали трудности при засыпании (82,5%), частые ночные пробуждения (63,9%), реже ранние утренние пробуждения (41,2%). Выявлены положительные корреляции между тяжестью депрессии и выраженностью инсомнических нарушений ( $r=+0,375$ ,  $p<0,0001$ ). Вероятно, нарушенный сон в большинстве случаев являлся симптомом депрессии, а ухудшение качества сна могло приводить к утяжелению депрессивных проявлений, и наоборот.

Нами не было выявлено связи между курением, употреблением алкоголя и депрессией ( $p<0,05$ ). Это может объясняться тем, что большинство студентов на момент опроса не курили (76,5%) и редко или совсем не употребляли алкоголь (91,8%). Что касается злоупотребления психоактивными веществами – депрессивные студенты чаще эпизодически употребляли наркотики по сравнению со здоровыми ( $\chi^2=8,02$ ,  $df=1$ ,  $p=0,005$ ).

Для студентов с депрессией был характерен высокий уровень тревоги: 30,4% сообщили, что тревожность присутствует у них постоянно, а 65,2% отмечали ситуационно обусловленную тревожность. Уровни реактивной и личностной тревожности по шкале STAI были статистически

**ТАБЛИЦА.**
*Социально-демографические и клинические характеристики участников исследования*

Переменная	Всего, n=268 (%)	Студенты с депрессией, n=90 (%)	Студенты без депрессии, n=178 (%)	$\chi^2$	p	df
<b>Пол</b>				0,656	0,418	1
мужской	80 (29,9)	24 (9,0)	56 (20,9)			
женский	188 (70,1)	66 (24,6)	122 (45,5)			
<b>Место жительства</b>				1,278	0,526	2
город Нижний Новгород	214 (79,9)	70 (26,1%)	144 (53,7%)			
Нижегородская область	54 (20,1)	20 (7,5%)	34 (12,7%)			
<b>Семейное положение</b>				1,996	0,369	2
женат/замужем	31 (11,6)	8 (3,0%)	23 (8,6%)			
холост/не замужем	222 (82,8)	75 (28,0%)	147 (54,9%)			
незарегистрированный брак	15 (5,6)	7 (2,6%)	8 (3,0%)			
<b>Сочетание работы и учебы</b>				0,896	0,344	1
только учится	130 (48,5)	40 (14,9%)	90 (33,6%)			
работает и учится	138 (51,5)	50 (18,7%)	88 (32,8%)			
<b>Сфера профессиональной деятельности</b>				2,339	0,674	1
связана с медициной	98 (36,6)	35 (13,1%)	63 (23,4%)			
не связана с медициной	40 (14,9)	15 (5,6%)	25 (9,3%)			
<b>Наследственная отягощенность</b>				8,223	0,004	1
нет	209 (78,0)	61 (22,8)	148 (55,2)			
есть	59 (22,0)	29 (10,8)	30 (11,2)			
<b>Наличие дезадаптивных эпизодов в детстве</b>				21,923	0,0001	1
отсутствовали	220 (82,1)	60 (22,4)	160 (59,7)			
присутствовали	48 (17,9)	30 (11,2)	18 (6,7)			
<b>Самооценка здоровья</b>				37,175	0,0001	2
хорошее	135 (50,4)	25 (9,3)	110 (41,0)			
удовлетворительное	122 (45,5)	55 (20,5)	67 (25,0)			
плохое	11 (4,1)	10 (3,7)	1 (0,4)			
<b>Наличие соматического заболевания</b>				10,939	0,001	1
да	63 (23,5)	32 (11,9)	31 (11,6)			
нет	205 (76,5)	58 (21,6)	147 (54,8)			
<b>Физическая активность (занятия спортом)</b>				19,584	0,0001	3
ежедневно	18 (6,7)	8 (3,0)	10 (3,7)			
часто	80 (29,9)	19 (7,1)	61 (22,8)			
иногда	144 (53,7)	45 (16,8)	99 (36,9)			
не занимаюсь	26 (9,7)	18 (6,7)	8 (3,0)			
<b>Нарушения сна</b>				37,559	0,0001	2
нет нарушений	161 (60,1)	33 (12,3)	128 (47,8)			
легкие нарушения	91 (34,0)	44 (16,4)	47 (17,5)			
умеренные нарушения	16 (6,0)	13 (4,9)	3 (1,1)			
<b>Выраженность реактивной тревожности</b>				76,430	0,0001	2
легкая	54 (20,1)	5 (1,9)	49 (18,3)			
умеренная	139 (51,9)	30 (11,2)	109 (40,7)			
высокая	75 (20,8)	55 (20,5)	20 (7,5)			
<b>Выраженность личностной тревожности</b>				38,834	0,0001	2
легкая	10 (3,7)	1 (0,4)	9 (3,4)			
умеренная	112 (41,8)	16 (6,0)	96 (35,8)			
высокая	146 (54,5)	73 (27,2)	73 (27,2)			
<b>Наличие мыслей о самоубийстве</b>				47,217	0,0001	2
не было	191 (71,3)	45 (16,8)	146 (54,5)			
были в прошлом	50 (18,7)	21 (7,8)	29 (10,8)			
присутствуют в настоящее время	27 (10,1)	24 (9,0)	3 (1,1)			
<b>Суицидальная попытка в анамнезе</b>				16,901	0,0001	1
не было	257 (95,9)	80 (29,9)	177 (66,0)			
была	11 (4,1)	10 (3,7)	1 (0,4)			

Примечание: \* – двусторонний критерий Фишера.

значимо выше у студентов, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми ( $p < 0,0001$ ). Выраженность тревоги прямо коррелировала с тяжестью депрессивной симптоматики ( $r = +0,590$ ,  $p < 0,0001$ ). Полученные данные подтверждают, что одновременное присутствие симптомов депрессии и тревоги приводит к их взаимному утяжелению.

Суицидальное поведение рассматривалось как совокупность суицидальных мыслей, планов, намерений и попыток самоубийства. Мысли о самоубийстве были выявлены у 10,1% студентов на момент опроса, у 18,6% суицидальные мысли присутствовали в прошлом, а 4,5% респондентов ранее совершали суицидальные попытки. У 88,9% студентов, имеющих актуальные суицидальные мысли, выявлены депрессивные нарушения. Среди лиц с суицидальной попыткой в анамнезе только у одного человека не было депрессивной симптоматики на момент опроса. У остальных присутствовала депрессия, причем в 54,6% случаев диагностирована выраженная и тяжелая депрессия по шкале BDI, средний балл составил  $22,27 \pm 10,58$ , что значительно превышает данный показатель у студентов, не пытавшихся совершить самоубийство ( $7,34 \pm 6,3$ ,  $p = 0,0001$ ). Поскольку предшествующее суицидальное поведение у лиц с депрессивными расстройствами значительно повышает риск совершения завершенного самоубийства в будущем, необходимо активно выявлять таких студентов и выделять в особую группу высокого риска для оказания им своевременной специализированной помощи.

#### Выводы

Проведенное исследование показало, что основными факторами риска возникновения депрессии у студентов медицинского вуза являются отягощенность наследственности психическими заболеваниями, наличие эпизодов психодезадаптации в детстве, присутствие хронических соматических заболеваний, низкая физическая активность, сопутствующие тревожные нарушения и расстройства сна. Поскольку развитие депрессии связано с повышенным риском возникновения депрессивных эпизодов и суицидальных тенденций в будущем, своевременное выявление и лечение аффективных нарушений у студентов может положительно повлиять и на долгосрочное здоровье врачей. Для выявления студентов из групп высокого риска развития психических нарушений в медицинских

вузах может быть внедрена скрининговая система оценки текущего психического состояния обучающихся. Студентам с выявленными психопатологическими расстройствами необходимо обеспечить легкий доступ к психиатрической помощи с сохранением конфиденциальности с целью снижения стигмы, связанной с поиском и получением специализированной помощи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Seweryn M., Tyrala K., Kolarczyk-Haczyk A., Bonk M., Bulska W., Krysta K. Evaluation of the level of depression among medical students from Poland, Portugal and Germany. *Psychiatr Danub*. 2015. № 27. P. 216-222.
2. Гусакова И.В., Омельченко О.Д., Николаенко О.А., Богомаз О.В. Уровень депрессии и тревоги среди студентов, обучающихся в медицинском университете Украины. *Juvenis scientia*. 2017. № 2. С. 13-15.
3. Маслова Н.Н., Зайцева В.М., Ковалева Э.А., Титова Е.П., Павлюченкова Н.А., Булычева Ю.А. Исследование показателей выраженности тревожности и депрессии у студентов-медиков. *Смоленский медицинский альманах*. 2015. № 2. С. 92-95.
4. Maslova N.N., Zajceva V.M., Kovaleva E.A., Titova E.P., Pavlyuchenkova N.A., Bulycheva Yu.A. *Issledovanie pokazatelej vyrazhennosti trevozhnosti i depressii u studentov-medikov. Smolenskij medicinskij al'manax*. 2015. № 2. С. 92-95.
5. Rotenstein L.S., Ramos M.A., Torre M. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016. Vol. 316, № 21. P. 2214-2236.
6. Bore M., Kelly B., Nair B. Potential predictors of psychological distress and wellbeing in medical students: a cross-sectional pilot study. *Advances in Medical Education and Practice*. 2016. Vol. 7. P. 125-135.
7. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*. 2010. Vol. 22. P. 429-436.
8. Carter T., Morres D., Meade O., Callaghan P. The effect of exercise on depressive symptoms in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016. Vol. 55. P. 580-590.
9. Moreh S., O'Lawrence H. Common Risk Factors Associated with Adolescent and Young Adult Depression. *J Health Hum Serv Adm*. 2016. 39 (2). P. 283-310.
10. Gibson P.A., Baker E.H., Milner A.N. The role of sex, gender, and education on depressive symptoms among young adults in the United States. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 189. P. 306-313.
11. Thapar A., Collishaw S., Pine D.S., Thapar A.K. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012. Vol. 3. P. 1056-1067.

## ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У КАНДИДАТОВ НА СЛУЖБУ В ОРГАНЫ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ С СУИЦИДАЛЬНЫМИ ТЕНДЕНЦИЯМИ

И. Е. Никитин<sup>1</sup>, Е. Г. Ичитовкина<sup>2</sup>, А. Г. Соловьев<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Кировской области, г. Киров,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», г. Киров,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

*Никитин Иван Евгеньевич – e-mail: adastrae@mail.ru*

Дата поступления  
16.08.2018

**Цель исследования:** выявление особенностей эмоционального состояния у кандидатов на службу в органы внутренних дел (ОВД) с суицидальными тенденциями в анамнезе.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты протоколов психофизиологического обследования 161 кандидата на службу в ОВД в Центре психического здоровья Медицино-санитарной части МВД России по Кировской области, все респонденты подразделены на две группы: I гр. – 64 человека, имевших в анамнезе аутоагрессивное поведение с суицидальными тенденциями, средний возраст – 25,9±2,8 года; II гр. – 97 человек без суицидальных тенденций в анамнезе, средний возраст 23,9±2,0 года. Проводилось клиническое и экспериментально-психологическое обследование, включающее анализ результатов госпитальной шкалы тревоги и депрессии и базовых шкал Стандартизированного многофакторного метода исследования личности. **Результаты исследования.** При клиническом обследовании у кандидатов на службу обеих групп сформировавшихся психических расстройств выявлено не было. У респондентов I гр., с суицидальными тенденциями в анамнезе, по данным профиля Стандартизированного многофакторного метода исследования личности определялись признаки дезадаптивных состояний, характеризующихся наличием выраженного беспокойства, внутренней напряженности, пессимистической оценки перспективы, высокого уровня тревоги и склонность к формированию депрессивного синдрома. По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявлены тревожно-депрессивные симптомы, соответствующие субклиническому уровню. **Заключение.** Эмоциональное состояние кандидатов на службу в органы внутренних дел, имеющих суицидальные тенденции в анамнезе, характеризуется наличием субклинических тревожно-депрессивных состояний. Для совершенствования первичной профилактики суицидальных действий среди сотрудников полиции необходимо усиление барьерной функции профессионального отбора с активным выявлением эмоциональных нарушений донологического уровня у кандидатов на службу. Необходимо внесение соответствующих изменений в нормативно-правовую базу МВД России, регулируемую проведение профессионального отбора.

**Ключевые слова:** субклинические тревожно-депрессивные состояния, профессиональный отбор, суицидальные тенденции.

**Purpose of the study:** to identify the characteristics of the emotional state of candidates for service in the internal Affairs bodies (ATS) with suicidal tendencies in history. **Materials and methods.** The results of protocols of psychophysiological examination of 161 candidates for service in ATS in the center of mental health of The medical and sanitary part of the Ministry of internal Affairs of Russia in the Kirov region are analyzed, all respondents are divided into two groups: I gr. – 64 people-who had a history of autoaggressive behavior with suicidal tendencies, the average age – 25,9±2,8 years; II gr. – 97 people without suicidal tendencies in history, the average age of 23,9±2,0 g. clinical and experimental psychological examination was Conducted, including the analysis of the results of the hospital scale of anxiety and depression and the basic scales of the Standardized multifactorial method of personality study. **Results.** At clinical examination of candidates for service of both groups, clinically formed mental disorders were not revealed. Respondents I gr., with suicidal tendencies in the history, according to the profile of the Standardized multivariate method of personality study, the signs of maladaptive States characterized by the presence of expressed anxiety, internal tension, pessimistic assessment of the prospects, a high level of anxiety and a tendency to form a depressive syndrome were determined. According to the hospital scale of anxiety and depression, anxiety and depressive symptoms corresponding to the subclinical level were revealed. **Conclusions.** The Emotional state of candidates for service in ATS with suicidal tendencies in history, characterized by the presence of subclinical anxiety and depression. To improve the primary prevention of suicide among police officers, it is necessary to strengthen the barrier function of professional selection with the active identification of emotional disorders of the prenosological level in candidates for service. It is necessary to make appropriate changes to the legal framework of the Ministry of internal Affairs of Russia, regulating the professional selection.

**Key words:** subclinical anxiety-depressive States, professional selection, suicidal tendencies.

Одним из важных вопросов ведомственной психиатрии является диагностика субклинических тревожно-депрессивных состояний у кандидатов на службу в органы внутренних дел (ОВД) для профилактики суицидальных действий среди личного состава [1]. В 2017 г. из общего числа поступающих на службу 10,4% кандидатов были признаны негодными при прохождении военно-врачебной комиссии (ВВК) по различным заболеваниям, из них 3,6% – по психическим расстройствам, а при психологическом обследовании патопсихологические синдромы психических расстройств были выявлены у 17,5% поступающих на службу, проходивших обследование в центрах психофизиологической диагностики [2].

Согласно данным статистики, чаще совершают суициды сотрудники в возрасте от 25 до 35 лет (48%), со стажем службы в ОВД от 3 до 10 лет (55%) [3], это свидетельствует не только о трудностях адаптации сотрудников к экстремальным условиям служебной деятельности, но и о недостатках методологических подходов к выявлению субклинических тревожно-депрессивных расстройств при проведении профессионального отбора в ОВД [4].

Особенностью профессионального отбора для поступления на службу в МВД России с 2015 г. является то, что врачами-психиатрами и клиническими психологами центров психофизиологической диагностики медицинских организаций системы МВД России выявляются только три фактора риска деструктивного поведения: «А» – употребление алкоголя, «Б» – употребление наркотических, токсических и психотропных средств без назначения врача, «Л» – суицидальный риск [5]. Ведомственные психиатры отмечают, что в действующей системе профотбора в МВД России не предусмотрены ограничения при приеме на службу кандидатов, имевших в анамнезе клинически сформировавшиеся и субклинические тревожно-депрессивные состояния, что является риском формирования у них более глубоких нарушений в условиях стрессогенной службы. Это может не только повысить психическую заболеваемость в полиции, но и приведет к росту суицидальных действий [6].

Кандидаты на службу в ОВД нередко скрывают имеющиеся тревожно-депрессивные состояния и факты суицидального поведения. Необходим активный подход для выявления всего спектра психоэмоциональных нарушений у данного контингента для профилактики психических расстройств и суицидального поведения среди сотрудников [7].

**Цель исследования:** выявление особенностей эмоционального состояния у кандидатов на службу в ОВД с суицидальными тенденциями в анамнезе.

#### Материалы и методы

Проанализированы результаты протоколов психофизиологического обследования 161 кандидата на службу в ОВД в Центре психического здоровья Медико-санитарной части МВД России по Кировской области; выделено две группы: I гр. – 64 человека, имевших в анамнезе аутоагрессивное поведение с суицидальными тенденциями, средний возраст – 25,9±2,8 года; II гр. – 97 человек без суицидальных тенденций в анамнезе, средний возраст 23,9±2,0 года. Проводился анализ результатов медицинского освидетельствования на предмет годности к службе

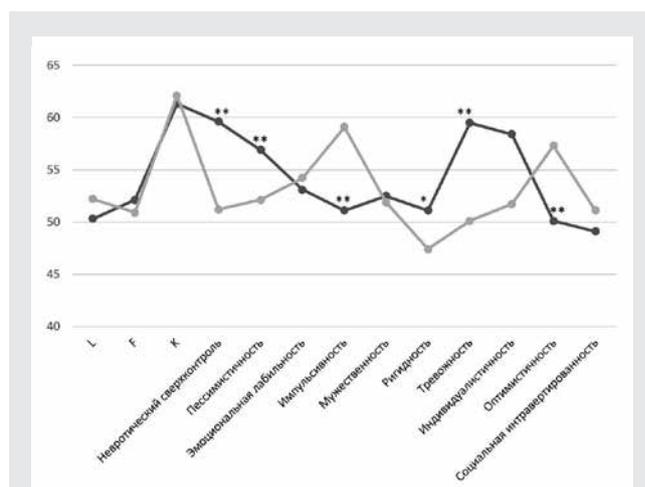
на основании актов ВВК, медицинских карт Центра психического здоровья, клиническое и экспериментально-психологическое обследование, включающее анализ результатов госпитальной Шкалы тревоги и депрессии (HADS) и базовых шкал Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) [8]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением программы SPSS 22.0, использовался критерий Стьюдента для несвязанных выборок.

#### Результаты исследования

При клиническом обследовании респонденты обеих групп жалоб на здоровье не предъявляли и были замотивированы на сокрытие эмоциональных затруднений для того, чтобы не возникло проблем с трудоустройством в ОВД.

Анализ анамнеза кандидатов на службу показал, что лица I гр. в отличие от респондентов II гр. существенно чаще ( $p < 0,001$ ) имели отягощенную наследственность по алкогольной зависимости (28,4%) и суицидам (34,5%), чаще ( $p < 0,001$ ) воспитывались в неполной семье (59,1%), были склонны к девиантному поведению с употреблением алкоголя (53,1%) и имели факты употребления наркотических средств в анамнезе (56,3%). Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне наследственной предрасположенности у кандидатов на службу с суицидальными тенденциями в анамнезе, по-видимому, возникают эмоциональные состояния, приводящие к необходимости их преодоления путем употребления алкоголя и наркотических средств.

По данным медицинской документации, ни один из респондентов ранее не обращался за помощью к психиатрам и психотерапевтам. По результатам обследований ВВК среди лиц I гр. имели ограничения к службе 17,9%, из них по общесоматическим заболеваниям – 10,9% и 6,3% были отнесены психиатром к категории «Г» – временно негодные к службе (в связи с отказом от стационарного психиатрического обследования на основании наличия истинных суицидальных попыток в анамнезе) [9]. Среди лиц II гр. 13,4% имели соматические расстройства,



#### РИС.

Профиль личности СМИЛ у кандидатов на службу в органы внутренних дел, T – баллы.

Примечание: различия достоверны при: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

препятствующие службе, у психиатра во II гр. негодных и ограничено годных к службе лиц не было.

Анализ результатов HADS показал существенные ( $p < 0,001$ ) различия между обследованными группами: среднее значения шкалы у респондентов I гр. составило  $7,1 \pm 1,1$  балла, что может свидетельствовать о наличии у них субклинических признаков тревожно-депрессивных состояний, в отличие от кандидатов II гр. – средний бал у которых соответствовал норме и составил  $3,3 \pm 1,4$ .

Согласно профилю личности СМИЛ, у респондентов значимых межгрупповых различий по шкалам достоверности (F, L, K) выявлено не было, средние показатели шкал свидетельствовали о достоверности проведенного обследования.

В личностном профиле СМИЛ у кандидатов на службу I гр. в отличие от лиц II гр. были выявлены значительно ( $p < 0,001$ ) более высокие показатели по шкалам: невротический сверхконтроль, пессимистичность, тревожность и индивидуалистичность (рис.). Это отражало наличие выраженного беспокойства, внутренней напряженности, пессимистической оценки перспективы, высокого уровня тревоги и склонности к формированию депрессивного синдрома, в отличие от лиц II гр., где ведущими в профиле СМИЛ являлись шкалы импульсивность и оптимистичность, что характеризовало их как активных, общительных, с высокой поисковой активностью, с преобладанием мотивации достижения, уверенностью и быстротой в принятии решений, стремлением к независимости (рис.).

### Заключение

Эмоциональное состояние кандидатов на службу в ОВД, имеющих суицидальные тенденции в анамнезе, характеризуется наличием субклинических тревожно-депрессивных состояний. Для совершенствования первичной профилактики суицидальных действий среди сотрудников полиции необходимо усиление барьерной функции профессионального отбора с активным выявлением субклинических тревожно-депрессивных состояний у кандидатов на службу. Необходимо внесение соответствующих изменений в нормативно-правовую базу МВД России, регулиющую проведение профессионального отбора.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Снегирева Л.А. Актуальные проблемы организации профессионально-психологического отбора в органах внутренних дел. Профессиональный психологический отбор в органах внутренних дел Российской Федерации: практика применения, вопросы и проблемы реализации (Васильевские чтения – 2015): материалы Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 16–17.07.2015. С. 224–228.

*Snegireva L.A. Aktual'nye problemy organizatsii professional'nogo psikhologicheskogo otbora v organakh vnutrennikh del. Professional'nyj psikhologicheskij otbor v organakh vnutrennikh del Rossijskoj Federatsii: praktika*

*primeniya, voprosy i problemy realizatsii (Vasil'evskie chteniya – 2015): materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii. Sankt-Peterburg, 16–17.07.2015. S. 224–228.*

2. Концепция развития психиатрической службы МВД России. Письмо ДТ МВД России 10.04.2018 № 29/ЦЧ/9-2018. Москва, 2018. 12 с.

*Kontsepsiya razvitiya psixiatricheskoj sluzhby MVD Rossii. Pis'mo DT MVD Rossii 10.04.2018 № 29/TSCH/9-2018. Moskva, 2018. 12 s.*

3. Профилактика самоубийств сотрудников органов внутренних дел: методические рекомендации. Под общей редакцией М.И. Марьина М., ИМЦ ГУК МВД России, 1999. 148 с.

*Profilaktika samoubijstv sotrudnikov organov vnutrennih del: metodicheskie rekomendacii. Pod obshchej redakciej M.I. Mar'ina. M., IMC GUK MVD Rossii, 1999. 148 s.*

4. Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Системный мониторинг психического здоровья комбатантов – сотрудников полиции. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. 205 с.

*Ichitovkina E.G., Zlokazova M.V., Solov'ev A.G. Sistemnyj monitoring psikhicheskogo zdorov'ya kombatanov – sotrudnikov politsii. Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2017. 205 s.*

5. Приказ МВД России от 25. 02. 2015 № 1130 «Об утверждении методик выявления злоупотребления алкоголем или токсическими веществами, потребления без назначения врача наркотических средств или психотропных веществ, склонности к совершению суицидальных действий, а также критериев оценки результатов комплексного обследования, направленных на их выявление».

*Prkaz MVD Rossii ot 25. 02. 2015 № 1130 «Ob utverzhenii metodik vyyavleniya zloupotrebleniya alkogolem ili toksicheskimi veshchestvami, potrebleniya bez naznacheniya vracha narkoticheskikh sredstv ili psihotropnykh veshchestv, sklonnosti k soversheniyu suicidal'nyh dejstvij, a takzhe kriteriev ocenki rezul'tatov kompleksnogo obsledovaniya, napravlennyh na ih vyyavlenie».*

6. Соловьев А.Г., Злоказова М.В., Ичитовкина Е.Г. Особенности формирования комбатантных акцентуаций после перенесенного посттравматического стрессового расстройства. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2015. № 4. С. 95-100.

*Solov'ev A.G., Zlokazova M.V., Ichitovkina E.G. Osobennosti formirovaniya kombatantnykh aktsentuatsij posle perenesennogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva. Obzrenie psixiatrii i meditsinskoj psikhologii im. Bekhtereva. 2015. № 4.5. 95-100.*

7. Ichitovkina E.G. Zlokazova M.V., Soloviev A.G. Efficacy of medical-psychological rehabilitation of combatants. Neuroscience and behavioral physiology. – Springer, New York Consultants Bureau. 2014. Т. 44. № 8. P. 933-938.

8. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. М.: Изд-во прикладной психологии, 2001. 512 с.

*Sobchik, L.N. Vvedenie v psihologiyu individual'nosti. M.: Izd-vo prikladnoj psihologii, 2001. 512 s.*

9. Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 года № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». Москва, 2013.

*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii ot 4 iyulya 2013 goda № 565 «Ob utverzhenii Polozheniya o voenno-vrachebnoj ehkspertize». Moskva, 2013.*



## ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

С. В. Стражев<sup>1,2</sup>, А. Ю. Березанцев<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»,

<sup>2</sup>Московский медицинский университет «Реавиз»,

<sup>3</sup>ГБУЗ «Психиатрическая больница № 4 им. П. Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

*Березанцев Андрей Юрьевич – e-mail: berintend@yandex.ru*

Дата поступления  
18.07.2018

В статье с позиций биопсихосоциального подхода, в контексте актуального направления практической медицины – психоонкологии, обсуждаются вопросы психического здоровья больных с онкологической патологией. Излагаются взгляды авторов на соотношение патогенных факторов, влияющих на психическое здоровье пациентов с онкологической патологией на различных этапах оказания им медицинской помощи. Выделяются диагностический этап, на котором пациент получает известие о наличии у него злокачественной опухоли, этап интенсивных лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий проведение хирургических вмешательств и адъювантной терапии, и катamnестический, наступающий через несколько месяцев после оперативных вмешательств и длящийся долгие годы, в течение которых пациент адаптируется к новым реалиям, связанным с его изменившимся здоровьем и социальным статусом. На примере женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы показана распространенность пограничных психических расстройств у данного контингента пациенток и намечены психотерапевтические подходы к их коррекции. Сформулирована оригинальная точка зрения на функциональный диагноз пациента с онкологическим расстройством, включающий соматическую, клинико-психологическую и социальную составляющую. Делаются выводы о необходимости своевременной психосоциальной и психотерапевтической помощи данному контингенту больных.

**Ключевые слова:** психоонкология, опухоли женской репродуктивной системы, психические расстройства, психотерапия, этапы оказания медицинской помощи, функциональный диагноз, реабилитация, социальная экология.

In article from positions of the biopsychosocial approach in the context of current areas of practical medicine – psycho-oncology, discusses the mental health of patients with cancer. The author's views on the ratio of pathogenic factors affecting the mental health of patients with cancer at different stages of medical care are presented. Stand out a diagnostic stage in which a patient receives the news he had a malignant tumor, the stage of intensive treatment and rehabilitation, including surgical interventions, and adjuvant therapy and follow-up, coming a few months after surgery and lasting for many years, during which the patient adapts to the new realities related to his changed health and social status. On the example of women with cancer of the reproductive system shows the prevalence of borderline mental disorders in this group of patients and outlined psychotherapeutic approaches to their correction. An original point of view on the functional diagnosis of a patient with cancer disorder, including somatic, clinical, psychological and social components, is formulated. Conclusions are drawn about the need for timely psychosocial and psychotherapeutic assistance to this contingent of patients.

**Key words:** psycho-oncology, tumors of the female reproductive system, mental disorders, psychotherapy, stages of medical care, functional diagnosis, rehabilitation, social ecology.

### Введение

В настоящее время психоонкология, возникшая на стыке онкологии, психиатрии и клинической психологии, превратилась в развитую междисциплинарную отрасль, основная цель которой – не только улучшение качества жизни больного с онкологической патологией, но как сверхзадача – продление его жизни и выздоровление. По определению J. Holland [1], психоонкология занимается двумя психологическими факторами, вызываемыми таким недугом, как рак: эмоциональной реакцией пациентов на всех стадиях заболевания, членов их семей и лиц, осуществляющих уход за больными (психосоциальный фактор), а также психологическими, поведенческими и социальными факторами, которые могут влиять на заболеваемость и смертность вследствие онкологических заболеваний (психобиологический фактор). К. Саймонтон, С. Саймонтон [2], формулируя психофизиологическую модель выздоровления

при онкологической патологии, указывают, что задачей психотерапии является обучение навыкам преодоления стресса, связанного с болезнью. Предпосылкой и необходимым условием для этого является изменение пациентами взглядов на самих себя и на восприятие и оценку проблем, с которыми они столкнулись перед началом заболевания и после установления онкологического диагноза. Это является чрезвычайно важным, поскольку во многих случаях критические стрессовые события предшествуют манифестации заболевания. В этих случаях перед пациентом, уже заболевшим тяжелым недугом, возникает двойная сложность задача – преодолеть трудные жизненные обстоятельства и научиться поверить в собственные силы в борьбе с болезнью. На современном уровне эффективная психоонкологическая помощь, помимо лекарственной коррекции, подразумевает психообразование, доступ

к образовательным и психотерапевтическим группам, индивидуальную когнитивно-бихевиоральную, экзистенциальную психотерапию, а также терапию, основанную на работе с чувством собственного достоинства [3]. Понимается, психологическая помощь не заменяет, а дополняет традиционное лечение. Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний, ставящих своей целью увеличение выживаемости онкологических пациентов, неизбежно привело к осознанию ценности и такого понятия в онкологии, как «качество жизни» (КЖ), необходимости разработки надежных инструментов для оценки качества жизни и лечебно-реабилитационных мероприятий, способствующих его повышению. В онкологических исследованиях оценка КЖ является важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. Одно из важных мест в улучшении качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями и коррекции возникшей на их фоне психопатологической симптоматики занимают различные психосоциальные вмешательства [4, 5].

Получены многочисленные научные данные, подтверждающие эффективность психосоциальных вмешательств у больных онкологического профиля, о чем свидетельствуют некоторые оценки исходов заболевания [6, 7]. Отмечено улучшение показателей качества жизни после применения психотерапевтических методов лечения [8]. Снижение уровня стресса и нормализация эмоционального состояния пациента не просто улучшают качество жизни, но и непосредственно влияют на нормализацию гормонального и иммунного статуса. Позитивные физиологические эффекты психотерапии были подтверждены экспериментально. Так, в работе R. Bränström, P. Kvillemo, T. Akerstedt [9] показано, что сеансы основанной на осознанности когнитивной терапии снижают уровень кортизола у пациентов с онкологическими заболеваниями и оказывают регулирующий эффект на выраженность психосоматического стресса. Совершенствование методов лечения рака несомненно ставит новые задачи перед психоонкологией. О неизбежных различиях клинических проявлений аффективных расстройств у онкологических больных на их различных жизненных этапах пишет академик А. Б. Смулевич [10], поскольку прорыв, достигнутый на современном уровне развития медицины, повлекший успехи в терапии многих видов рака, приводит к увеличению числа пациентов с удлиняющейся продолжительностью жизни (тем самым расширяется категория «выживших после рака», cancer survivors) и исключению ряда онкологических заболеваний из разряда фатальных в число потенциально излечимых, приобретающих статус хронических болезней. Проведенные исследования свидетельствуют о существовании у этого все более обширного контингента раковых больных широкого спектра психических расстройств, психопатологические проявления которых существенно отличаются от острых психогенных реакций, наблюдающихся на начальных (диагностических и ближайших последующих) этапах онкологической патологии.

#### **Нозогенные факторы и этапы лечебно-реабилитационных мероприятий**

Можно с известной долей условности выделить три основных этапа в жизни больных с онкологической патологией (имеются в виду пациенты со своевременно диагно-

стированным заболеванием, имеющие оптимистический прогноз после проведения комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий). Лица с неоперабельным онкологическим статусом, нуждающиеся в оказании паллиативной медицинской помощи, составляют отдельную группу пациентов и требуют особого терапевтического (в том числе психотерапевтического) подхода. Итак, можно выделить три ключевых периода в судьбе онкологического пациента, каждый из которых обладает специфическим негативным для личности нозогенным потенциалом:

- **Диагностический этап**, на котором пациент получает известие о наличии у него злокачественной опухоли. Вектор личностного реагирования в этот относительно непродолжительный период времени (от установления диагноза рака до оперативного вмешательства либо иных лечебных мероприятий) определяется личностными особенностями пациента, возрастом и условиями социального окружения. Личностные реакции могут варьировать от взвешенного, рационального отношения к установлению онкологического диагноза с оптимистической установкой на необходимость лечения и преодоления болезни до острых психогенных реакций, сопровождающихся глубоким субъективным личностным кризисом с тревожно-депрессивной, гипоманиакальной и диссоциативной симптоматикой. В любом случае, известие о заболевании, даже если не приводит к формированию клинически очерченной нозогенной реакции, как правило, оказывает существенное влияние на психологическое состояние пациента, влечет за собой определенную переоценку жизненных ценностей и приоритетов. Возникшая реальная угроза жизни влечет за собой состояние, описанное в психологии как экзистенциальный кризис, заставляет человека задуматься о собственной смертности, снимая психологический барьер, защищавший от этих неприятных мыслей. При наличии достаточного личностного ресурса и зрелых психологических механизмов совладания (копинг механизмов – КП), а также адаптивной работе механизмов психологических защит (МПЗ) личность пациента мобилизуется и «вступает в бой» с болезнью, проходя необходимые этапы лечения.

- **Этап интенсивных лечебно-реабилитационных мероприятий**. Включает в себя проведение хирургических вмешательств и адъювантной терапии (химио и лучевой). Длительность данного периода (при отсутствии рецидива заболевания) – от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет (при антигормональной терапии). Для пациента субъективно данный этап длится от трех до шести месяцев, когда проходит послеоперационный период, завершаются основные химиотерапевтические процедуры и пациент оказывается на попечении амбулаторной онкологической службы. В этот период к нозогенным воздействиям на личность добавляются биологические факторы, обладающие негативным соматотропным и нейротропным действиями (операция и наркоз, химиопрепараты, лучевая терапия). Психосоциальные стрессоры приобретают новое качество. Помимо продолжающегося нозогенного стресса (неочевидность исхода заболевания, угроза рецидива), возникают новые и на неопределенный срок пролонгированные психосоциальные стрессы. Пациент возвращается к повседневной жизни в новом качестве –

с утраченной или существенно сниженной трудоспособностью, перечеркнутыми карьерными перспективами (если болезнь настигла в молодом возрасте), возникающими кризисами в семейных и межличностных отношениях. Нередко возникает ощущение ненужности обществу, отсутствия жизненных перспектив, жизнь разделяется на «до» и «после» болезни. Формируется посттравматический стресс, связанный с заболеванием и его последствиями.

• Катамнестический этап. Наступает приблизительно через шесть месяцев после оперативных вмешательств и длится долгие годы, в течение которых пациент должен адаптироваться к новым реалиям, связанным с его здоровьем и социальным статусом. После этапа интенсивных терапевтических вмешательств ресурсы личности в значительной мере ослаблены как на психическом, так и на биологическом уровне. Часто наблюдается своего рода феномен личностного выгорания, когда, выйдя из активной фазы борьбы с онкологическим заболеванием, требовавшей от пациента полной мобилизации сил, внезапно наступает ощущение упадка, отсутствия физических и личностных ресурсов для преодоления последствий болезни. В психическом состоянии пациента (даже в тех случаях, когда на предыдущих этапах не наблюдалось клинически дифференцированных нозогенных реакций) наступает шаткое равновесие, своего рода точка бифуркации, когда положительные воздействия в виде психотерапевтических вмешательств, психосоциальной поддержки со стороны родственников и т. д. могут оказать саногенное влияние и дать импульс к позитивной динамике и восстановлению психического состояния, а негативные факторы (в том числе иатрогенные) могут дать толчок к возникновению или хронизации пограничных психических расстройств. Необходимо отметить, что иатрогении могут оказывать существенное негативное влияние на поведение пациентов на любых этапах лечебных мероприятий. Зачастую это зависит не от личности или профессионализма онкологов, а от исключительно организационных аспектов. Так, автору данной статьи довелось принимать участие на съезде онкологов и ему запомнилось одно из сообщений представителя онкологического лечебного учреждения, в котором отмечался необычно высокий процент отказа от операций у пациентов с первичной диагностикой рака. Количество отказов удалось сократить в несколько раз простым организационным решением – разведением потоков (очереди) пациентов с первичной диагностикой рака на дооперационном этапе и пациентов уже ранее оперированных, получающих адъювантную терапию. Видя состояние пациентов, получающих лечение, зачастую соматически ослабленных, с рецидивами рака и метастазами, общаясь с ними, первичные пациенты делали вывод о «бесполезности» оперативных вмешательств и последующей терапии, которые принесут «только мучения», и отказывались от лечения.

На катамнестическом этапе происходит трансформация первоначальных нозогенных реакций. Так, М. А. Самушия, Е. А. Мустафина [11] выделяют в рамках психогенных реакций тревожно-депрессивные, тревожно-гипоманиакальные и тревожно-диссоциативные нозогенные реакции. В то же время все изученные этими авторами пациенты обследовались в среднем через 1,5–2,5 месяца после установле-

ния диагноза онкологического заболевания, на этапах прохождения очередного курса химио- или лучевой терапии, т. е. ещё на незавершенном этапе интенсивных лечебных мероприятий, и данные клинические проявления существенным образом отличаются от клинической картины пограничных психических расстройств, наблюдавшихся нами у аналогичного контингента больных на более отдаленных этапах наблюдения, спустя 0,5 года – 8 лет. Клинические проявления, свойственные для острых психогенных реакций (гипоманиакальные, диссоциативные), на дальнейших этапах замещаются иной психопатологической симптоматикой – хронизированными тревожно-депрессивными расстройствами с навязчиво-фобической, астенической и нередко резидуально-органической симптоматикой [12]. Так, при обследовании 158 пациенток с верифицированными диагнозами злокачественной патологии репродуктивной системы (из них 110 человек с опухолями молочной железы и 48 – с гинекологической онкопатологией), находившимися после стационарного лечения с применением радикальных хирургических операций на различных этапах диспансерного наблюдения, у 107 (67,7%) обследованных были выявлены нозологически очерченные психические расстройства пограничного уровня, у 51 (32,3%) – донозологические нарушения, которые представляли нерезко выраженные, атипичные (неспецифичные) симптомы, не укладывающиеся в какую-либо диагностическую рубрику МКБ-10. У некоторых пациенток по прошествии уже нескольких лет (пять и более) после проведенной операции и курсов химиотерапии, с благоприятным соматическим статусом и прогнозом, психическое состояние характеризовалось ригидными астено-депрессивно-фобическими симптомами с тревожным ожиданием рецидива онкологического заболевания. Подобным пациенткам были свойственны низкая мотивация к включению в психотерапевтический процесс и недостаточность личностных ресурсов для освоения приемов когнитивно-поведенческой терапии. Исследования копинг-стратегий и механизмов личностных защит выявили несостоятельность сознательных адаптивных механизмов совладания со стрессом (КМ) у большинства пациенток, а также напряженное использование дезадаптивных бессознательных МПЗ. С учетом клинических и индивидуально-психологических показателей применялись разновидности психотерапевтических техник. Так, выявление у пациенток грубых проявлений психологических защит («отрицание», «вытеснение» и «регрессия») служило дополнительным показанием к гипнотерапии. Лица с более адаптивными защитными механизмами, но низко оценившие такие области своей жизни, как «социальные отношения», «окружающая среда», были настроены на активную работу с психотерапевтом и обсуждение проблем взаимоотношений, появившихся как в связи с онкологическим заболеванием, так и существовавших до него и служивших источником дистресса. Когнитивная терапия в данном случае воспринималась пациентками как более приемлемая. Объективная динамика психического статуса в процессе психотерапии свидетельствовала об эффективности психотерапевтического вмешательства.

#### **Нозогенные факторы и функциональный диагноз**

Таким образом, на психическое состояние больных с онкологическими заболеваниями влияет множество

факторов, которые можно разделить на три основных блока: клинико-соматический, клинико-психологический и социальный (таблица).

Клинико-соматический блок включает онкологический статус пациента, проводимые ему по данному поводу лечебные вмешательства и их возможные осложнения, прогноз развития заболевания. На всех своих этапах течения онкологическое заболевание (независимо от эффективности проводимой терапии) обладает мощным стрессогенным влиянием на личность пациента, и сам факт установления диагноза может быть причиной возникновения пограничного психического расстройства. Безусловно, облегчают декомпенсацию психического состояния и побочные эффекты оперативных вмешательств и адъювантной терапии, которые оказывают астенизирующее влияние на психосоматический статус пациентов и снижают их адаптационные ресурсы на биологическом и личностном уровне. Нередко отмечается заострение имеющихся резидуально-органических стигм, и даже формирование расстройств, которые можно квалифицировать как органические тревожные и депрессивные расстройства. Актуальный соматический статус на каждом этапе течения онкологического заболевания можно определить как функциональный соматический диагноз, то есть набор клинических характеристик, обусловленных спецификой заболевания, этапом проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, вероятным прогнозом болезни.

Важное значение для адаптации пациентов в условиях онкологического заболевания имеют социальные факторы, в первую очередь семейные и микросоциальные отношения, степень сохранности трудовой адаптации. Заболевание раком, как правило, оказывает существенное влияние на социальное поведение пациентов, которое варьирует в широких пределах – может наблюдаться практически полная социальная аутизация (даже при благоприятном прогнозе заболевания) с разрывом всяких отношений с окружающими (родственниками, бывшими сослуживцами и т. д.). Обычно это мотивируется крайней субъективной нежелательностью возможных распросов пациентов об их заболевании, ожиданием

проявлений «притворного» (по мнению пациентов) сочувствия и жалости в их адрес. В других случаях заболевание не оказывает очевидного влияния на жизнь пациентов и после проведения радикальных оперативных вмешательств и адъювантной терапии они возвращаются к привычной жизни и к прежней трудовой деятельности. В то же время, даже объективно не нуждаясь в какой-либо регулярной психиатрической и психотерапевтической помощи, эти лица делились с психотерапевтами своим личностным опытом в связи с перенесенной ими болезнью и признавались, что заболевание раком, последствия оперативного вмешательства (например, у женщин после операции мастэктомии) сильно повлияли на их отношение к жизни и породили неизбежные тревоги и опасения как за свою жизнь и здоровье, так и за сохранность семейных отношений. По нашим наблюдениям, существенное адаптивное влияние на пациентов онкологического профиля в условиях нарушенной трудоспособности оказывает, помимо прочных семейных отношений, способность найти альтернативные виды деятельности. Так, имеются наблюдения в отношении длительно болеющих (до 10 и более лет) пациентов с неоперабельными онкологическими расстройствами, в связи с чем они вынуждены были регулярно проходить повторные курсы адъювантной терапии (химио- и лучевой). Несмотря на очевидную психическую и соматическую астенизацию, у данных лиц можно было констатировать отсутствие в психическом статусе очерченных аффективных расстройств. Стабильность их психического состояния обеспечивалась вниманием и заботой со стороны родственников, а также увлеченностью определенной деятельностью, которая полностью поглощала их время и внимание (можно назвать это «хобби» – занятие любительской живописью, постоянные хлопоты по благоустройству дачи и т. д.). Констатацию совокупности сохраненных и нарушенных сторон социальной адаптации пациентов можно обозначить как функциональный социальный диагноз, который оказывает не менее значимое влияние на их психический статус, чем собственно онкологическое заболевание.

**ТАБЛИЦА.**

**Факторы, влияющие на динамику психического состояния у онкологических больных**

Клинико-соматический блок	Клинико-психологический блок		Социальный блок
	Психопатологический аспект	Психологический аспект	
1. Локализация опухоли 2. Стадия заболевания 3. Длительность и прогноз заболевания 4. Характер оперативных вмешательств 5. Адъювантная терапия	↓ Характер и тяжесть психических расстройств	Внутренняя картина болезни (КМ и МПЗ) ↓	1. Семейный статус 2. Трудоспособность 3. Социальная поддержка 4. Условия жизни и материальное положение 5. Социальный статус и социальный прогноз
↓ Функциональный соматический диагноз	Функциональный психиатрический диагноз		↓ Функциональный социальный диагноз
	↓ Психофармакотерапия	↓ Психотерапия	↓ Социотерапия
↓ Динамика соматического, психического и социального статуса			
<b>Позитивная динамика:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Санация психических расстройств на фоне стабилизации соматического состояния</li> <li>• Позитивный личностный рост</li> <li>• Реадаптация</li> <li>• Ресоциализация</li> </ul>		<b>Негативная динамика:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронизация пограничных психических расстройств на фоне стабилизации или ухудшения соматического состояния</li> <li>• Эндореактивное личностное развитие</li> <li>• Социальная аутизация</li> </ul>	

Функциональный психиатрический диагноз у больных онкологического профиля включает не только констатацию психического расстройства, но и установление его взаимосвязей с преморбидными личностными особенностями и иной патологической «почвой» (например, резидуально-органическими проявлениями со стороны центральной нервной системы), степени субъективной патогенности для личности онкологического заболевания с учетом его реального прогноза, локализации, характера функционирования КМ и МПЗ, а также контекста социального функционирования пациента.

Своевременные психофармакологические, психотерапевтические и психосоциальные влияния позволяют эффективно предупреждать и купировать психические расстройства у этих пациентов. Работа с родственниками онкологических больных также входит в компетенцию психотерапевта, поскольку они нередко переживают болезнь близкого человека едва ли не острее, чем сам пациент. Об обязанностях и бремени стресса, ложащихся на семью пациента, и изучении распространенности психических расстройств у родственников пациентов говорится в работе V. Rorek, K. Honig [13]. По данным ряда исследований, психические расстройства часто отмечаются среди близких родственников больных раком. Так, распространенность тревоги, депрессии, состояний дистресса и нарушений сна, измеренных при помощи формализованных опросников, колеблется в пределах от 20 до 40%, а у 10% близких родственников пациентов со злокачественными опухолями разной локализации можно диагностировать посттравматическое стрессовое расстройство в ответ на болезнь близкого. Факторами устойчивости/уязвимости к формированию психических расстройств у родственников онкологических пациентов являются: стадия онкологического заболевания; уровень стресса, ложащегося на самих больных; объем получаемой психосоциальной помощи; степень развития социальных связей пациента; характер внутрисемейных отношений; дополнительные факторы стресса, а также объем социальных обязательств родственников. Авторы указывают, что не только пациент, но и его родственники должны быть включены в программы реабилитации, с ними должны работать психологи и психотерапевты, и в отдельных случаях они нуждаются в назначении психофармакотерапии. Выводы V. Rorek, K. Honig подтверждаются эмпирическими наблюдениями автора данной статьи, наблюдавшего парадоксальные случаи, когда не родственники онкологического пациента приводили его на прием к психиатру (психотерапевту), а наоборот, сами онкологические пациенты с сохраненным психическим статусом приводили своих родственников, у которых выявлялись депрессивные расстройства, развившиеся после того, как раком заболел член семьи. Как показывает практика, стрессовой психической декомпенсации, как правило, предшествует констелляция психогенных факторов. Так, у одного из пациентов, преморбидно здорового и вполне успешно социально адаптированного мужчины 32 лет, ранее длительное время (около двух лет) была стрессовая ситуация, связанная со злокачественным онкологическим заболеванием его матери. После длительного лечения состояние матери стабилизировалось, но у пациента сохранялось состояние некоторой подавленности и апатии с элементами ангедонии, что можно было с клини-

ческих позиций расценить как субдепрессивное состояние. Декомпенсация психического состояния пациента произошла после того, как у него самого случилась серия обострений невралгии тройничного нерва, что существенно затруднило его социальное функционирование и у него развилось депрессивное расстройство (несмотря на ремиссию неврологического заболевания), которое можно было квалифицировать как умеренный депрессивный эпизод по МКБ-10. Пациент самостоятельно обратился к психиатру и на фоне приема антидепрессанта из группы СИОЗС и нескольких сеансов когнитивно-поведенческой терапии произошло быстрое купирование депрессии с рационализацией его отношения к болезни матери и собственному заболеванию и формированием адаптивных паттернов поведения.

### Заключение

Таким образом, психотерапевтическое вмешательство у пациентов онкологического профиля тем эффективнее, чем на более ранних этапах оказания специализированной помощи оно осуществляется. По нашему мнению, критическим периодом для дальнейшей адаптации (либо дезадаптации) личности в ситуации болезни и неопределенности её исхода являются сроки от нескольких месяцев до года после установления диагноза и проведения радикальных хирургических вмешательств. В этот период, как правило, заканчиваются активные лечебные мероприятия (химиотерапия) и у пациента появляется возможность оценить наступившие изменения в своем здоровье и качестве жизни, социальном статусе. На данном этапе пациента можно сравнить с комбатантом, вышедшим из «боя» с болезнью и осмысляющим свой болезненный опыт. И то, как пройдет это осмысление – с позиций инкорпорирования этого опыта в собственную систему ценностей и жизненных смыслов, и в конечном итоге его рационального осмысления, что открывает дорогу дальнейшему личностному росту и развитию, либо в форме капитуляции перед болезнью, восприятия её как катастрофического жизненного события, навсегда и бесповоротно изменившего жизнь пациента, с формированием хронической депрессии и когнитивно-фобической симптоматики – зависит не только от дальнейшего качества жизни пациента, но во многом и его физическое выживание.

### ЛИТЕРАТУРА

- Holland J. Psychooncology: where are we, and where are going? J. Psychosocial Oncology. 1992. № 2. P. 103-112.
- Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. СПб.: Питер, 2001. 288 с. *Sajmonton K., Sajmonton S. Psixoterapiya raka. SPb.: Piter, 2001. 288 s.*
- Wolcott D.L., Jacobsen P.B., Loscalzo M.J. Supportive Oncology: New Models for the Role of Psychiatry in Cancer Care. Focus: The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry. Psychosomatic Medicine and Integrated Care. 2013. № 11 (4). P. 471-481.
- Бухтояров О.В., Архангельский А.Е. Психогенный кофактор канцерогенеза. Возможности применения гипнотерапии. СПб.: Алетейя, 2008. 264 с. *Buxtojarov O.V., Arxangel'skij A.E. Psixogennyj kofaktor kancerogeneza. Vozmozhnosti primeneniya gipnoterapii. SPb.: Aleteja, 2008. 264 s.*
- Куприянова И.Е., Семке В.Я. Качество жизни и психическое здоровье. Томск, 2004. 121 с. *Kuprijanova I.E., Semke V.Ya. Kachestvo zhizni i psixicheskoe zdorov'e. Tomsk, 2004. 121 s.*
- Fawzy F.I., Fawzy N.W., Hyun C.S., et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival 6 years later. Archives of General Psychiatry. 1993. № 50. P. 681-689.

7. Stein S., Hermanson K., Spiegel D. New directions in psycho-oncology. *Current Opinion in Psychiatry*. 1993. № 6. P. 838-846.
8. Hersh J et al. Psychosocial intervention and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. *J. Psycho-Oncology*. 2009. № 18. P. 795-810.
9. Bränström R., Kvillemo P., Akerstedt T. Effects of Mindfulness Training on Levels of Cortisol in Cancer Patients. *Psychosomatics. The Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*. 2013. № 54 (2). P. 158-164.
10. Смулевич А.Б. Депрессии в онкологической практике (клиника, типологическая дифференциация). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013. № 3. С. 4-8.
- Smulevich A.B. Depressii v onkologicheskoy praktike (klinika, tipologicheskaya differenciatsiya). Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2013. № 3. S. 4-8.*
11. Самушия М.А., Мустафина Е.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. № 3. С. 11-16.

*Samushiya M.A., Mustafina E.A. Nozogenii (psixogennye reakcii) u zhenshhin so zlokachestvennymi opuxolyami organov reproduktivnoj sistemy. Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2007. № 3. S. 11-16.*

12. Березанцев А.Ю., Монасыпова Л.И., Стражев С.В., Спиртус А.М. Клинические и психосоциальные аспекты реабилитации женщин с онкологической патологией репродуктивной системы. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011. № 1. С. 28-33.

*Berezantsev A. Yu., Monasyпова L.I., Strazhev S.V., Spirtus A.M. Klinicheskie i psixosocial'nye aspekty rehabilitatsii zhenshhin s onkologicheskoy patologiej reproduktivnoj sistemy. Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2011. № 1. S. 28-33.*

13. Popek V., Honig K. Krebs und Familie: Aufgaben und Belastungen Angehöriger. *Der Nervenarzt*. 2015. № 86 (3). P. 266-273.



УДК: 616.89-02-021

Код специальности ВАК: 14.01.06

## ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ЖАЛОБАМИ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ОБСЛЕДОВАННЫХ ПСИХИАТРОМ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

И. И. Китаева, Е. Е. Горячева,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Горячева Екатерина Евгеньевна – e-mail: goryacheva.katerina@list.ru*

Дата поступления  
17.08.2018

**Введение.** Широкая распространённость патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стойкая симптоматика, низкая комплаентность этих пациентов обуславливают необходимость изучения психического статуса и приверженности к терапии. **Цель:** изучить структуру психопатологических особенностей пациентов с патологией ЖКТ, наблюдающихся амбулаторно и стационарно. **Материалы и методы.** Клинико-психопатологическим, клинико-anamnestическим методами было обследовано 126 пациентов амбулаторного приёма у психиатра и 151 больной гастроэнтерологического стационара. **Результаты.** У пациентов стационара чаще выявляются невротические расстройства ( $p=0,0001$ ) и патологические черты характера ( $p<0,0001$ ). У амбулаторных больных чаще диагностируются депрессивные нарушения ( $p=0,0003$ ). Всех обследованных характеризует широкая коморбидность психических нарушений, низкая комплаентность.

**Ключевые слова:** патология желудочно-кишечного тракта, депрессивные нарушения, невротические, связанные со стрессом и соматоформные нарушения, расстройства личности, комплаентность.

**Introduction.** The wide prevalence of, persistent of symptoms, low compliance of these patients, are necessitate to study of mental status and adherence to therapy. **Purpose of the study.** To investigate the structure of psychopathological features of patients with gastroenterological pathology, who asked outpatient consultation of psychiatrist and patients who were in the gastroenterological department of hospital. **Materials and methods.** Clinical-psychopathological, clinical-anamnestic methods were used in examining of 126 patients who asked outpatient consultation of psychiatrist and 151 patients who were in the gastroenterological department of hospital. **Results.** Patient who asked outpatient consultation of psychiatrist statistically significantly more often had depressive disorders ( $p=0,0003$ ) and patients who were in the gastroenterological department of hospital statistically significantly more often had neurotic ( $p=0,0001$ ) and pathological features of character ( $p<0,0001$ ). Patients had broad comorbidity of psychopathological disorder and low compliance.

**Key words:** pathology of gastrointestinal tract, depressive disorders, neurotic, related to stress and somatoform disorders, personality disorders, compliance.

### Введение

Повышенный интерес к гастроэнтерологической патологии обусловлен широкой распространённостью заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как среди взрослого [1], так и среди детского населения [2, 3]. Согласно актуальным литературным данным, не вызывает сомнений существенная роль психо-эмоционального фактора в возникновении и рецидивировании гастроэнтерологических симптомов [4–6], что определяет необходимость междисципли-

нарного подхода в ведении этих больных [7, 8]. Пациенты с жалобами на нарушения со стороны ЖКТ (боли, жжение, ощущение «кома в пищеводе, кишечнике», пульсация, распирание, различные вкусовые изменения, нарушения аппетита и др.), которые выходят за рамки гастроэнтерологического заболевания и не купируются на фоне соматотропной терапии, требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики совместно с врачом-психиатром [4, 9].

При возникновении жалоб со стороны ЖКТ пациенты проходят обследование и лечение у терапевтов, педиатров, гастроэнтерологов амбулаторно и, в сложных для диагностики и терапии случаях, особенно при резистентности симптомов к фармакотерапии гастроэнтерологического профиля, стационарно. При этом обращает на себя внимание низкая комплаентность больных, которая обусловлена комплексом факторов с определяющим влиянием на нее аффективных, невротических нарушений и патологических черт характера, а также психологических особенностей (типа отношения к болезни, копинг-стратегий, акцентированных черт характера) и социального статуса (уровня образования, отношений в родительской и собственной семье, трудовой занятости) [10].

В гастроэнтерологических стационарах пациенты имеют возможность посещать психотерапевта, однако, со слов лечащих врачей, не чувствуют необходимости в помощи специалиста в области психического здоровья и не выполняют его рекомендаций.

По данным литературы, своевременное выявление и комплексная терапия нарушений со стороны ЖКТ и сопутствующих психических расстройств обеспечат возможность достижения стойкой ремиссии, снизят частоту госпитализаций в соматические стационары, повысят уровень качества жизни пациентов и существенно сократят экономические затраты на лечение [11].

**Цель исследования:** изучить структуру психопатологических особенностей пациентов с патологией ЖКТ, наблюдающихся амбулаторно и стационарно.

**Материалы и методы**

Обследованную группу составили 126 пациентов с гастроэнтерологическими жалобами от 18 до 69 лет, обратившихся за амбулаторной помощью к врачу-психиатру в рамках частной клиники за восемь месяцев. Среди них было 99 (78,6%) женщин и 27 (21,4%) мужчин, средний возраст составил 39,6±14,05 года.

Группу сравнения составили больные, находившиеся на стационарном лечении в гастроэнтерологических стационарах на базах ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» Автозаводского района и ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Психиатром был обследован 151 больной. Среди них было

88 (58,3%) женщин и 63 (41,7%) мужчины в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст 41,6±2,06 года).

Психиатрический диагноз устанавливался с помощью клинко-психопатологического и клинко-анамнестического методов в соответствии с критериями МКБ-10.

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 6.0. Использовалось стандартное (среднеквадратическое) отклонение, двухсторонний тест Фишера [12].

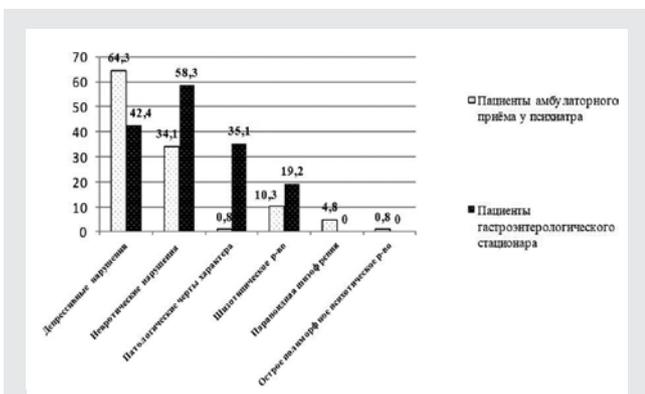
**Результаты исследования**

Среди всех амбулаторных больных, обратившихся за восемь месяцев к психиатру, 28,8% (126 пациентов) предъявляли комплекс гастроэнтерологических жалоб, совокупность которых предполагала наличие патологии ЖКТ. Тошнота выявлялась у 64 (50,8%) больных; боли и неприятные ощущения в животе – у 40 (31,7%); чрезмерная настороженность в отношении телесных ощущений со стороны гастроэнтерологической сферы, мысли о наличии серьёзного заболевания – у 30 (23,8%), из них канцерофобия – у 24 (19,1%); запор – у 15 (11,9%); рвота – у 13 (10,3%); изжога – у 11 (8,7%); отрыжка – у 8 (6,3%), вздутие – у 5 (4,0%); понос – у 4 (3,2%); диспепсия без уточнения – у 8 (6,3%) обследованных.

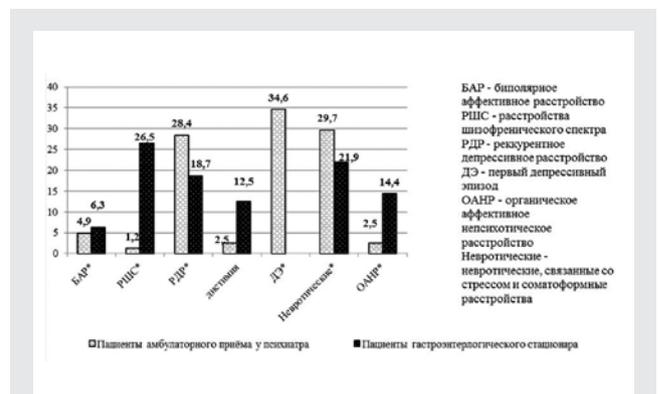
Из 126 (100%) пациентов с гастроэнтерологическими жалобами лишь 31 (24,6%) больной обращался к гастроэнтерологам и 27 (21,4%) человек регулярно наблюдались и получали терапию по поводу патологии ЖКТ.

Из числа больных, обращавшихся к врачам-гастроэнтерологам (31 человек), 12 (38,7%) ранее лечились у психиатра или психотерапевта, 19 (61,3%) получали терапию у психиатра впервые. Пациенты этой группы в 61,3% случаев были направлены к психиатру неврологами, в 29% – решили обратиться за помощью самостоятельно, в 9,7% – по рекомендации врачей других специальностей и лишь в 3% наблюдений консультация психиатра была рекомендована врачом-гастроэнтерологом. На момент обращения к психиатру длительность жалоб на нарушения со стороны ЖКТ была в среднем 8,8 года, на нарушения душевного состояния – 7,9 года. Терапия по поводу психических нарушений была эффективна в отношении гастроэнтерологической симптоматики у 20 (64,5%) пациентов.

Со слов амбулаторных пациентов, регулярно наблюдавшихся у гастроэнтерологов, эффективным лечение



**РИС. 1.** Распространённость психических нарушений у пациентов гастроэнтерологического стационара и у амбулаторных пациентов у психиатра с жалобами на нарушения ЖКТ, в %.



**РИС. 2.** Нозологическая принадлежность депрессивных нарушений среди обследованных больных (%).

заболевания ЖКТ было лишь у 8 человек (29,6%), неэффективным – у 19 (70,4%) обследованных.

Более половины амбулаторных больных, лечившихся у гастроэнтеролога – 15 (55,6%) сообщили, что нарушали рекомендации, предписанные врачом-гастроэнтерологом, объясняя это тем, что не видели эффекта от назначений. Рекомендации психиатра нарушали 16 (51,6%) пациентов, причём 9 (29%) из них были некомплаентны на фоне положительной динамики в состоянии здоровья.

Больные, проходившие стационарное лечение, в 77 (47,1%) случаях отмечали, что имели опыт недостаточной или вовсе неэффективной терапии у гастроэнтеролога. В 22 (14,6%) наблюдениях среди причин смены врача указывалось отсутствие эффекта от лечения. К психиатру обращались 33,8% обследованных, как правило, однократно, по направлению лечащего врача – к психотерапевту соматической больницы, в которой находился пациент. За повторной амбулаторной помощью к психиатру обращались лишь единицы обследованных больных.

В группе стационарных пациентов, как и среди амбулаторных, преобладали некомплаентные больные. О нарушении рекомендаций гастроэнтеролога сообщили 52,3% обследованных. Комплаентность в отношении рекомендаций психиатра также можно охарактеризовать как низкую – после однократной беседы с психотерапевтом, полученные назначения выполнялись частично, во время стационарного лечения (приём минимальных доз трициклических антидепрессантов, бензодиазепинов), после выписки из стационара медикаментозное лечение больным самостоятельно прекращалось или возобновлялось эпизодически.

На амбулаторном приеме психиатра у пациентов с жалобами на нарушения ЖКТ чаще диагностировались депрессивные нарушения – 64,3% случаев. Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства выявлялись у 34,1% больных, шизотипическое расстройство – у 10,3% обследованных. Лишь у 1 (0,8%) пациента было выявлено шизоидное расстройство личности. В 4,8% случаев диагностировалась параноидная шизофрения, в 0,8% – острое полиморфное психотическое расстройство, которые не были обнаружены среди пациентов гастроэнтерологического стационара.

При обследовании пациентов гастроэнтерологического стационара наиболее часто диагностировались невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (58,3%) и депрессивные нарушения (42,4%). У 35,1% больных выявлялись патологические черты характера, которые по степени выраженности соответствовали расстройствам личности. Однако, ввиду недостаточности катamnестических данных, подтверждающих наличие эпизодов социальной дезадаптации, постановка диагноза расстройства личности в соответствии критериям МКБ-10, являлась затруднительной. Шизотипическое расстройство обнаруживалось в 19,2% наблюдений (рис. 1).

Таким образом, в группе амбулаторных пациентов, обратившихся к психиатру, значительно чаще выявлялись депрессивные нарушения ( $p=0,0003$ ). В группе пациентов гастроэнтерологического стационара статистически значимо чаще диагностировались невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства ( $p=0,0001$ ), патологические черты характера ( $p<0,0001$ ).

Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства у пациентов амбулаторного приёма у психиатра были представлены генерализованным тревожным расстройством (ГТР) – 21,4%, паническим расстройством – 10,3%, конверсионным расстройством – 4,8%, соматоформным расстройством – 0,8%, нервной булимией – 0,8%, соматизированным расстройством – 0,8%.

Среди пациентов гастроэнтерологического стационара невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства диагностировались статистически значимо чаще: ГТР – 33,1%, паническое расстройство – 16,6%, специфические фобии – 15,2%, ипохондрическое расстройство – 15,2%, обсессивно-компульсивное расстройство – 11,9%, социальные фобии – 9,3%, соматоформное болевое расстройство – 8,0%, посттравматическое стрессовое расстройство – 6,0%.

У пациентов с жалобами на нарушения ЖКТ на амбулаторном приеме у психиатра депрессивные нарушения статистически значимо чаще ( $p<0,001$ ) диагностировались (67,9%), чем у пациентов гастроэнтерологического стационара (42,4%). В большинстве случаев (34,6%) выявлялись первый депрессивный эпизод и рекуррентное депрессивное расстройство (28,4%).

Среди стационарных пациентов гастроэнтерологического профиля наиболее часто (более 10%) депрессия диагностировалась в рамках такой эндогенной патологии, как шизотипическое расстройство (26,5%), рекуррентное депрессивное расстройство (18,7%), дистимия (12,5%).

В рамках невротических нарушений депрессия встречалась несколько чаще у пациентов амбулаторного приёма у психиатра (29,7%), чем среди пациентов гастроэнтерологического стационара (21,9%), однако, статистически значимой разницы не было выявлено (рис. 2).

Патологические черты характера среди пациентов гастроэнтерологического стационара диагностировались в 35,1% случаев, что статистически значимо чаще ( $p<0,0001$ ), чем среди пациентов, обратившихся амбулаторно к психиатру (0,8% – шизоидное расстройство личности). У стационарных больных чаще (5% и более) выявлялись эмоционально неустойчивое расстройство личности (импульсивного типа) – у 9,4%, параноидное – у 24,5%, истерическое – у 16,9%, ананкастное – у 64,2%, зависимое – у 24,5%, шизоидное – у 5,7% обследованных.

Диагноз шизотипического расстройства личности был выставлен 19,2% больных, находящихся на стационарном лечении. Среди амбулаторных пациентов шизотипическое расстройство диагностировалось в 10,3% наблюдений.

В большинстве случаев у пациентов, как на амбулаторном приеме, так и у находившихся на стационарном лечении диагностировалась сочетанная психическая патология. Таким образом, суммарный процент выявленных нарушений составляет более 100%, что связано с высокой коморбидностью психических расстройств у пациентов гастроэнтерологического профиля.

#### Выводы

Таким образом, проведённое исследование обозначило следующие проблемы:

1. На амбулаторном приёме у психиатра более четверти пациентов (28,8%) предъявляют комплекс жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и нуждаются в коррекции соматического и психического состояния.

**2.** Большинство пациентов с длительными жалобами на психические нарушения, наблюдающиеся у гастроэнтерологов, обращаются к психиатрам по направлению неврологов (61,3%) или самостоятельно (29%). Лишь 3% больных этой группы получают от гастроэнтеролога рекомендацию обратиться к психиатру, что, вероятно, связано со стигматизацией психических расстройств среди врачей. При этом доктор опасается получить негативный эмоциональный ответ со стороны пациента на предложение обратиться за консультацией к психиатру в связи с подозрением на наличие психического расстройства.

**3.** Пациенты на комплексной терапии по поводу психических и соматических нарушений отмечают большую эффективность лечения в отношении гастроэнтерологической симптоматики, чем больные, получающие терапию только у гастроэнтеролога (64,5% и 29% соответственно), что доказывает необходимость совместного ведения таких пациентов гастроэнтерологом и психиатром.

**4.** У пациентов гастроэнтерологического стационара, по сравнению с амбулаторными пациентами с нарушениями со стороны ЖКТ, достоверно чаще выявляются невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства, а также патологические черты характера, что, вероятно, объясняется тесной связью клинически более тяжелой гастроэнтерологической симптоматики и более выраженной психической патологии. Низкая выявляемость патологических черт характера на амбулаторном приеме у психиатра, возможно, объясняется тем, что пациент с психопатией имеет сниженную критику к своему состоянию, редко обращается за помощью к психиатру в период компенсации. В стадии декомпенсации на первый план в большинстве случаев выступают жалобы соматического регистра, по поводу которых пациент обращается к гастроэнтерологу.

**5.** Обследованных больных в обеих группах характеризует широкая коморбидность психических нарушений.

**6.** Пациенты, обратившиеся амбулаторно за консультацией к психиатру, так же, как и больные стационарного отделения, демонстрируют сниженную комплаентность как в отношении гастроэнтерологического лечения, так и терапии, назначенной психиатром.

**7.** Сложность психосоматических отношений указывает на необходимость совместного ведения таких пациентов гастроэнтерологом и психиатром, что будет способствовать повышению эффективности терапии и формированию ремиссии.

#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2013.  
*Gastroehnterologiya. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. Ivashkina V.T., Lapinoy T.L. Moskva: GEHOTAR Media, 2013.*

**2.** Катерная Ю.Е. Особенности психического здоровья подростков, имеющих соматическую патологию. Медицинский альманах. 2017. № 5. С. 139-143.  
*Katernaya Yu.E. Osobennosti psixicheskogo zdorov'ya podrostkov, imeyushix somaticheskuyu patologiyu. Medicinskij al'manax. 2017. № 5. S. 139-143.*

**3.** Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Мотыженкова О.В. Патология желудочно-кишечного тракта учебное пособие. Оренбург. 2016. 169 с.

*Vyalkova A.A., Gordienko L.M., Motyzenkova O.V. Patologiya zheludochno-kishechnogo trakta uchebnoe posobie. Orenburg. 2016. 169 s.*

**4.** Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т., Курбатова А.А., Рупчев Г.Е. Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушения интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 6. С. 20-28.

*Poluehktova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T., Kurbatova A.A., Rupchev G.E. Rol' ehmocional'nyx rasstrojstv, lichnostnyx osobennostej i narusheniya intra-ceptivnyx oshhushhenij v formirovanii somaticheskix simptomov u bol'nyx s sindromom razdrzhennogo kishechnika. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013. № 6. S. 20-28.*

**5.** Ткачёва Н.В., Савенкова Н.Д. Опыт применения современного седативного средства у пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2012. № 9. С. 54-57.

*Tkachyova N.V., Savenkova N.D. Opyt primeneniya sovremennogo sedativnogo sredstva u pacientov s zabolevaniem zheludochno-kishechnogo trakta. Lechashhij vrach. 2012. № 9. S. 54-57.*

**6.** Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. Levenstein, S. Rosenstock, R.K. Jacobsen, T. Jorgensen // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. № 3. P. 498-506.

**7.** Пахомов С.М. Исследование некоторых психологических показателей у больных с патологией желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 104-107.

*Paxomov S.M. Issledovanie nekotoryx psixologicheskix pokazatelej u bol'nyx s patologiej zheludochno-kishechnogo trakta. Medicinskij al'manax. 2010. № 1. S. 104-107.*

**8.** Psychogastroenterology: a call for psychological input in Australian gastroenterology clinics / A. Mikocka-Walus, D. Turnbull, J.M. Andrews, N. Moulding, I. Wilson [et al.] // Intern. Med J. 2009. Vol. 39. P. 127-130.

**9.** Китаева И.И., Горячева Е.Е. Структура тревожных расстройств и приверженность к терапии у пациентов с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2015. № 2. Т. 47. С. 72-76.

*Kitaeva I.I., Goryacheva E.E. Struktura trevozhnyx rasstrojstv i priverzhenost' k terapii u pacientov s funkcional'noj patologiej zheludochnokishechnogo trakta. Nevrologicheskij vestnik im. V.M. Bextereva. 2015. № 2. T. 47. S. 72-76.*

**10.** Горячева Е.Е. Влияние психопатологических и социально-психологических особенностей на приверженность к терапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Е.Е. Горячева. Москва. 2018. 26 с.

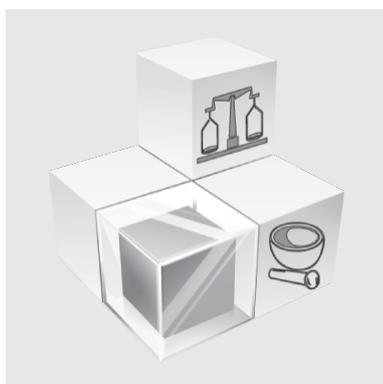
*Goryacheva E.E. Vliyanie psixopatologicheskix i social'no-psixologicheskix osobennostej na priverzhenost' k terapii u pacientov s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.06 / E.E. Goryacheva. Moskva. 2018. 26 s.*

**11.** Роль психологической коррекции в комплексном лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Г.Л., Юренев, Н.А. Сирота, Д.Т. Дичева, Е.Н. Биткова, И.В. Маев // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 8. С. 42-49.

*Rol' psixologicheskoy korrekcii v kompleksnom lechenii bol'nyx gastroehzofageal'noj refluksnoj boleznyu / G.L., Yurenev, N.A. Sirota, D.T. Dicheva, E.N. Bitkova, I.V. Maev // Terapevticheskij arxiv. 2014. T. 86. № 8. S. 42-49.*

**12.** Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STAUISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

*Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskix dannyx. Primenenie paketa prikladnyx programm STAUISTICA. M.: MediaSfera, 2006. 312 s.*



# ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.12

Код специальности ВАК: 14.04.03

## РАЗВИТИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**А. В. Фотева, Н. Б. Ростова,**

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

**Ростова Наталья Борисовна** – e-mail: [N-Rostova@mail.ru](mailto:N-Rostova@mail.ru)

Дата поступления  
03.05.2018

Статья посвящена вопросам деятельности отечественных предприятий-производителей лекарственных препаратов, сложностям их развития в современных условиях регулирования сферы обращения лекарственных средств и особенностям развития фармацевтического рынка в Российской Федерации на современном этапе развития здравоохранения. В среде активно развивающегося в последние годы фармацевтического рынка в РФ отечественные производители лекарственных препаратов (ЛП) находятся в динамично меняющихся экономических, общественно-политических и социально-технологических условиях осуществления деятельности. Результаты проведенного SWOT-анализа деятельности предприятия позволили определить сильные и слабые стороны, а также потенциальные возможности и угрозы производителя лекарственных препаратов, представленного в статье. Проведенный анализ позволил наметить направления развития предприятия-производителя ЛП в РФ на современном этапе, включающие в себя как политику привлечения необходимых финансовых ресурсов, так и оптимизацию всех имеющихся ресурсов. В части оптимизации ресурсов запланирована работа по повышению эффективности использования производственного потенциала и управлению финансовыми ресурсами, разработке стратегии ассортиментной политики, развитию технологий маркетинга и продаж, а также обучению и подготовке кадрового потенциала. В рамках каждого направления предусмотрен поиск организационных, технологических, информационных или образовательных решений. Системным решением, способствующим реализации обозначенных направлений является формирование фармацевтического кластера на территории субъекта РФ.

**Ключевые слова:** SWOT-анализ, производство лекарственных препаратов, предприятие-производитель лекарственных препаратов, фармацевтический кластер, оптимизация деятельности по производству лекарств, тройная спираль развития инноваций, лекарственное обеспечение, государственная политика поддержки отечественных производителей, подготовка специалистов.

The article is devoted to the issues of activity and complexities of development of domestic manufacturers of medicines in the current conditions of regulation of the sphere of medicinal products circulation and features of development of the pharmaceutical market in the Russian Federation at the present stage of development of public health. In the environment of the actively developing pharmaceutical market in the Russian Federation in recent years, domestic producers of medicines (LP) are in dynamically changing economic, socio-political and socio-technological conditions for carrying out their activities. The results of the SWOT-analysis of the company's activities made it possible to identify the strengths and weaknesses, as well as the potential opportunities and threats of the drug manufacturer presented in the article. The analysis made it possible to outline the directions of the development of the LP enterprise in the Russian Federation at the present stage, which include both a policy of attracting the necessary financial resources and the optimization of all available resources. In terms of resource optimization, work is planned to improve the efficiency of using productive capacity and managing financial resources, developing an assortment policy strategy, developing marketing and sales technologies, and training and training human resources. Within each direction there is a search for organizational, technological, information or educational solutions. A system solution that facilitates the realization of the indicated directions is the formation of the Pharmaceutical Cluster in the territory of the subject of the Russian Federation.

**Key words:** SWOT analysis, production of pharmaceuticals, a pharmaceutical company, a pharmaceutical cluster, optimization of pharmaceutical production, a triple spiral of innovation development, drug provision, a state policy of supporting domestic producers, training specialists.

Государственная политика в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств (ЛС), определенная в последние годы, имеет следующие направления развития: модернизация системы здравоохранения, развитие и совершенствование лекарственного обеспечения населения, поддержка отечественных производителей по созданию и разработке новых ЛС, и др. В среде активно развивающегося в последние годы фармацевтического рынка в РФ отечественные производители лекарственных препаратов (ЛП) находятся в динамично меняющихся экономических, общественно-политических и социально-технологических условиях осуществления деятельности.

С одной стороны, рост заболеваемости и тенденция старения населения (увеличение продолжительности жизни), что определяет рост потребления ЛП, а с другой стороны – снижение доходов населения и оптимизация бюджета в системе здравоохранения. С одной стороны, рост продаж на фармацевтическом рынке, как по количеству проданных упаковок, так и в денежном эквиваленте, с другой стороны, консолидация участников фармацевтического рынка как на розничном сегменте, так и на рынке государственных закупок, определяющая снижение доходности всех участников товаропроводящей цепочки. С одной стороны, политика, ограничивающая закупку импортных ЛП в государственной системе, с другой стороны, локализация производств иностранных компаний на территории РФ, ужесточение регуляторных требований к производству ЛП в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (GMP), проведению доклинических и клинических исследований и формированию регистрационных досье. С одной стороны, увеличение доступа к различной информации о ЛП и процветающий маркетинг со стороны зарубежных производителей ЛП, позиционирующий импортные ЛП в более высоком ценовом диапазоне по отношению к отечественным, подчеркивая их качество и эффективность, с другой стороны – политика государственного регулирования цен на ЛП, не позволяющая формировать цену на отечественные ЛП, обеспечивающую доходность, необходимую для инвестирования в развитие российских предприятий-производителей ЛП.

Обеспечение эффективности деятельности отечественных производителей ЛП на определенном уровне доходности, необходимой для дальнейшего развития предприятия в данных обстоятельствах, требует определения направлений развития и грамотного управления процессами развития с целью адаптации к внешней среде (к изменениям экономических, общественно-политических и социально-технологических факторов), эффективного распределения внутренних ресурсов и использования имеющегося потенциала.

В этой связи целью нашего исследования являлась разработка направлений развития и политики управления отечественным предприятием-производителем ЛП в РФ на современном этапе.

В качестве объекта исследования выступало предприятие-производитель ЛП, осуществляющее свою деятельность на территории РФ с 1993 года и имеющее лицензию на производство, хранение и реализацию фармацевтических субстанций, получаемых методами выделе-

ния из химического сырья, производство, хранение и реализацию стерильных ЛП, а именно ЛП, не требующих специального выделения в отдельное производство – капли. Производство, хранение и реализация нестерильных ЛП: препаратов, не требующих специального выделения в отдельное производство, а именно жидкость, капли, капсулы, порошок, раствор, спрей, таблетки для использования в полости рта, таблетки не покрытые оболочкой, таблетки покрытые оболочкой. Ассортиментный портфель предприятия включает в себя несколько десятков наименований ЛП, являющихся, как правило, воспроизведенными ЛП, а также несколько биологических активных добавок и субстанций. Предприятием долгое время эксплуатировалось оборудование, приобретенное в 1990-х и в начале 2000-х годов, однако часть оборудования была обновлена в 2013 и 2017 годах. Действующее обновленное оборудование позволяет производить 10 млн таблеток, 800 000 капсул и 20 000 спреев в сутки. С 2009 года изучаемое предприятие-производитель ЛП работает по стандартам GMP.

В качестве основного метода использовалась методология SWOT-анализа, являющегося наиболее известным методом анализа, оценивающим состояние организации с учетом внутренней среды и внешних факторов, заключающегося в разделении всех факторов и явлений на четыре категории: Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), являющиеся факторами внутренней среды организации, Opportunities (возможности), Threats (угрозы), являющиеся факторами внешней среды. Идея разработки методики SWOT-анализа принадлежит профессору Кеннету Эндрюсу. Именно он занялся добавлением в анализ факторов извне и тех, что есть внутри, к матрице и получил в результате наглядную классификацию определений явлений, проектов или организаций для выбора основных факторов, определяющих уровень успеха [1].

Проведенный SWOT-анализ функционирования обозначенного предприятия-производителя ЛП позволил установить следующее. Сильные стороны изучаемого отечественного производителя ЛП – это собственная производственная база, соответствующая стандартам GMP, качество продукции, отвечающее всем предъявляемым требованиям, профессиональный коллектив, достаточный опыт производства ЛП, многолетний опыт сотрудничества с ТОП-дистрибьютерами и поставщиками, существенная доля рынка по некоторым позициям ЛП. Среди слабых сторон можно выделить высокую себестоимость производства по сравнению с конкурентами, неширокую линейку производимого ассортимента ЛП, в основном пересекающуюся с конкурентами, отсутствие длительного опыта в продвижении собственной продукции, недостаточность оборотного капитала, оборудование, мощность которого не позволяет произвести необходимое количество востребованной продукции, и, вероятно, неэффективное управление имеющимися ресурсами.

Угрозы представлены плохо управляемой себестоимостью продукции, недостаточной динамикой пополнения ассортимента, что обусловлено несколькими факторами: отсутствием достаточного опыта и знаний в фармацевтической разработке ЛП, включая организацию проведения

клинических исследований, длительной процедурой регистрации и вывода ЛП на рынок, необходимостью эксплуатации старого оборудования. Безусловными угрозами для предприятия являются: нехватка собственных ресурсов для увеличения мощности производства, системная зависимость от импортных субстанций, а также тот факт, что большая часть продаж приходится на ЛП, находящиеся в конце жизненного цикла с высокой конкуренцией на рынке.

При этом у предприятия имеется ряд возможностей: собственная научная база по разработке и регистрации ЛП, международные связи, положительная репутация на рынке, доверие покупателей, доступность продуктов компании для заказа и логистика. И все это в условиях государственной политики, направленной на поддержку разработки и производства отечественных ЛП.

Результаты SWOT-анализа деятельности предприятия-производителя ЛП, позволившие установить сильные и слабые стороны предприятия в современных условиях, а также потенциальные возможности и угрозы определили необходимость разработки направлений оптимизации деятельности (мероприятий), ориентированных как на совершенствование управления предприятия-производителя ЛП в современных условиях хозяйствования и определенной государственной политикой (соответствие потребностям и ожиданиям государственной политики), так и на увеличение доходности предприятия. В целом все мероприятия по совершенствованию любой деятельности или процесса можно разделить на следующие: привлечение финансовых ресурсов и оптимизация всех имеющихся ресурсов (информационных, кадровых, финансовых и др.), включая поиск организационно-технологических решений.

В рамках разработки стратегии развития предприятия на ближайшие несколько лет определены следующие направления: поиск новых источников финансирования, расширение производства посредством как увеличения ассортимента продукции, так и количества выпускаемой продукции, усиление текущих позиций, выход на новые рынки и развитие продаж и маркетинга, включая как развитие технологий продвижения, так и увеличение доли продвигаемой продукции, и др. (рис. 1).



**РИС. 1.**  
**Блок-схема стратегических направлений развития предприятия-производителя на современном этапе развития государственной политики и сферы обращения лекарственных препаратов.**

### Привлечение финансовых ресурсов.

Финансовые ресурсы потенциально планируется привлечь благодаря проводимой государством планомерной политике поддержки отечественных производителей ЛП, предусматривающей разные механизмы и регламентированной рядом документов.

Во-первых, государством принята программа РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы, утвержденная Постановлением Правительства № 305 от 15.04.2014. Цель программы: создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня. В программе четко определены задачи, целевые индикаторы и показатели программы, ожидаемые объемы реализации программы, а также объемы бюджетных ассигнований на реализацию проекта за счет федерального бюджета. В программе выделяют три подпрограммы: развитие производства ЛС и медицинских изделий (МИ), а также совершенствование регулирования в области обращения ЛС и МИ. Приоритетами государственной политики в сфере реализации программы определено софинансирование научно-исследовательских и опытноконструкторских работ при разработке отечественными компаниями ЛС и МИ, наиболее востребованных системой здравоохранения, создание на территории РФ инновационных территориальных кластеров, осуществляющих исследования и выпуск инновационной продукции [2]. При реализации совместных проектов по производству промышленной продукции кластера в целях импортозамещения утверждены правила предоставления из федерального бюджета субсидий участникам промышленных кластеров на возмещение части затрат [3].

Государственной политикой в части поддержки отечественных производителей предусмотрено предоставление субсидий на поддержку развития кооперации российских образовательных организаций высшего образования, государственных научных учреждений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства, в рамках подпрограммы «Институциональное развитие научно-исследовательского сектора» государственной программы РФ «Развитие науки и технологий» на 2013–2020 годы [4].

Кроме этого, государством предусмотрено предоставление субсидий из федерального бюджета Российским организациям на компенсацию части затрат, понесенных при реализации проектов по организации ЛС и (или) производства фармацевтических субстанций, в рамках государственной программы РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013–2020 годы» (подпрограмма «Развитие производства ЛС») [5].

Немаловажной мерой поддержки отечественных производителей ЛП, безусловно, можно считать ограничения государственных закупок иностранных ЛП, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, при осуществлении закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд, определенных постановлением правительства [6, 7].

Кроме государственных каналов в качестве источника привлечения финансовых ресурсов могут выступать фонды и инвесторы как отечественные, так и иностранные, так как предприятие негосударственное.

Привлечение финансовых ресурсов позволит отечественному производителю ЛП полностью обновить оборудование и увеличить мощность производства, что будет способствовать уменьшению себестоимости ЛП и сокращению дефицита продукции перед поставщиками. Расширение производства предусматривает запуск нового цеха по производству, закупку нового оборудования для выхода на качественно новый уровень автоматизации труда и снижения себестоимости, создание участка производства жидких форм и постепенную модернизацию текущих цехов. За счет дополнительного финансирования появляется возможность увеличить техническое обеспечение лабораторий для фармацевтической разработки большего количества ЛП, что будет способствовать оптимизации деятельности предприятия.

#### **Эффективное использование производственного потенциала.**

Эффективное использование имеющегося у предприятия-производителя оборудования, а именно своевременная и в нужном количестве закупка субстанций и вспомогательных веществ, регулярное техническое обслуживание и ремонт оборудования, закупка запасных частей, позволит избежать простоев оборудования и предотвратить сбои в производстве ЛП.

#### **Управление финансовыми ресурсами.**

Грамотное планирование имеющихся финансовых средств крайне важно для продуктивной работы предприятия-производителя на данном этапе развития. Поступающие от продаж ЛП финансовые потоки необходимо рационально распределить между потребностями компании. Этих средств должно хватать как на текущую, так и на перспективную деятельность (закупка необходимого количества субстанций и реактивов для фармацевтической разработки, оплата запланированных клинических исследований, государственных пошлин на регистрацию ЛП, сырья и упаковочных материалов для производства, заработную плату, продвижение выпускаемой продукции, обучение персонала, ремонт оборудования и др.).

В условиях существующего развития предприятия в рамках ежедневной деятельности возникает постоянный дефицит оборотных средств, поэтому грамотное управление финансовыми ресурсами, без ущерба функционирования предприятия является ключевым моментом для эффективной результативности.

#### **Разработка стратегии ассортиментной политики.**

Целевая направленность и искусство планирования ассортиментной политики проявляются в том, чтобы реализовать имеющиеся и потенциальные возможности предприятия, создав определенное сочетание продуктов, удовлетворяющих потребности покупателя на высоком уровне и позволяющих получить расчетную прибыль. В части оптимизации имеющихся ресурсов необходимо сформировать ассортимент новых ЛП для последующей фармацевтической разработки и производства, отвечающий критериям научно-обоснованной идеологии, основанной на результатах маркетингового анализа, экспертном мнении специалистов, оценке поставленных государством задач в сфере лекарственного обеспечения, который при этом будет отвечать современным потребностям здравоохранения и быть востребован как на российском

фармацевтическом рынке, так и на рынке других стран мира, а также обеспечивать доходность предприятия. Увеличение ассортимента предприятия планируется за счет обеспечения своевременной разработки и регистрации ЛП, расширения номенклатуры готовых лекарственных форм до 10 новых ЛП в год, выпуск новых лекарственных форм – жидких ЛП, продвижение продукции других компаний.

В соответствии с действующим законодательством в части регистрации ЛС некоторые ЛП на сегодняшний день могут быть зарегистрированы без клинических исследований при условии их полного соответствия составу оригинального ЛП. Организация разработки ЛП в соответствии с данными требованиями сможет значительно сократить сроки регистрации ЛП и тем самым увеличить ассортимент выпускаемых наименований [8].

#### **Усиление текущих позиций компании.**

Своевременное планирование и эффективная организация процесса разработки и производства выбранных ЛП, включая необходимые финансовые ресурсы (планирование и проведение необходимых этапов исследований, предшествующих регистрации ЛП, формирование регистрационных документов в соответствии с требованиями соответствующих регуляторных органов, имеющих тенденцию регулярно обновляться, исключение потери времени на ожидание реактивов, субстанций и пр.), не требует больших финансовых вложений и направлено также на оптимизацию имеющихся ресурсов.

Вступление в силу решения Евразийского экономического союза (ЕврАзЭС) № 78 от 3 ноября 2016 г. «О Правилах регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения» предопределяет гармонизацию требований по регулированию обращения ЛС в странах-участницах. В этой связи выбор процедуры регистрации производимых ЛП (национальная или децентрализованная процедура в соответствии с гармонизированными международными правилами ЕврАзЭС) определяет разные перспективы для развития предприятия-производителя ЛП. В целом переход на процесс регистрации ЛП по децентрализованной процедуре открывает для предприятия ряд дополнительных преимуществ, таких как возможность обращения ЛП на рынках стран-участниц ЕврАзЭС после получения регистрационного удостоверения, не только в референтном государстве, но и в остальных государствах – членах ЕврАзЭС; сроки регистрации по децентрализованной процедуре ЕврАзЭС значительно короче сроков национальной, что в значительной степени является важным для отечественных производителей ЛП. Таким образом, регистрация выпускаемых предприятием ЛП по децентрализованной процедуре в соответствии с правилами ЕврАзЭС направлена на стратегическое развитие и возможности выхода на новые национальные фармацевтические рынки.

Таким образом, усиление текущих позиций и выход на новые рынки планируется за счет обеспечения финансовой устойчивости и независимости, развития отношений с ключевыми партнерами, регистрации текущей продукции в странах СНГ, выход на регулируемые рынки с новой продукцией (ЕС и далее зарубежье).

Потенциал развития ассортимента и регистрации ЛП может быть увеличен за счет покупки готовых досье на

ЛП, что значительно сократит сроки фармацевтической разработки ЛП и позволит быстрее увеличить ассортимент производимых лекарственных форм.

#### **Развитие маркетинга и продаж.**

Одним из направлений развития продаж и маркетинга компании является поиск новых перспективных рынков сбыта продукции предприятия, что, безусловно, направлено на повышение эффективности деятельности.

В целом имидж продукции отечественных предприятий-производителей ЛП на фармацевтическом рынке зачастую проигрывает имиджу мировых производителей ЛП, однако, национальные производители ЛП за последние годы направили все свои усилия на создание и производство ЛП, характеристики которых не уступают зарубежным лидерам мирового фармацевтического рынка. В этой связи необходим поиск этических путей продвижения, в рамках регламентированных государством правил, выпускаемых предприятием ЛП с целью формирования нового позитивного имиджа продукции предприятия как среди специалистов, так и среди населения. Увеличение продаж и совершенствование технологий маркетинга предусмотрено посредством работы с медицинскими и аптечными организациями, а также с медицинскими и фармацевтическими специалистами, расширение договорных отношений по поставкам продукции предприятия с аптечными сетями и одиночными аптеками, в которые отгружается продукция, ухода от ценовой конкуренции, развития IT-инфраструктуры для обеспечения роста эффективности продаж и маркетинга, увеличения доли продвигаемой продукции, развития информационных и образовательных технологий.

#### **Развитие кадрового потенциала.**

Реализацией перспективных целей в рамках функционирования предприятия-производителя ЛП на современном этапе могут только образованные квалифицированные специалисты, однако остается открытым вопрос – в рамках какого образования и уровня подготовки выпускаются специалисты, владеющие всеми необходимыми компетенциями и навыками и способные эффективно осуществлять функции в рамках обозначенных предприятием задач.

В течение 2017 года Министерством труда и социальной защиты Российской Федерации принят ряд профессиональных стандартов, касающихся специалистов, занятых в промышленной фармации:

- специалист по промышленной фармации в области производства ЛС;
- специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества ЛС;
- специалист по промышленной фармации в области контроля качества ЛС;
- специалист по промышленной фармации в области исследований ЛС;
- специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства [10–14].

Согласно данным утвержденным профессиональным стандартам, специалисты, относящиеся к таким группам занятий как биологи, ботаники, зоологи, инженеры-химики, инженеры в промышленности и на производстве, провизоры и др. потенциально должны

уметь осуществлять следующие виды работ: проведение работ по фармацевтической разработке, проведение и мониторинг доклинических исследований ЛС, проведение и мониторинг клинических исследований ЛП, проведение работ по государственной регистрации ЛП и внесению изменений в регистрационное досье, проведение мониторинга безопасности ЛП (специалист по промышленной фармации в области исследований ЛС) или выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве ЛС, разработка и сопровождение технологического процесса при промышленном производстве ЛС, управление промышленным производством ЛС (специалист по промышленной фармации в области производства ЛС), которые к тому же относятся к таким видам экономической деятельности, как производство фармацевтических субстанций, производство ЛП и материалов, применяемых в медицинских целях, торговля оптовая фармацевтической продукцией, деятельность по складированию и хранению, научные исследования и разработки в области естественных и технических наук.

При этом для большинства специальностей образовательными стандартами базовой подготовки не предусмотрено обучение ряду вопросов, необходимых как для ответственности специалистов данным профессиональным стандартам, так и для эффективной деятельности в промышленной фармации. В этой связи для эффективной деятельности предприятия-производителя ЛП возникает необходимость как дополнительной подготовки и обучения, так и их повышения квалификации, после которого специалисты эффективно смогут выполнять функции, предусмотренные профессиональными стандартами.

При всем этом остается открытым вопрос: какие образовательные организации и какой специализации могут и готовы организовать подготовку специалистов, которые могут быть аттестованы предприятиями на соответствие данным профессиональным стандартам.

Системным решением, направленным на развитие возможностей предприятия, является образование кластера. В соответствии с постановлением правительства России фармацевтический кластер – это «группа географически локализованных взаимосвязанных инновационных разработчиков ЛС, производственных компаний; поставщиков оборудования и специализированных услуг; объектов инфраструктуры: научно-исследовательских институтов, вузов, технопарков и других организаций, дополняющих друг друга и усиливающих конкурентные преимущества отдельных компаний и кластера в целом. Отличительной чертой кластера является выпуск инновационной продукции. Основное преимущество кластерного развития определяется синергетическим эффектом совместной деятельности. Наиболее выраженный результат достигается в коллективном использовании инженерной, научно-исследовательской и образовательной инфраструктуры кластеров» [15].

Опыт зарубежных стран показывает, что кластеризация отрасли является мощным и эффективным механизмом развития национальной фармацевтической промышленности, в связи с этим кластерный подход был определен национальной политикой в РФ как приоритетный [15].

Фармкластеры – это важное стратегическое направление, которое решает сразу несколько социально значимых задач: это вопрос новых рабочих мест, повышение уровня научной базы, переход на стандарты GMP, создание инновационных ЛП, популяризация отечественной фармотрасли и, конечно, это экономическое развитие самого региона, в котором строится кластер. Сейчас все больше российских компаний объединяют свои усилия и вкладывают инвестиции в создание кластеров в разных регионах страны, также и иностранные компании заинтересованы в строительстве фармацевтических заводов на территории РФ.

В этой связи в 2016 году на уровне субъекта Пермского края было принято своевременное и необходимое решение об образовании фармацевтического кластера, который стал первым промышленным кластером, созданным на территории региона и поддержанным Минпромторгом Российской Федерации.

Успешность любого кластера определяется соответствием принципам модели тройной спирали, при которой формируется инновационная среда развития и определяется успешность взаимоотношений участников кластера.

Модель тройной спирали предопределяет объединение трех составляющих – субъектов власти, бизнеса и университетов. Не существует ни одного примера в мире, где бы национальная инновационная система эффективно действовала вне принципов тройной спирали, в которой университетам отводится генерирующая роль. Роль университетов заключается не только в формировании мотивации молодых специалистов в создании инноваций и перспективных предложений, а также в развитии и адаптации образовательной миссии в зависимости от целей, обозначенных кластером. В фармацевтический кластер Пермского края вошло 18 организаций-участников, 10 из которых являются субъектами деятельности в сфере промышленности, осуществляющими производство промышленной продукции, 4 субъекта научно-исследовательской среды (Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера и Пермская государственная фармацевтическая академия). Базовыми (якорными) предприятиями кластера выступили АО «Медисорб» и ООО «Пермская химическая компания». В результате кооперации участников кластера в Пермском крае планируется производство более 15 наименований ЛС и фармацевтических субстанций, входящих в число жизненно необходимых и важнейших ЛП, которые в настоящее время преимущественно импортируются из-за рубежа [16].

Формирование кластерного подхода развития предприятий региона для решения стратегических задач в части производства ЛП будет способствовать практической реализации всех намеченных направлений развития предприятия-производителя ЛП, определенных по результатам SWOT-анализа, и позволит сделать предприятие наиболее конкурентоспособным на современном фармацевтическом рынке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.gd.ru/articles/8078-swot-analiz> (дата обращения 15.04.18).  
*https://www.gd.ru/articles/8078-swot-analiz (data obrashheniya 15.04.2018).*
2. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 305 (ред. от 31.03.2017) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы».  
*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 15.04.2014 № 305 (red. ot 31.03.2017) «Ob utverzhdenii gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federacii «Razvitie farmacevticheskoy i medicinskoj promyshlennosti» na 2013-2020 gody».*
3. Постановление Правительства РФ от 28.01.2016 № 41 (ред. от 25.05.2016) «Об утверждении Правил предоставления из федерального бюджета субсидий участникам промышленных кластеров на возмещение части затрат при реализации совместных проектов по производству промышленной продукции кластера в целях импортозамещения».  
*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.01.2016 № 41 (red. ot 25.05.2016) «Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya iz federal'nogo byudzheta subsidij uchastnikam promyshlennykh klasterov na vozmeshhenie chasti zatrat pri realizacii sovmestnykh proektov po proizvodstvu promyshlennoj produkcii klastera v celyax importozameshheniya».*
4. Постановление Правительства РФ от 09.04.2010 № 218 (ред. от 21.07.2016) «О мерах государственной поддержки развития кооперации российских образовательных организаций высшего образования, государственных научных учреждений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства, в рамках подпрограммы «Институциональное развитие научно-исследовательского сектора» государственной программы Российской Федерации «Развитие науки и технологий» на 2013-2020 годы».  
*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 09.04.2010 № 218 (red. ot 21.07.2016) «O merax gosudarstvennoj podderzhki razvitiya kooperacii rossijskix obrazovatel'nyx organizacij vysshego obrazovaniya, gosudarstvennykh nauchnykh uchrezhdenij i organizacij, realizuyushhix kompleksnye proekty po sozdaniyu vysokotekhnologichnogo proizvodstva, v ramkax podprogrammy «Institucional'noe razvitie nauchno-issledovatel'skogo sektora» gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federacii «Razvitie nauki i texnologij» na 2013-2020 gody».*
5. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».  
*Prikaz Minzdrava Rossii ot 13.02.2013 № 66 «Ob utverzhdenii strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii».*
6. Постановление Правительства РФ от 30.11.2015 № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».  
*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.11.2015 № 1289 «Ob ogranicheniyax i usloviyax dopuska proisxodyashhix iz inostrannykh gosudarstv lekarstvennykh preparatov, vkluchennykh v perechen' zhiznennenno neobkhodimyx i vazhnejshix lekarstvennykh preparatov, dlya celej osushhestvleniya zakupok dlya obespecheniya gosudarstvennykh i municipal'nykh nuzhd».*
7. Фотева А.В., Ростова Н.Б. Ассортиментная политика отечественных производителей как составляющая лекарственной безопасности страны. Вестник Росздравнадзора. 2017. № 5. С. 5-58.  
*Foteeva A.V., Rostova N.B. Assortimennaya politika otechestvennykh proizvoditelej kak sostavlyayushhaya lekarstvennoj bezopasnosti strany. Vestnik Roszdravnadzora. 2017. № 5. S. 5-58.*
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 июля 2017 г. № 409н «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарствен-

ный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации».

*Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 12 iyulya 2017 g. № 409n «Ob utverzhdenii poryadka formirovaniya registracionnogo dos'e na lekarstvennyj preparat i trebovanij k dokumentam v ego sostave, trebovanij k ob'emnu informacii, predostavlyaeмой v sostave registracionnogo dos'e, dlya ot del'nyx vidov lekarstvennyx preparatov dlya medicinskogo primeneniya i poryadka predstavleniya dokumentov, iz kotoryx formiruetsya registracionnoe dos'e na lekarstvennyj preparat dlya medicinskogo primeneniya v celyax ego gosudarstvennoj registracii».*

9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

*Reshenie Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 78 «O Pravitax registracii i ehkspertizy lekarstvennyx sredstv dlya medicinskogo primeneniya».*

10. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 430н от 22.05.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств».

*Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity Rossijskoj Federacii № 430n ot 22.05.2017 «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist po promyshlennoj farmacii v oblasti proizvodstva lekarstvennyx sredstv».*

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 429н от 22.05.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств».

*Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity Rossijskoj Federacii № 429n ot 22.05.2017 «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist po promyshlennoj farmacii v oblasti obespecheniya kachestva lekarstvennyx sredstv».*

12. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 431н от 22.05.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств».

*Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity Rossijskoj Federacii № 431n ot 22.05.2017 «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist po promyshlennoj farmacii v oblasti kontrolya kachestva lekarstvennyx sredstv».*

13. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 432н от 22.05.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств».

*Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity Rossijskoj Federacii № 432n ot 22.05.2017 «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist po promyshlennoj farmacii v oblasti issledovaniy lekarstvennyx sredstv».*

14. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 434н от 22.05.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства».

*Prikaz Ministerstva truda i social'noj zashhity Rossijskoj Federacii № 434n ot 22.05.2017 «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist po validacii (kvalifikacii) farmacevricheskogo proizvodstva».*

15. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011 г. № 91. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 17 fevralya 2011 g. № 91. Federal'naya celevaya programma «Razvitiye farmacevricheskoy i medicinskoy promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda i dal'nejshuyu perspektivu».*

16. <http://www.minpromtorg.permkrai.ru/about/news/2234> (дата обращения 15.04.2018).

<http://www.minpromtorg.permkrai.ru/about/news/2234> (дата обращения 15.04.2018).



УДК: 615.15

Код специальности ВАК: 14.04.03

## ПОДХОД К РАЗРЕШЕНИЮ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ КОНФЛИКТОВ В СОВРЕМЕННОЙ АПТЕКЕ: КАЧЕСТВА, НЕОБХОДИМЫЕ ПРОВИЗОРУ

Н. Н. Муслимова, Я. В. Грибова, Г. Х. Гарифуллина,  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

**Муслимова Наталья Николаевна** – e-mail: 2367492@mail.ru

Дата поступления  
16.05.2018

Представленная статья посвящена изучению возникающих в современной аптеке различных конфликтных ситуаций. Предпринят позитивный взгляд на последствия конфликта, опираясь на мнение ряда психологов и философов; дана классификация конфликтов в зависимости от основных критериев и классификации причин их возникновения. Целью исследования явилось изучение причин возникновения конфликтов с посетителями в аптеке, определение основных качеств, необходимых провизору для разрешения и предотвращения конфликтных ситуаций, и наилучших способов решения и управления конфликтами. С помощью методов социологического исследования проанализированы причины возникновения конфликтов в аптеке, по мнению посетителей аптек и провизоров; качества, необходимые провизору для их разрешения и предотвращения; различные методы и способы разрешения конфликтов в аптеке. По результатам исследования установлено, что наиболее частыми причинами конфликтов в аптеке являются: по мнению посетителей аптек – неудовлетворительная цена на лекарственные препараты и непрофессиональное обслуживание, а по мнению провизоров – возврат товара и неадекватное поведение посетителей аптеки. По мнению респондентов, для выхода из конфликта провизор должен обладать следующими личными качествами: лидерскими, умением убеждать, высоким профессионализмом и авторитетом. Большинство провизоров используют для решения конфликта компромисс, а также несколько способов решения конфликтов.

**Ключевые слова:** аптека, конфликт, посетитель, коллектив, управление конфликтом.

The article is devoted to the study of various conflict situations arising in the modern pharmacy. A positive view of the consequences of the conflict is taken, based on the opinions of a number of psychologists and philosophers; the classification of conflicts depending on the main criteria and the classification of the causes of their occurrence is given. The aim of the study was to study the causes of conflicts with visitors in the pharmacy, the definition of the main qualities necessary for the pharmacist to resolve and prevent conflict situations and the best ways to resolve and manage conflicts. Using the methods of sociological research, the causes of conflicts in the pharmacy, according to pharmacy visitors and pharmacists, are analyzed the qualities necessary for the pharmacist to resolve and prevent them; various methods and ways to resolve conflicts in the pharmacy. According to the results of the study, the most common causes of conflicts in the pharmacy are, according to pharmacy visitors: the poor price of medicines and unprofessional service, and according to the pharmacists – the return of goods and inadequate behavior of pharmacy visitors. According to the respondents, to get out of the conflict, the pharmacist must have the following personal qualities: leadership qualities, ability to convince, high professionalism and authority. Most of the pharmacists use a compromise to solve the conflict, as well as several ways to solve the conflicts.

**Key words:** pharmacy, conflict, visitor, team, conflict management

### Введение

В настоящее время в сложных экономических условиях в эпоху кризиса на фармацевтическом рынке, как и в целом в России, много сложных и разнообразных задач.

Безусловно, первейшая задача – оказание высококачественной профессиональной лекарственной помощи населению. Кроме того, в любой аптечной организации необходимо постоянно проводить продуманную ассортиментную и ценовую политику. С каждым днем провизорам все сложнее ориентироваться в огромном потоке специальной фармацевтической информации, овладеть все новыми прогрессивными информационными технологиями, сохраняя при этом специфику фармацевтической этики [1].

Однако, работа в аптеке – это всегда общение с людьми: с посетителями, поставщиками, руководством, коллегами. Здесь действует профессионализм, этико-деонтологические принципы, эмпатия. Чем выше эти показатели, тем конкурентоспособнее данная аптечная организация в условиях фармацевтического рынка. Все же из-за сложности, ответственности и разноплановости работы, личностных особенностей даже в самых дружных коллективах возникают предпосылки стрессовых ситуаций, а также конфликты, которые необходимо быстро и достойно разрешать, а в идеальном варианте – предотвращать [2]. И хотя в силу объективных причин аптечная организация в настоящее время представляет собой достаточно обширное конфликтное поле, необходимо прочно опираться на гуманистические основы межличностных коммуникаций в повседневной работе [3].

Конфликт определяется М. Вебером как «столкновение противоположно направленных, несовместимых друг с другом тенденций в сознании отдельно взятого индивида, в межличностных взаимодействиях или межличностных отношениях индивидов или групп людей, связанное с отрицательными эмоциональными переживаниями» [4].

Также важно стараться найти позитивную, движущую и развивающую силу конфликта. Еще классики психологии, социологии и философии это отмечали. Так, английский философ и социолог Г. Спенсер (1820–1903) считал конфликт «неизбежным явлением в истории человеческого общества и стимулом социального развития» [3]. А. Р. Парк (основатель одной из школ социальной психологии) рассматривал конфликт в числе четырех основных видов со-

циального взаимодействия наряду с соревнованием, ассимиляцией и приспособлением. М. Вебер отмечал «очищающую» роль конфликта [4].

Известно, что многовариантная типология конфликта существует в зависимости от критериев, которые в социальной психологии берутся за основу: внутриличностные; межличностные; конфликт между личностью и группой; межгрупповые конфликты; антагонистические и компромиссные конфликты.

Кроме того, конфликты различают и по их значению для организации, и по способу их разрешения. Выделяют конструктивные (созидательные) и деструктивные (разрушительные) конфликты [5].

Конфликты в аптеках можно подразделить на следующие виды:

1. конфликты внутри коллектива (между сотрудниками),
2. конфликты провизоров с медицинскими работниками,
3. конфликты провизоров с посетителями аптеки.

К потенциальным причинам возникновения конфликтов в коллективе можно отнести: некоторую ограниченность в распределении ресурсов; производственную взаимосвязанность задач; постоянные различия в целях; принципиальные различия в представлениях и ценностях; существенную разницу в манере поведения и жизненном опыте [6].

Изучены также методы управления конфликтами. Основные из них следующие: внутриличностные; структурные; межличностные методы; предупреждающие или последующие переговоры; ответные агрессивные действия [6].

**Цели исследования:** изучить причины возникновения конфликтов в аптеке между провизорами и посетителями; выделить основные качества, необходимые провизору для разрешения и предотвращения конфликтных ситуаций; определить наилучшие способы решения и управления конфликтами.

### Материалы и методы

Для реализации цели исследования нами был проведен социологический опрос провизоров и посетителей аптек г. Казани при помощи специально разработанной анкеты и интервьюирования. Было опрошено 300 посетителей аптек. Из них 204 женщины (68%) и 96 мужчин (32%). По возрастному составу респонденты распределились следующим образом: до 30 лет – 13%, до 40 лет – 42%, до

50 лет – 30%, более 50 лет – 17%. Изученная группа провизоров состояла из 352 респондентов, из них 90% – женщины. По стажу работы респонденты распределились следующим образом: до 5 лет – 10%, до 10 лет – 16%, до 20 лет – 38%, до 30 лет – 26%, более 30 лет – 10%.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что посетители в возрасте до 40 лет являются наиболее частыми участниками конфликтных ситуаций, возникающих в аптеке – 33% возникающих конфликтов; а на долю посетителей старше 50 лет приходится около 30% конфликтов, по мнению посетителей.

Причины, по которым возникают конфликты в аптеке, представлены на рис. 1.

Таким образом, наиболее частыми причинами возникновения конфликтов, по мнению посетителей аптек, являются: неудовлетворительная цена на товар (27,35%), непрофессиональное обслуживание (20,55%), отсутствие нужного товара в аптеке (15,16%).

Согласно полученным результатам, наиболее частыми причинами возникновения конфликтных ситуаций, по мнению фармацевтических специалистов, являются следующие: возврат товара (30,2%), неадекватное поведение посетителей (19,8%), отсутствие лекарственного препарата (14,3%), ошибка провизора (12,7%), отсутствие сдачи (10,0%).

Изученные причины возникновения конфликтов между посетителями и работниками аптеки, по мнению фармацевтических специалистов, представлены на рис. 2.

Из приведенных результатов исследования следует, что у посетителей аптек и провизоров имеются различные причины возникновения конфликтных ситуаций.

Разрешение конфликта представляет собой сложный многоступенчатый процесс, который включает в себя: анализ и оценку ситуации; выбор метода разрешения конфликта; формирование плана действий; реализацию плана;

оценку эффективности действий на заключительном этапе и использование в дальнейшем [7].

По результатам интервьюирования провизоры обозначили качества, которые необходимы для разрешения и предотвращения различных конфликтных ситуаций с посетителями в аптеке (рис. 3):

I. Первая группа – профессиональные качества (45,2% респондентов отдали им предпочтения):

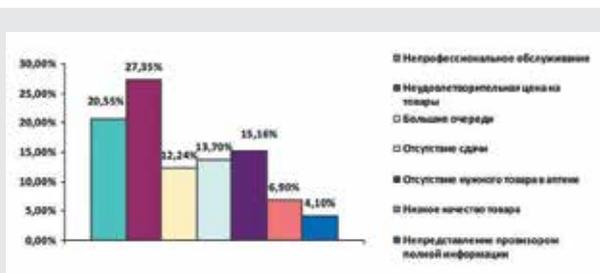
- 1) профессиональные знания, умения и навыки, профессиональная культура;
- 2) профессиональная этика;
- 3) рациональное использование ресурсов рабочего времени;
- 4) преданность своему делу и профессиональная гордость;
- 5) базовые коммуникационные навыки (задавать вопросы, слушать, устанавливать визуальный контакт, работать с замечаниями, опасениями и возражениями клиента и т. п.).

II. Вторая группа – деловые качества (18,8% провизоров оценили их как наиболее важные):

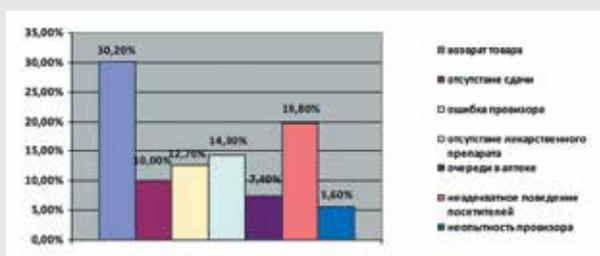
- 1) информированность (специально-профессиональная и общая социальная);
- 2) умение мобилизоваться (особенно в острых ситуациях);
- 3) умение работать в конкурентной среде;
- 4) умение решать проблемы клиента (с элементами эмпатии);
- 5) умение грамотно выстраивать отношения, диалоги и т. п.

III. Третья группа – личные качества (25% провизоров рассматривают их как решающие для разрешения конфликта):

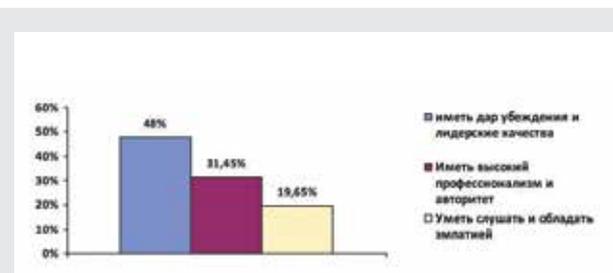
- 1) общечеловеческая культура и интеллект;
- 2) стремление к совершенству (к высоким результатам к своей работе, максимальному уровню оказания лекарственной помощи и т. п.);



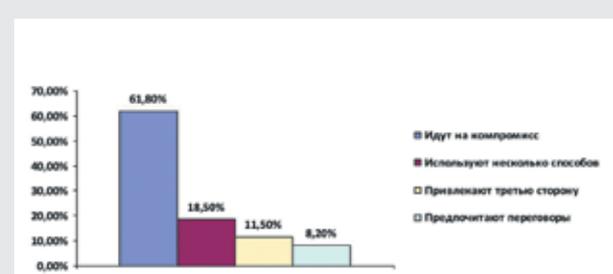
**РИС. 1.**  
Причины возникновения конфликтов в аптеке, по мнению посетителей.



**РИС. 2.**  
Причины возникновения конфликтов между посетителями и работниками аптеки, по мнению фармацевтических специалистов.



**РИС. 3.**  
Качества, которыми должен обладать провизор для выхода из конфликта.



**РИС. 4.**  
Основные способы решения конфликтных ситуаций в аптеке.

- 3) чувство юмора и творческий подход;
- 4) умение быть благодарным (чувства единомыслия, поддержка в коллективе);
- 5) креативность и умение получать удовольствие от работы;
- 6) соблюдение баланса между любовью к работе и любовью к близким;
- 7) личная ответственность;
- 8) высокая самодисциплина.

Нами также были изучены реакции провизоров на конфликтные ситуации в аптеках с посетителями.

По результатам анализа анкет интервью провизоров установлено, что около 40% испытывают стресс и постоянное беспокойство; 30% – возмущение и гнев; до 16% часто испытывают разного рода зависть к более успешным коллегам; более 8% остаются с чувством обиды; а около 6% – с чувством вины.

Следует отметить, что более 55% респондентов признали, что стрессы, конфликты и вызванные ими негативные эмоции мешают им нормально и плодотворно работать. Пытаются с этим бороться 18% респондентов, а около 26% отметили свою морально-психологическую устойчивость и не подвержены влиянию эмоций на результаты труда.

Респонденты из первой группы в 48% случаев отметили, что не умеют справляться со своими эмоциями; 42% стараются справляться; а около 10% заявили, что не считают нужным справляться с эмоциями и способны «выплеснуть» свой гнев на посетителей.

Далее мы задались вопросом: какие способы и методы используют провизоры для выхода из конфликтных ситуаций с посетителями аптек? Результаты исследований показали, что наиболее часто используются следующие способы решения различных конфликтных ситуаций, возникающих в аптеке:

- 61,8% респондентов пытаются всеми способами избежать конфликта и идут на компромисс;
- 18,5% пользуются несколькими способами сразу или последовательно (в зависимости от настроения конфликтующей стороны, от возможности решения данной проблемы);
- 11,5% часто прибегают к вмешательству третьей влиятельной стороны (чаще всего прибегают к привлечению администрации);
- 8,2% респондентов считают лучшим способом решения конфликта различного рода переговоры и обсуждения.

Полученные результаты отражены на рисунке 4.

### Заключение

В результате наших исследований и анализа теоретического материала мы можем констатировать следующее:

1. Проблема конфликтов в аптечной организации актуальна и современна; требует дальнейшего изучения и поиска наилучших путей разрешения.

2. Основные составляющие конфликта – конфликтная ситуация (накопившиеся противоречия, раздражение, стресс, содержащие первопричину конфликта) и инцидент (выраженная ситуация – стечение обстоятельств,

являющихся поводом для разногласий различного рода) [5, 8].

3. Посетители аптек и провизоры выделяют различные причины возникновения конфликтов в аптеке. Так, по мнению посетителей, наиболее частые причины конфликтов: неудовлетворительная цена на товар (27,35%), непрофессиональное обслуживание, (20,55%), отсутствие нужного товара в аптеке (15,16%), а по мнению провизоров: возврат товара (30,2%), неадекватное поведение посетителей (19,8%), отсутствие лекарственного препарата (14,3%).

4. Выявлены приоритетные качества, которыми должен обладать провизор для выхода из конфликтной ситуации: ими являются профессиональные качества (45,2% респондентов отдали им предпочтения).

5. Провизоры отмечают компромисс как наиболее частый способ решения конфликтов (по мнению 61,8% респондентов).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шакирова Д.Х., Сафиуллин Р.С. Качество управления лекарственной помощи и информационно-компьютерные технологии. Фармация. 2011. № 5. С. 29-30.

*Shakirova D.X., Safiullin R.S. Kachestvo upravleniya lekarstvennoj pomoshhi i informacionno-komp'yuternye tehnologii. Farmaciya. 2011. № 5. S. 29-30.*

2. Шаленкова Е.В., Петрова С.В., Кононова С.В., Баранов Д.Е., Шакирова Д.Х. Анализ лояльности фармацевтического персонала фармацевтической организации. Медицинский альманах. 2011. № 1. С. 220-222.

*Shalenkova E.V., Petrova S.V., Kononova S.V., Baranov D.E., Shakirova D.X. Analiz loyali'nosti farmaceuticheskogo personala farmaceuticheskoy organizacii. Medicinskij al'manax. 2011. № 1. S. 220-222.*

3. Маслова С.В. Конфликтология. Томск: Изд. ТПУ. 2001. 72 с.

*Maslova S.V. Konfliktologiya. Tomsk: Izd. TPU. 2001. 72 s.*

4. Глембоцкая Г.Т. Фармацевтический менеджмент: модели развития профессиональной культуры общения. Экономический вестник фармации. 2002. № 3. С. 61-69.

*Glembockaya G.T. Farmaceuticheskij menedzhment: modeli razvitiya professional'noj kul'tury obshheniya. Ekonomicheskij vestnik farmacii. 2002. № 3. S. 61-69.*

5. Анцупов А.Я., Шипилов А.И. Конфликтология. М.: ЮНИТИ. 2002. 551 с.

*Ancupov A.Ya., Shipilov A.I. Konfliktologiya. M.: YUNITI. 2002. 551 s.*

6. Кузнецова А.С. Управление конфликтом: осваиваем навыки. Новая аптека. 2013. № 6. С. 58-63.

*Kuznecova A.S. Upravlenie konfliktom: osvivaem navyki. Novaya apteka. 2013. № 6. S. 58-63.*

7. Сафиуллин Р.С., Шакирова Д.Х., Половеева В.И. Социологический опрос фармацевтических и медицинских работников Оренбургской области. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. № 3. С. 74.

*Safiullin R.S., Shakirova D.X., Poloveeva V.I. Sociologicheskij opros farmaceuticheskix i medicinskix rabotnikov Orenburgskoj oblasti. Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2009. № 3. S. 74.*

8. Глембоцкая Г.Т. Фундамент кадрового потенциала. Российские аптеки. 2008. № 4. С. 18-21.

*Glembockaya G.T. Fundament kadrovogo potenciala. Rossiiskie apteki. 2008. № 4. S. 18-21.*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ 2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НЕОБРАТИМОЙ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. В. Семелева, И. А. Громова, Д. С. Блинов, М. М. Гераськина, А. В. Новиков,

Е. В. Блинова, Ю. С. Крайнова, Л. В. Ванькова

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»,  
Медицинский институт, г. Саранск

*Блинова Екатерина Валериевна – e-mail: bev-saransk@yandex.ru*

Дата поступления  
19.03.2018

**Цель:** изучение влияния новых соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты на динамику концентрации глутаминовой кислоты, а также течение ишемии головного мозга в эксперименте. **Материалы и методы.** В опытах на крысах-самцах весом 350–400 г с односторонней необратимой окклюзией левой средней мозговой артерии изучили влияние соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-317 и ЛБК-527 в виде субстанций на динамику концентрации глутаминовой кислоты в плазме крови флюориметрическим методом, неврологического дефицита, а также объем поражения головного мозга индикаторным методом. **Результаты и их обсуждение.** Внутривенное введение 12 мг/кг ЛХТ-317 и 25 мг/кг ЛБК-527 снижает концентрацию глутаминовой кислоты в крови в течение первых двух часов после формирования мозговой ишемии. Введение соединений в профилактическом режиме приводит к формированию более мягкого неврологического дефицита, чем в контроле. При этом следует обратить внимание, что в серии животных, получавших ЛБК-527 в дозе 25 мг/кг, отмечалось достоверное снижение тяжести неврологических нарушений при сравнении с ЛХТ-317, сопоставимое с препаратом сравнения нимодипином. На фоне введения обоих веществ отмечалась положительная динамика симптомов к 14-м суткам наблюдения. На фоне соединений объем мозгового некроза уменьшался, при этом соединение ЛБК-527 было более эффективным.

**Ключевые слова:** необратимая окклюзия, средняя мозговая артерия, ишемия, глутаминовая кислота, неврологический дефицит, соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты.

**Purpose of the study** is to study the effect of new compounds of 2-aminoethanesulfonic acid on the dynamics of glutamic acid concentration, as well as the development of cerebral ischemia in the experiment. **Materials and methods.** In experiments in male rats 350–400 g with unilateral irreversible occlusion of the left medial cerebral artery, the effect of 2-aminoethanesulfonic acid compounds LHT-317 and LBK-527 as substances on the dynamics of glutamic acid concentration in blood plasma by fluorimetric method, neurological deficit, as well as the extent of brain damage by the method of different staining. **Results and discussion.** Intravenous injection of 12 mg/kg LHT-317 and 25 mg/kg LBK-527 reduces the concentration of glutamic acid in the blood during the first 2 hours after the formation of cerebral ischemia. The introduction of compounds in the preventive regimen leads to the formation of a milder neurological deficit than in the control. In this case, it should be noted that in a series of animals treated with LBK-527 at a dose of 25 mg/kg there was a significant decrease in the severity of neurologic disorders when compared with LHT-317 and nimodipine. After both substances introduction there was a positive dynamic of symptoms by the 14th day of observation. Iv administration of the compounds decreases cerebral necrosis volume, while the LBK-527 compound was more effective.

**Key words:** irreversible occlusion, medial cerebral artery, ischemia, glutamic acid, neurological deficit, and 2-aminoethanesulfonic acid compounds.

### Введение

Сосудистые катастрофы головного мозга, травматическое повреждение ЦНС, дегенеративно-дистрофические процессы сохраняют лидирующие позиции по уровню заболеваемости и прогностической значимости в популяции молодых людей и лиц пожилого и старческого возраста [1–3]. До настоящего времени не разработано эффективных консервативных методов лечения и профилактики указанных серьезных заболеваний. Вместе с тем установлена прямая зависимость между уровнем глутаминовой кислоты в экстрацеллюлярной жидкости тканей головного мозга и инсультом, менингитом, травматическим повреждением головного мозга, а также хроническими патологическими процессами ЦНС, такими как ВИЧ-ассоциированная деменция, боковой амиотрофический склероз и др. [4–7]. При всех указанных патологиях предотвращение роста концентрации глутаминовой кислоты в мозгу позволяет

улучшать последствия указанных патологий как у людей, так и в экспериментах на животных [4, 7].

**Цель настоящего исследования:** изучение влияния новых соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты на динамику концентрации глутаминовой кислоты, а также течение ишемии головного мозга в эксперименте.

### Материалы и методы

Исследование проведено с соблюдением требований приказа Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (21 октября 2017 года, протокол № 10). Объектом исследования являлись соединения

2-аминоэтансульфоновой кислоты с лабораторным шифром ЛБК-527 (магния бис-ацетаминоэтансульфонат) и ЛХТ-317 (2-ацетаминоэтансульфонат диметилфенилацетамида), синтезированные в АО «ВНЦ БАВ» (Россия) в виде субстанции. В качестве препарата сравнения использовали блокатор кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина нимодипин («Нимотоп», раствор для инфузий 10 мг в 50 мл, Bayer, Германия), обладающий высокой церебропротекторной активностью в эксперименте и клинике [8, 9].

Фокальную необратимую ишемию головного мозга моделировали у нелинейных белых крыс-самцов весом 350–400 г, наркотизированных уретаном в дозе 400 мг/кг внутривенно с помощью перевязки левой средней мозговой артерии по методике, описанной Bederson et al. [10]. В экспериментах были использованы этиконовые нити (США), оперативное пособие осуществлялось на подогреваемых платформах во избежание гипотермии. Ложнооперированным животным проводилось хирургическое пособие без перевязки артерии. Послеоперационное содержание животных осуществляли в помещении с поддерживаемой температурой окружающей среды в диапазоне 24...28°C. Введение ЛБК-527, ЛХТ-317, а также препарата сравнения осуществляли внутривенно, через установленный в хвостовую артерию катетер G24, при помощи электронного программируемого двухканального инжектора производства «Kent Scientific» (США) за 15 мин до окклюзии мозговой артерии в дозах, составляющих 5% от показателя ЛД<sub>50</sub> при данном пути введения: 25 мг/кг, 12 мг/кг и 1,5 мг/кг соответственно. Образцы крови для определения плазменного уровня глутаминовой кислоты забирали через венозный катетер, установленный в хвостовую вену и фиксированный на спине животного перед воспроизведением патологического процесса, а также через 1, 2 и 3 часа после окклюзии артерии в объеме 0,2 мл, восполняемом внутривенным введением 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. Морфологическое определение размеров зоны некроза головного мозга проводили через семь суток (по шесть животных в группе) и через 14 суток (по шесть животных в группе) после постановки эксперимента. Определение концентрации глутаминовой кислоты в образце крови проводили флюориметрическим методом по Graham и Aprison [11] на фотометре «Emilite1201» (США) при длине волны активации 350 нм и длине волны регистрации 460 нм. Оценку степени поражения головного мозга проводили индикаторным методом. Срезы головного мозга (ипсилатерального полушария) окрашивали трифенилтетразолием хлоридом («Sigma-Aldrich», Германия) в фосфатном

буфере. В дальнейшем срезы головного мозга крыс фотографировали цветной видеокамерой CCD IRIS (модель DXC-107AP, SONY, Япония), соединенной с микроскопом (Olympus SZ-CTV, Япония). Каждый срез мозга обрабатывался автоматически с помощью программы «Image J» (США). Для расчета объема некроза использовали формулу, учитывающую вклад отека мозга в размер очага поражения. Оценку неврологического дефицита проводили по 8-балльной шкале Bederson et al. (1986) [10]. Учитывали гибание передних лап, спонтанные перевороты, реакцию на раздражение вибриссов на 7-е и 14-е сутки эксперимента.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [12], использовали параметрические (Ньюмена–Кейлса и Уилкоксона) критерии. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа. Использовали пакет программ по статистике BioStat.

### Результаты и их обсуждение

Формирование необратимой ишемии головного мозга сопровождается тенденцией к росту уровня глутаминовой кислоты на всем протяжении периода наблюдения (в течение трех часов), а в точке «1 ч» значения статистически достоверно отличаются от исходных показателей (таблица 1).

Профилактическое внутривенное введение соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-317 в дозе 12 мг/кг и ЛБК-527 в дозе 25 мг/кг предотвращает рост концентрации глутаминовой кислоты у животных с нарушением мозгового кровообращения в точках «1 ч» и «2 ч», о чем свидетельствуют сниженные при сравнении с контрольной группой животных уровни нейромедиатора в крови (таблица 1). Наиболее эффективно предотвращало элевацию уровня глутаминовой кислоты в крови соединение органической кислоты с магнием ЛБК-527, что проявлялось в выраженной депрессии уровня медиатора эксайтотоксичности на протяжении двух часов после перевязки мозговой артерии при сравнении с исходным уровнем. Однако, статистически значимых различий в проявлении эффекта между исследуемыми веществами мы не установили, как не было значимых различий и с препаратом сравнения нимодипином. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что через три часа после формирования экспериментальной патологии уровень глутаминовой кислоты в группе животных, получавших нимодипин, был наименьший.

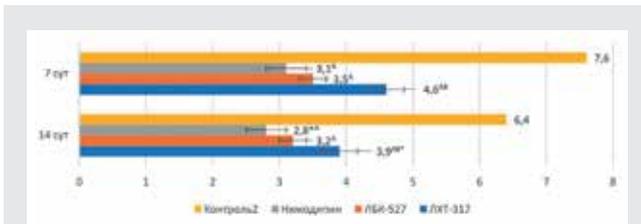
На 7-е и 14-е сутки после необратимой перевязки средней мозговой артерии произвели исследование динамики неврологического дефицита (рис.).

**ТАБЛИЦА 1.**

**Динамика концентрации глутаминовой кислоты (мкМ/л) в крови животных с необратимой ишемией головного мозга на фоне внутривенного введения ЛБК-527 и ЛХТ-317**

№ п/п	Соединение	Доза, мг/кг	Время регистрации уровня глутаминовой кислоты				
			Исход	Окклюзия	1 ч	2 ч	3 ч
1.	Контроль	-	149±11	173±14	187±11a	175±12	153±10
2.	Нимодипин	1,5	151±12	162±12	94±10* <sup>a</sup>	105±7* <sup>a</sup>	127±11
3.	ЛХТ-317	12,0	150±11	157±10	100±11* <sup>a</sup>	124±9*	142±13
4.	ЛБК-527	25,0	148±8	154±8	88±7* <sup>a</sup>	101±10* <sup>a</sup>	151±14

**Примечание:** \* – различия при сравнении с контролем статистически значимы при  $p < 0,05$  (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса); <sup>a</sup> – различия при сравнении с исходными значениями статистически значимы при  $p < 0,05$  (критерий Уилкоксона).


**РИС.**

Значения баллов неврологического дефицита ( $M \pm SD$ ), рассчитанных для животных в исследуемых группах, на 7-е и 14-е сутки после формирования ишемии головного мозга.

Примечание: \* – различия при сравнении со значениями «7 сут.» статистически значимы при  $p < 0,05$  (критерий Уилкоксона);

<sup>A</sup> – различия при сравнении с контролем статистически значимы при  $p < 0,05$ ; <sup>B</sup> – различия при сравнении с ЛБК-527 статистически значимы при  $p < 0,05$  (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса).

С помощью регистрации сгибания передних лап, спонтанных переворотов, реакции на раздражение вибриссов и торсионной деформации тела животных рассчитали суммарный балл в диапазоне от 8 (самая глубокая степень поражения) до 0 (неврологический дефицит отсутствует).

Как видно на рисунке, в контрольной группе животных значение суммарного балла по шкале неврологического дефицита на 7-е сутки опыта было равно 7,2, свидетельствуя о глубоком нарушении двигательной и чувствительной сферы животных. К 14-м суткам отмечалось некоторое снижение интенсивности неврологической симптоматики, достигавшее статистической значимости.

Внутривенное введение ЛХТ-317 в дозе 12 мг/кг в профилактическом режиме приводит к формированию более мягкого неврологического дефицита, что косвенно может свидетельствовать о более легком поражении головного мозга при перевязке мозговой артерии. При этом, следует обратить внимание, что в серии животных, получавших ЛБК-527 в дозе 25 мг/кг, отмечалось достоверное снижение тяжести неврологических нарушений при сравнении с 2-аминоэтансульфонатом диметилфенилацетамида (ЛХТ-317). На фоне введения обоих веществ отмечалась положительная динамика симптомов к 14-м суткам наблюдения по сравнению с 7-ми сутками опыта. При этом тяжесть неврологической картины у животных, получавших ЛБК-527, была сопоставима с группой препарата сравнения, в то время как вещество ЛХТ-317 уступало нимодипину.

При оценке глубины и объема поражения ипсилатерального полушария головного мозга крысы при ишемическом процессе были получены следующие результаты (таблица 2). Необратимая перевязка средней мозговой артерии приводила к поражению трех четвертей ткани полушария головного мозга. Внутривенное введение соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в профилактическом режиме в исследуемых дозах сокращало объем мозгового некроза, при этом соединение ЛБК-527 было более эффективным, чем вещество ЛХТ-317, и не уступало по антиишемическому эффекту препарату сравнения нимодипину.

Таким образом, проведенное исследование показало, что соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты, содержащие магний и диметилфенилацетамид, обладают цере-

**ТАБЛИЦА 2.**

Показатели объема поражения ипсилатерального полушария головного мозга при необратимой окклюзии средней мозговой артерии у животных опытных и контрольной групп (на 14-е сутки опыта в % к общему объему полушария)

№ п/п	Соединение	Время измерения
		14 сут.
1.	Контроль	74±5
2.	Нимодипин	28±4 <sup>A</sup>
3.	ЛХТ-317	47±6 <sup>*</sup>
4.	ЛБК-527	36±6 <sup>A</sup>

Примечание: \* – различия статистически достоверны при сравнении с контролем при  $p < 0,05$ ; <sup>A</sup> – различия статистически значимы при сравнении с группой животных, получавших ЛХТ-317 при  $p < 0,05$  (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса).

бропроекторным эффектом на модели необратимой окклюзии левой средней мозговой артерии. Биологическая природа эффекта лежит в плоскости ограничения ишемического повреждения ткани головного мозга и проявляется снижением выраженности неврологического дефицита. Наибольший профилактический эффект, сопоставимый с препаратом сравнения нимодипином, установлен у магнийсодержащего соединения. Возможно, значимую роль в этом играет способность веществ снижать плазменную концентрацию ключевого медиатора эксайтотоксичности – глутаминовой кислоты, а также за счет присутствия в молекуле ЛБК-527 иона магния конкурентно блокировать кальциевые каналы NMDA-рецепторов.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Laurer H.L., Lenzlinger P.M., McIntosh T.K. Models of traumatic brain injury. Eur. J. Trauma. 2010. Vol. 26. P. 95-100.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010. Vol. 121. № 7. P. 46-215.
- Zauner A., Bullock R., Kuta A.J. et al. Glutamate release and cerebral blood flow after severe human head injury. Acta Neurochir. 2006. Suppl. 67. P. 40-44.
- Castillo J., Davalos A., Naveiro J., Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. Stroke. 1996. Vol. 27. № 6. P. 1060-1065.
- Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A., Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. Pediatr. Res. 2001. Vol. 49. № 6. P. 735-741.
- Ferrarese C., Aliprandi A., Tremolizzo L. et al. Increased glutamate in CSF and plasma of patients with HIV dementia. Neurology. 2001. Vol. 57. № 4. P. 671-675.
- Zhang H., Zhang X., Zhang T., Chen L. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with acute head injuries. Clin. Chem. 2001. Vol. 47. № 8. P. 1458-1462.
- Gelmers H.J. The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. Acta Neurol. Scand. 1984. Vol. 69. № 4. P. 232-239.
- Bielenberg G.W., Beck T., Sauer D. et al. Effect of cerebroprotective agents on cerebral blood flow and on postischemic energy metabolism in the rat brain. J. Cerebr. Blood. Flow. Metab. 1987. Vol. 7. P. 480-488.
- Bederson J., Pitts L., Tsuji M. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurological examination. Stroke. 1986. Vol. 17. P. 472-476.
- Graham L.T. Jr., Aprison M.H. Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods. Anal. Biochem. 1966. Vol. 15. P. 487-497.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика», 1999. 467 с.

Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: «Praktika», 1999. 467 s.



## ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

И. В. Гаммель, Е. В. Аношкина, С. В. Кононова,

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород

*Гаммель Ирина Владимировна – e-mail: 7927009@mail.ru*

Дата поступления  
30.03.2018

**Введение.** Углубленное исследование проблемы заболеваемости детского населения на региональном уровне позволяет разработать и оценить эффективность конкретных организационных, профилактических и лечебных мероприятий по укреплению и сохранению здоровья детей и подростков. **Цель настоящего исследования:** изучить тенденции заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Нижегородской области. **Методы.** Контент-анализ официальных источников информации, их систематизация и последующий логический, структурный и сравнительный анализ. **Результаты.** На основании данных официальной государственной статистики (по обращаемости в медицинские учреждения) представлены показатели заболеваемости детского населения Нижегородской области и показана динамика первичной заболеваемости болезнями органов дыхания детей за период с 2010 по 2016 год. Изучена динамика заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения разных возрастных категорий, проживающих в разных типах поселения (село, город). Болезни органов дыхания занимают первое место в ранговой структуре заболеваемости детского населения Нижегородской области. Доля болезней органов дыхания в структуре заболеваемости детского населения превышает аналогичный показатель по России. Динамика общей и первичной заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения имеет негативную тенденцию роста. За период с 2010 по 2016 год для всех возрастных категорий установлен рост количества случаев болезней органов дыхания на 1000 детского населения с темпом прироста от 2,4 (дети 0–14 лет) до 14,2% (дети первого года жизни) и 29,3% (подростки 15–18 лет). Установлена тенденция к сближению показателей заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения районов области и города. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в г. Дзержинске, в котором расположено много предприятий химической промышленности, что подтверждает связь ухудшения состояния здоровья детей с уровнем и характером загрязнения атмосферного воздуха городов. **Заключение.** Проведенный анализ показателей заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Нижегородской области за последние годы позволил получить представление о частоте возникновения и динамике болезни, оценить состояние здоровья детского населения и эффективности социально-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий по его сохранению и укреплению.

**Ключевые слова:** общая заболеваемость, первичная заболеваемость, динамика заболеваемости, болезни органов дыхания, детское население, тип поселения, Нижегородская область.

**Background.** In-depth study of the problem of child incidence at the regional level allows to develop and evaluate the effectiveness of specific organizational, preventive and therapeutic measures to strengthen and preserve the health of children and adolescents. **Purpose of the study** is to study the trends in incidence of diseases of the respiratory system of children's population in the Nizhny Novgorod region. **Methods.** Content analysis of official sources of information, their systematization and subsequent logical, structural and comparative analysis. **Results.** Based on official state statistics (by appealability to medical institutions), the indicators of incidence of the children's population of the Nizhny Novgorod region are presented and the dynamics of the incidence of diseases of the respiratory system of children for the period from 2010 to 2016 are shown. We studied the incidence of diseases of the respiratory system in children of different age groups living in different types of settlements (village, city). Diseases of the respiratory system occupy the first place in the rank structure of the incidence of children's population in Nizhny Novgorod region. The proportion of diseases of the respiratory system in the structure of children's incidence exceed the similar indicator in Russia. The dynamics of prevalence and incidence of diseases of the respiratory system of children has a negative trend of growth. For the period from 2010 to 2016 for all age categories the increase in the number of cases of diseases of the respiratory system per 1000 children's population with a growth rate of 2,4% (children 0–14 years) to 14,2% (children of the first year of life) and 29,3% (adolescent 15–18 years). The tendency to convergence of indicators of incidence of diseases of the respiratory system of children's population of villages and cities was established. The group with the highest incidence observed in Dzerzhinsk, in which there are many industrial enterprises of the chemical industry, that have shown a connection of the detection of health of children with the level and nature of pollution of atmospheric air of cities. **Conclusion.** Analysis of incidence of diseases of the respiratory system of child population in the Nizhny Novgorod region in recent years has provided information about the frequency of occurrence and the dynamics of the disease, assess the status of children's health and the effectiveness of social-hygienic and medical-preventive actions for its preservation and enhancement.

**Key words:** prevalence, incidence, dynamic of incidence, diseases of the respiratory system, children's population, type of settlement, Nizhny Novgorod region

Сохранение здоровья ребенка и поиск путей его укрепления являются одними из ведущих направлений развития социальной политики государства и важнейшими стратегическими задачами современного детского здравоохранения. Уровень здоровья детского населения определяет здоровье нации в целом, увеличение продолжительности активной жизни и творческое долголетие жителей [1, 2].

Первое ранговое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков занимают болезни органов дыхания (БОД) [1–4]. Рост заболеваемости БОД детского населения и существенная дифференциация частоты заболеваемости по регионам России объясняет актуальность изучения тенденций заболеваемости в Нижегородской области.

**Цель настоящего исследования:** изучить тенденции заболеваемости БОД детского населения Нижегородской области. В настоящей работе для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

1. охарактеризовать заболеваемость детского населения Нижегородского региона по данным официальной государственной статистики (по обращаемости);
2. проанализировать динамику заболеваемости БОД у детей Нижегородской области за период с 2010 по 2016 год;
3. сравнить динамику заболеваемости БОД среди детей разных возрастных категорий и в зависимости от типа населения.

#### Материалы и методы

Изучение заболеваемости осуществляли на основании контент-анализа источников информации (официальных статистических сборников «Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области» за 2012–2016 гг.), их систематизации и последующего логического, структурного и сравнительного анализа. Информационный массив содержит сведения о первичной и общей заболеваемости детского населения Нижегородской области, распространенности заболеваний БОД у детей и подростков с ранжированием по их возрасту и местности проживания [5]. Показатели заболеваемости рассчитаны на основании официальных данных по обращаемости за медицинской помощью в лечебные учреждения. Понятный аппарат заболеваемости в настоящем исследовании включает термины: общая заболеваемость (распространенность или частота болезней,

Incidence – термин ВОЗ), первичная заболеваемость (частота вновь выявленных заболеваний, Prevalence – термин ВОЗ), структура заболеваемости, структура распространенности заболеваний.

#### Результаты исследования

В ранговой структуре заболеваемости детского населения Нижегородской области лидирующее место принадлежит болезням органов дыхания. Показатели распространенности заболеваний органов дыхания и первичной заболеваемости детского населения Нижегородской области и их структура за период с 2010 по 2016 год представлены в таблице 1. В 2016 г зарегистрировано 837 545 случаев заболеваний органов дыхания, в том числе 799 526 случаев выявлено у детей и подростков впервые. На 1000 детского населения Нижегородской области диагностировано 1770,2 случая заболеваний органов дыхания детей первого года жизни; 1640,1 случая БОД детей возраста 0–14 лет и 1104,4 случая БОД подростков (таблица 2).

Динамика общей и первичной заболеваемости БОД детского населения представлена на рисунке 1, который наглядно демонстрирует ежегодную тенденцию роста исследуемых показателей. Количество случаев, выявленных при первичном обращении детей с заболеваниями органов дыхания, в 2016 г возросло на 14% по сравнению с 2010 г. Общая заболеваемость БОД также увеличилась за этот период на 17%.

На рисунке 2 изображена динамика показателей структуры распространенности и структуры первичной заболеваемости БОД детского населения Нижегородской области в процентах. В 2016 г. структуры распространенности и первичной заболеваемости БОД составили, соответственно, 62,5% и 70,5%. Доля болезней органов дыхания (70,5%) в структуре первичной заболеваемости превысила аналогичный показатель по России (от 48,3 до 66,2% в зависимости от возраста ребенка). Как структура распространенности, так и структура первичной заболеваемости БОД демонстрируют тенденцию роста за период с 2010 по 2016 г. Заболевания органов дыхания в ранговой структуре первичной заболеваемости традиционно лидируют с тенденцией роста их доли с 65,1 (2010) до 70,5% (2016).

Показатели первичной заболеваемости БОД детского населения Нижегородской области, ранжированные на три группы по возрасту детей, приведены в таблице 2 и

**ТАБЛИЦА 1.**

*Распространенность заболеваний органов дыхания и первичная заболеваемость БОД детского населения Нижегородской области (абс.) и их структура (в %)*

Год	Зарегистрировано случаев		Структура распространенности, %	Структура первичной заболеваемости, %
	всего	в т. ч. впервые в жизни		
2010	724 296	701 508	52,15	65,09
2011	753 484	730 532	53,52	65,95
2012	749 711	728 551	57,44	66,42
2013	795 359	776 199	59,02	68,26
2014	811 121	810 772	61,39	69,25
2015	836 891	797 931	62,57	70,42
2016	837 545	799 526	62,45	70,49

**ТАБЛИЦА 2.**

Показатели первичной заболеваемости БОД у детей в Нижегородской области (на 1000 детского населения) в 2010–2016 гг.

Год	Количество случаев (на 1000 детского населения)		
	до первого года	дети 0-14 лет	подростки 15-18 лет
2010	1550,0	1602,5	854,1
2011	1548,4	1679,4	940,4
2012	1494,9	1647,3	947,7
2013	1479,6	1710,9	1018,3
2014	1421,2	1748,2	1072,7
2015	1380,5	1678,0	1066,3
2016	1770,2	1640,1	1104,0
Темпы прироста/снижения, % (2016-2010)	14,2	2,4	29,3

**ТАБЛИЦА 3.**

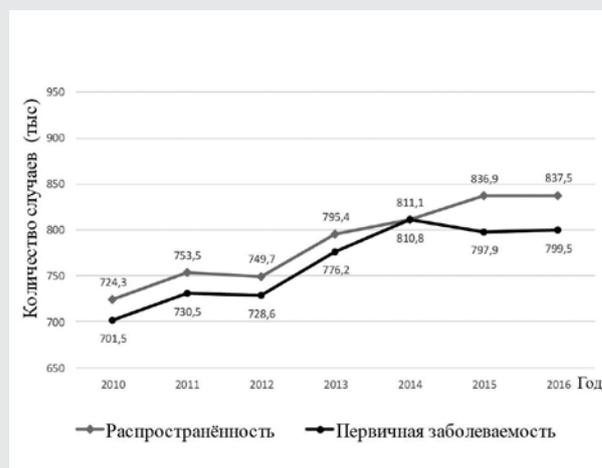
Показатели первичной заболеваемости БОД у детей первого года жизни в городах и районах Нижегородской области (на 1000 детского населения) в 2010–2016 гг.

№ п/п	Количество случаев (на 1000 детского населения)			
	города			Районы области
	Нижний Новгород	Арзамас	Дзержинск	
2010	1683,7	2162,0	2096,8	1312,3
2011	1598,6	2231,9	2311,1	1337,7
2012	1520,9	2011,9	2423,0	1286,4
2013	1476,2	2019,7	2154,5	1318,3
2014	1437,4	2052,7	2274,0	1230,3
2015	1377,4	1916,5	2323,6	1205,6
2016	1618,7	1855,0	6978,2	1662,9
Темпы прироста/снижения, % (2016-2010)	-0,9%	-14,2	232,8	26,7

**ТАБЛИЦА 4.**

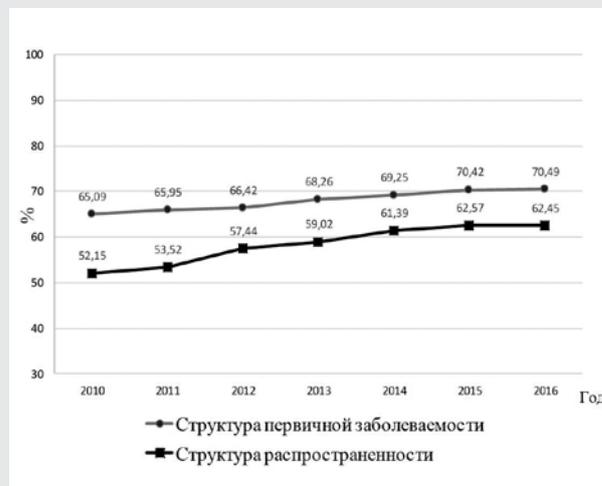
Показатели первичной заболеваемости БОД у детей 0–14 лет в городах и районах Нижегородской области (на 1000 детского населения) в 2010–2016 гг.

№ п/п	Количество случаев (на 1000 детского населения)			
	города			Районы области
	Нижний Новгород	Арзамас	Дзержинск	
2010	1818,0	1815,6	1552,8	1439,9
2011	1911,8	1796,4	1699,6	1500,1
2012	1860,2	1713,8	1735,4	1474,1
2013	1855,3	1652,2	1972,2	1569,8
2014	1936,9	1642,0	1800,0	1605,6
2015	1886,6	1527,8	2008,2	1481,6
2016	1733,1	1540,9	1800,1	1551,2
Темпы прироста/снижения, % (2016-2010)	-4,7%	-15,1	15,9	7,7



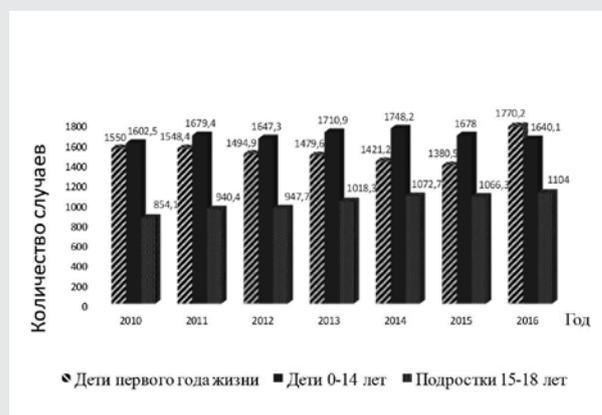
**РИС. 1.**

Распространённость заболеваний органов дыхания и первичная заболеваемость БОД детского населения Нижегородской области (абс.) за 2010–2016 гг.



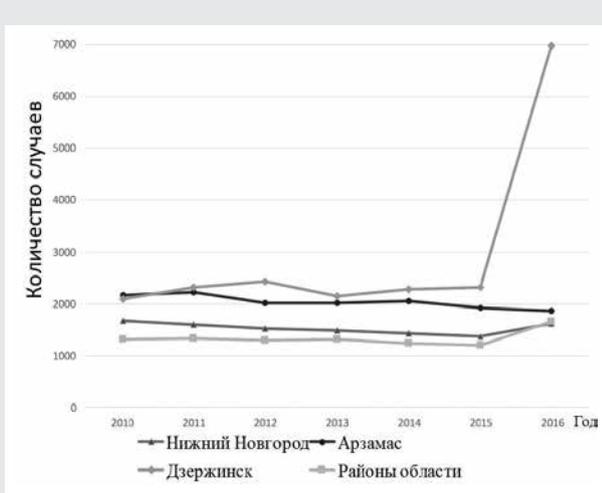
**РИС. 2.**

Структура распространённости заболеваний органов дыхания и первичной заболеваемости БОД в % за 2010–2016 гг.

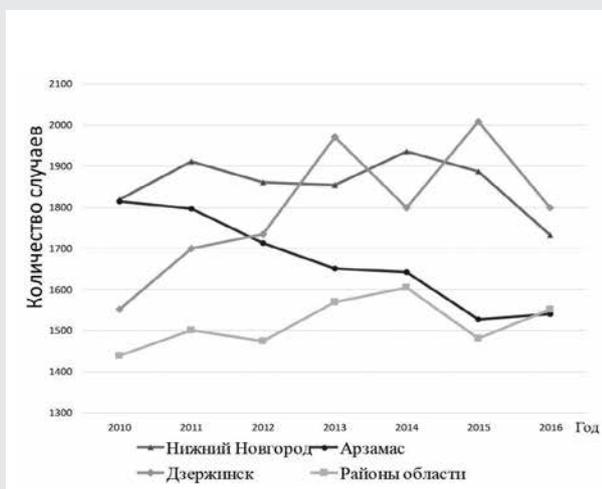


**РИС. 3.**

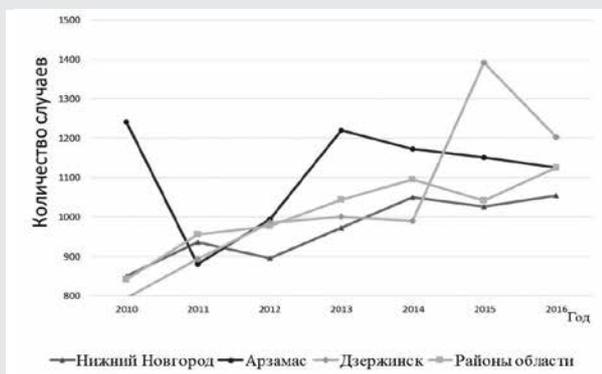
Количество случаев заболеваний органов дыхания на 1000 детского населения в Нижегородской области в 2010–2016 гг.



**РИС. 4.**  
Количество случаев заболеваний органов дыхания у детей первого года жизни на 1000 детского населения в районах Нижегородской области, городах Нижнем Новгороде, Арзамасе и Дзержинске.



**РИС. 5.**  
Количество случаев заболеваний органов дыхания у детей возраста 0–14 лет на 1000 детского населения в районах Нижегородской области, городах Нижнем Новгороде, Арзамасе и Дзержинске.



**РИС. 6.**  
Количество случаев заболеваний органов дыхания у подростков 15–18 лет на 1000 детского населения в районах Нижегородской области, городах Нижнем Новгороде, Арзамасе и Дзержинске.

на диаграмме (рис. 3). За период с 2010 по 2016 г. для всех возрастных категорий установлен рост количества случаев БОД (на 1000 детского населения). Темпы прироста этого показателя составили: 14,2% у детей первого года жизни; 2,4% у детей 0–14 лет; 29,3% у подростков 15–18 лет. Наиболее высокий процент темпа прироста отмечен для подростков, однако абсолютный показатель количества случаев БОД на 1000 детского населения за этот же период времени отмечен для детей более младшего возраста (до 14 лет).

При изучении первичной заболеваемости детского населения Нижегородской области в зависимости от местности проживания типы поселений разделили на три группы: крупные города с населением более 1 млн (г. Нижний Новгород); города с населением более 100 тыс. (г. Дзержинск, г. Арзамас); малые города и сельские районы. Показатели первичной заболеваемости БОД детей первого года жизни, детей возраста 0–14 лет и подростков 15–18 лет приведены в таблицах 3–5. Динамика количества впервые зарегистрированных случаев БОД на 1000 детского населения за период с 2010 по 2016 г. наглядно показана на рисунках 4–6.

Результаты анализа показателей первичной заболеваемости БОД у детей первого года жизни и детей возраста 0–14 лет продемонстрировали наилучшую ситуацию в сельской местности (районах Нижегородской области), где количество случаев заболеваний органов дыхания на протяжении всего периода исследования оказалось минимальным на 1000 детского населения по сравнению с аналогичным показателем в городах области (таблицы 3, 4). Выявленная особенность, вероятно, связана с тем, что Нижегородская область относится к группе регионов с высоким уровнем урбанизации [6], поэтому различия в показателях заболеваемости БОД детей, проживающих в сельской местности и в городах, столь существенны. Исследования, проведенные в последние годы в различных регионах России, свидетельствуют об ухудшении состояния здоровья населения, что во многом связано с неблагоприятной экологической обстановкой, получены данные о наличии связи между частотой БОД и уровнем загрязнения атмосферного воздуха городов, а также характером загрязнения зоны проживания [7].

Ведущая роль в загрязнении окружающей среды принадлежит большим городам. Вероятно, это одна из причин, по которой наиболее высокие показатели первичной заболеваемости БОД детей возраста 0–14 лет на 1000 детского населения отмечены в региональном центре – Нижнем Новгороде и в индустриальном центре – Дзержинске. В этих городах зарегистрировано наибольшее количество случаев заболеваний органов дыхания. Наибольшее беспокойство вызывают показатели заболеваемости БОД детей, проживающих в г. Дзержинске, на территории которого находится много предприятий химической промышленности. Темпы роста количества впервые зарегистрированных случаев БОД в г. Дзержинске имеют катастрофические показатели: 232,8% у детей первого года жизни, 15,9% у детей возраста 0–14 лет и 51,2% у подростков. Приоритетным направлением государственной политики по сохранению и укреплению

**ТАБЛИЦА 5.**

**Показатели первичной заболеваемости БОД подростков 15–18 лет в городах и районах Нижегородской области (на 1000 детского населения) в 2010–2016 гг.**

№ п/п	Количество случаев (на 1000 детского населения)			
	Города			Районы области
	Нижний Новгород	Арзамас	Дзержинск	
2010	849,7	1241,4	793,7	842,0
2011	936,5	879,9	892,1	955,4
2012	896,0	994,9	986,0	976,1
2013	972,0	1221,4	999,8	1042,7
2014	1050,9	1174,0	991,0	1095,2
2015	1027,0	1151,0	1393,4	1041,3
2016	1055,5	1125,8	1202,5	1125,4
Темпы прироста/снижения, % (2016-2010)	24,2	-9,3	51,2	33,7

здоровья детского населения России должны стать прогнозирование и разработка программ профилактики и реабилитации детей в конкретных поселениях с тяжелой экологической ситуацией, таких как город Дзержинск в Нижегородском регионе.

Показатели заболеваемости детей, проживающих в г. Арзамас, по количеству случаев, впервые зарегистрированных БОД, занимают промежуточное положение между аналогичным показателем в сельской местности и в городах Нижнем Новгороде и Дзержинске. Следует отметить, что Арзамас – менее населенный город и не обладает столь насыщенной промышленной инфраструктурой, как Нижний Новгород и Дзержинск. Поэтому Арзамас можно охарактеризовать как город с более благоприятной экологической обстановкой, близкой к малым городам и районам Нижегородской области. В отличие от Нижнего Новгорода, Дзержинска и районов Нижегородской области, показатели заболеваемости БОД детей Арзамаса характеризует положительная динамика снижения количества случаев БОД на 1000 детского населения во всех возрастных группах: -14,2% у детей первого года жизни, -15,1% у детей возраста 0–15 лет и -9,3% у подростков.

Однако, настораживает выявленная тенденция роста количества случаев БОД детского населения в сельской местности: 26,7% у детей первого года жизни, 7,7% у детей возраста 0–14 лет и 33,7% у подростков. Тенденция к сближению показателей заболеваемости БОД детского населения районов области и городов может косвенно свидетельствовать о высокой степени выявляемости болезней у детей в городах области, где имеются более широкие возможности ранней диагностики и лечения патологии. Вероятно, в сельской местности детское население не полностью охвачено лечебно-профилактическими мероприятиями либо родители недостаточно внимательны к первым незначительным симптомам заболеваний у детей. Кроме того, следует отметить, что показатели распространенности БОД, как правило,

основываются на сведениях, полученных при обращаемости в медицинские организации. Эта информация не всегда соответствует истинной распространенности, так как часть заболевшего населения при легком течении болезни или по другим причинам не посещает лечебные учреждения.

Анализ показателей заболеваемости БОД подростков 15–18 лет в Нижегородской области за период с 2010 по 2016 г. позволяет отметить тенденцию сближения количества случаев БОД на 1000 детского населения, проживающих как в сельской, так и городской местности. На рисунке 6 показана динамика показателей заболеваемости БОД. При исключении «выпадающих» показателей для Арзамаса (2010, 2013) и Дзержинска (2015) не наблюдается существенных различий между показателями, и установить какие-то особенности заболеваемости БОД подростков сельской и городской местностей не представляется возможным.

Таким образом, проведенный анализ показателей заболеваемости болезнью органов дыхания детского населения Нижегородской области за последние годы позволяет получить представление о частоте возникновения и динамике болезни, оценить состояние здоровья детского населения и эффективность социально-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий по его сохранению и укреплению. Своевременная информированность о заболеваемости позволяет планировать разработку новых технологий диагностики, лечения и профилактики, надлежащее обеспечение потребностей в лекарственных средствах. Данные о заболеваемости напрямую связаны с фармакоэкономическими аспектами финансирования лечебно-профилактических учреждений и снижения дней нетрудоспособности по уходу за ребенком.

#### Выводы

**1.** В ранговой структуре заболеваемости детского населения Нижегородской области лидирующее место принадлежит БОД. Доля БОД в структуре заболеваемости детского населения превышает аналогичный показатель по России. На 1000 детского населения Нижегородской области в 2016 г. зарегистрировано 1770,2 случая заболеваний органов дыхания у детей первого года жизни; 1640,1 случая у детей возраста 0–14 лет и 1104,4 случая у подростков.

**2.** Динамика общей и первичной заболеваемости БОД детского населения имеет негативную тенденцию роста. Количество случаев, выявленных при первичном обращении детей с заболеваниями органов дыхания, в 2016 г. возросло на 14% по сравнению с 2010 г. Общая заболеваемость БОД также увеличилась за этот период, темп роста составил 17%.

**3.** Установлена негативная тенденция роста первичной заболеваемости БОД детей всех возрастных категорий. Темпы роста количества случаев БОД на 1000 детского населения составляют 14,2% у детей первого года жизни, 2,4% у детей возраста 0–14 лет, 29,3% у подростков 15–18 лет. Наименьшее количество случаев заболеваний органов дыхания зарегистрировано в сельской местности. Наиболее высокие показатели заболеваемости детей отмечены в г. Дзержинске.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Майорова Е.К. Современные особенности заболеваемости детей мегаполиса и пути ее снижения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 / Майорова Евгения Константиновна. СПб., 2014. 22 с.

*Majorova E.K. Sovremennye osobennosti zabolevaemosti detej megapolisa i puti ee snizheniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.02.03 / Majorova Evgeniya Konstantinovna. – SPb., 2014. 22 s.*

**2.** Баранов А.А. и др. Заболеваемость детского населения России // Союз педиатров России: Научный центр здоровья детей РАМН. Социальная педиатрия. 2012. № 18. 346 с.

*Baranov A.A. i dr. Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii // Soyuz pediatrov Rossii: Nauchnyj centr zdorov'ya detej RAMN. Social'naya pediatriya. 2012. № 18. 346 s.*

**3.** Здоровоохранение в России. 2017: Стат. Сборник / Росстат. М., 2017. 170 с.

*Zdravooxranenie v Rossii. 2017: Stat. sbornik / Rosstat. M., 2017. 170 s.*

**4.** Леонов С.А., Сон И.М., Моравская С.А. Заболеваемость населения: региональные особенности и проблемы. Ч. 2. М: ФГБУ ЦНИИОИЗ, 2013. 160 с.

*Leonov S.A., Son I.M., Moravskaya S.A. Zabolevaemost' naseleniya: regional'nye osobennosti i problemy. Ch. 2. M: FGBU CNIIOIZ, 2013. 160 s.*

**5.** Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2016 год: Стат. сборник / ред. А.А. Коновалов, Л.Е. Варенова. Нижний Новгород: Медицинский информационно-аналитический центр МЗ Нижегородской области, 2017. 226 с.

*Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti gosudarstvennykh medicinskix organizacij Nizhegorodskoj oblasti za 2016 god: Stat. sbornik / red. A.A. Konovalov, L.E. Varenova. Nizhnij Novgorod: Medicinskij informacionno-analiticheskij centr MZ Nizhegorodskoj oblasti, 2017. 226 s.*

**6.** Ефремова Е.А. Региональные аспекты урбанизации в России. Региональная экономика: теория и практика. 2014. № 43 (370). С. 2-12.

*Efremova E.A. Regional'nye aspekty urbanizacii v Rossii. Regional'naya ekonomika: teoriya i praktika. 2014. № 43 (370). S. 2-12.*

**7.** Капранов С.В., Коктышев И.В. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на возникновение заболеваний органов дыхания у детей и подростков. Медицинский вестник Юга России. 2017. № 8 (3). С. 38-45.

*Kapranov S.V., Koktyshev I.V. Vliyanie zagryaznitelej atmosfernogo vozduxa na vzniknovenie zabolevanij organov dyhaniya u detej i podrostkov. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2017. № 8 (3). S. 38-45.*





# ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.72-002:616.13-004.6

Код специальности ВАК: 14.01.04

## ДИСЛИПИДЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА

**М. А. Кабалык, В. А. Невзорова,**

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток

*Кабалык Максим Александрович – e-mail: maxi\_maxim@mail.ru*

Дата поступления  
03.05.2018

**Цель исследования:** оценить липидные параметры и маркеры атеросклероза у больных с остеоартритом (ОА), установить их взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 99 пациентов с ОА коленных суставов I–III стадий по Kellgren. В качестве группы сравнения в исследование были включены 30 добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, без клинических и рентгенологических симптомов ОА. Для оценки суставного статуса использовали опросник WOMAC, качество жизни (состояние здоровья пациента) определялось по опроснику SF-36. В крови определяли концентрацию общего холестерина и триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Атеросклероз сонной артерии выявляли с помощью дуплексного сканирования общей сонной артерии. **Результаты.** У пациентов без ОА отмечались статистически значимо более низкие показатели триглицеридов и ХС ЛПОНП. Продолжительность анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ОА была значимо дольше по сравнению с группой контроля. Длительность ССЗ прямо коррелировала с уровнем боли по версии WOMAC. У больных с ОА коленных суставов наблюдали статистически значимо более высокий уровень боли по ВАШ в группе больных с атеросклерозом сонной артерии (АСА). Оценивание альгофункционального статуса по версии WOMAC продемонстрировало статистически значимо более высокие показатели функциональной дисфункции в группе больных ОА с атеросклерозом. Величина комплекса интима-медиа (КИМ) была статистически значимо выше у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с контролем. Толщина КИМ прямо коррелировала с тяжестью рентгенологических симптомов ОА и уровнем боли по ВАШ. **Заключение.** Таким образом, нарушения липидного обмена являются фактором инициации и прогрессии остеоартрита. Интегративная теория ассоциации ОА и атеросклероза представляет интерес для разработки новых стратегий профилактики и лечения ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, атеросклероз, холестерин, липопротеиды.

**Purpose of the study.** To evaluate lipid parameters and markers of atherosclerosis in patients with OA, to establish their relationship with the clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** It examined 99 patients with osteoarthritis (OA) of the knee I–III stages by Kellgren. As a comparison group in the study included 30 volunteers matched with the main group by sex and age without clinical and radiographic signs of OA. To assess the status of the joint using the WOMAC questionnaire, quality of life (patient's health status) was determined by SF-36 questionnaire. In the blood, the levels of total cholesterol and triglycerides, low density lipoprotein (LDL) and very low density (VLDL), high density lipoproteins (HDL). Carotid atherosclerosis detected by the duplex scanning of the common carotid artery. **Results.** In patients without OA were observed significantly lower levels of triglycerides and VLDL. The duration of a history of cardiovascular disease (CVD) in patients with OA was significantly longer than the control group. Duration CVD directly correlated with the level of pain according to the WOMAC. In patients with knee OA, a statistically significant higher level of pain according to VAS in patients with ASA. Evaluation functional disorders on version WOMAC status showed significantly higher rates of functional dysfunction, atherosclerosis. The magnitude of the intima-media (IMK) was significantly higher in patients with knee OA when compared to the control. Thickness IMK directly correlated with the severity of radiographic signs of OA and the level of pain according to VAS. **Conclusion.** Thus, lipid metabolism is an important factor in the initiation and progression of osteoarthritis. Integrative Theory of OA and atherosclerosis association is of interest for the development of new strategies for prevention and treatment of OA.

**Key words:** osteoarthritis, comorbidity, cardiovascular disease, dyslipidemia, atherosclerosis, cholesterol, lipoproteins.

## Введение

Остеоартрит (ОА) – заболевание с высокой степенью ассоциации с сердечно-сосудистой коморбидностью [1, 2] и значительным риском развития кардиоваскулярных осложнений [3]. Внедрение стратегии дискриминации пациентов с ОА по уровню коморбидности, коррекция симптоматической терапии по принципу тяжести кардиоваскулярной патологии, как предполагается, позволит добиться уменьшения общей смертности от сердечно-сосудистых осложнений [4]. Продолжается дискуссия о клинко-патогенетических взаимосвязях эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и остеоартрита. Общеизвестно, что атеросклероз является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но связь его с остеоартритом остаётся малоизученной [5]. Исследования, которые проводятся по данной проблеме, дают противоречивые результаты. Есть мнение, что под воздействием медиаторов локального воспаления, закономерно развивающегося при ОА, формируется эндотелиальная дисфункция, которая может определять прогрессирование заболевания [3]. Другие данные свидетельствуют в пользу влияния дислипидемии на ремоделирование субхондральной кости на начальных этапах ОА [6]. Так, например, W. de Munter и соавт. (2016) высказано небезосновательное предположение, что коррекция липидного статуса способна влиять на развитие и прогрессирование ОА [7]. Было показано, что применение ингибитора 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы симвастатина у животных с экспериментальным ОА приводило к снижению уровня локального воспаления и снижало темпы прогрессирования заболевания [6, 7]. Все это затрудняет оценку значения липидного статуса у больных ОА. Таким образом, клинко-патогенетическое значение атеросклероза и дислипидемии при остеоартрите требует дальнейшего изучения.

**Цель данного исследования:** оценить липидные параметры и маркеры атеросклероза у больных ОА, установить их взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания.

## Материалы и методы

В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники № 3 было обследовано 99 пациентов с ОА коленных суставов I–III стадий по Kellgren. В качестве группы сравнения в исследование были включены 30 добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, не имевшие клинических и рентгенологических проявлений ОА. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов при включении в исследование проводилась клиническая и рентгенологическая оценка суставного и кардиологического статуса, выполнялось исследование крови с определением С-реактивного белка, СОЭ. Для оценки суставного статуса использовали опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster

University) – для самостоятельной оценки больным выраженности боли (в покое и при ходьбе – 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность – 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). Оценку проводили по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений). Качество жизни (состояние здоровья пациента) определялось по опроснику Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), где оценивали физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RP), боль (BP), общее состояние здоровья (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование (RE), психическое здоровье (MH). Во всех случаях рассчитывали Z-счёт по отношению разницы трансформированного значения каждой шкалы с его средним значением в популяции к стандартному отклонению. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем пациентам проведена оценка факторов риска ССЗ (таблица 2). Концентрацию общего холестерина и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрическим методом, липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитан по формуле:  $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ . Атеросклероз сонной артерии (АСА) выявляли с помощью дуплексного сканирования общей сонной артерий. Критерием наличия атеросклероза в сонных артериях являлось локальное утолщение участка сонной артерии более 1,3 мм [8].

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический z-критерий Манна–Уитни. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием  $\chi^2$  и в ряде случаев точным критерием Фишера. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

У большинства включенных в исследование пациентов с ОА уровень липидных параметров превышал индивидуальные оптимальные значения (таблица 3). У пациентов без ОА отмечались статистически значимо более низкие показатели триглицеридов и ХС ЛПОНП (соответственно:  $z=3,20$ ,  $p=0,001$ ;  $z=2,45$ ,  $p=0,01$ ).

Был приведён корреляционный анализ для оценки связей липидного профиля с проявлениями ОА. Рентгенологическая стадия ОА и размер краевых остеофитов коленного сустава прямо коррелировали с уровнем общего холестерина (соответственно:  $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) и уровнем ХС ЛПНП (соответственно:  $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). Уровни боли и скованности, оцененные по шкале WOMAC, имели значимую обратную

**ТАБЛИЦА 1.**  
*Общая характеристика пациентов*

Показатель	Группа ОА, n=99	Группа сравнения, n=30
	Значения	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [62; 73]	58 [56; 68]
Женщины, n (%)	87 (87,9)	21 (70%)
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] 6 [4; 8]	5 [3; 7]	---
Рентгенологическая стадия ОА, n (%): I II III IV	27 (27,3) 51 (51,5) 21 (21,2) 0 (0)	
Объём коленных суставов, см, Ме [25-й; 75-й перцентили] 6 [4; 8]	41 [39-44]	38 [37; 39]
WOMAC, суммарный балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	96 [71; 138]	1 [0; 2,5]
ВАШ боли, мм Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 3]	0 [0; 0]
Физический компонент здоровья, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,89 [30,00; 31,47]	32,24 [32,24; 32,43]
Психологический компонент здоровья, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,04 [20,55; 23,61]	24,29 [24,18; 24,39]

**ТАБЛИЦА 2.**  
*Факторы риска ССЗ и кардиологический статус пациентов*

Показатель	Группа ОА, n=99	Группа сравнения, n=30
	Значения	
Семейный анамнез ССЗ, n, (%)	68 (68,7)	16 (53,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,64 [30,43; 35,06]	25,71 [25,60; 26,17]
Менопауза, n (%)		
Длительность ССЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15 [7; 20]	0 [0; 4]
Курение, n (%)		
САД, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	140 [130; 160]	120 [110; 120]
ДАД, мм рт. ст., Ме [25-й; 75-й перцентили]	90 [80; 90]	80 [70; 80]
АГ, n (%)	90 (90,9)	10 (31)
СД 2-го типа, n (%)	24 (24,2)	0 (0)
ИБС, n (%)	61 (60,6)	9 (30)
ИМ, n (%)	13 (13,2)	0 (0)
ОНМК/ТИА, n (%)	12 (12,1)	3 (10)
АСА, n (%)	84 (84,8)	8 (26,7)
Толщина комплекса интима-медиа, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,3; 1,7]	1,0 [0,8; 1,2]

**ТАБЛИЦА 3.**  
*Характеристика липидного статуса*

Показатель	Группа ОА, n=99	Группа сравнения, n=30	p
	Значения		
Общий холестерин, ммоль /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,69 [5,10; 6,53]	5,4 [4,9; 5,7]	0,55
ХС ЛПНП, ммоль /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,59 [3,09; 4,68]	3,37 [2,80; 2,80]	0,14
ХС ЛПВП, ммоль /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,44 [1,08; 1,76]	1,57 [1,23; 1,83]	0,54
ХС ЛПОНП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,45 [0,37; 0,71]	0,28 [0,28; 0,28]*	0,01
Бета-липопротеиды, ед., Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,5 [41,0; 53,0]	36,0 [30,0; 48,0]	0,15
Триглицериды, ммоль /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,01 [0,82; 1,56]	0,48 [0,37; 0,61]*	0,001
Индекс атерогенности, ед., Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,15 [2,14; 4,38]	2,82 [2,19; 3,06]	0,23

**ТАБЛИЦА 4.**  
*Характеристика альгофункционального статуса в исследуемых группах*

Показатель	Группа ОА		Группа сравнения	
	АСА+	АСА-	АСА+	АСА-
WOMAC, балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]				
боль	20 [14; 35] #	20,5 [14; 25] #	0 [0; 2]	0 [0; 0]
скованность	8 [4; 14] #	7 [4; 13] #	0 [0; 5]	0 [0; 2]
функциональный дефицит	72,5 [50; 104]#	47,0 [39; 96,0]*#	2 [0; 20]	0,5 [0; 2]
суммарный балл	98 [71; 138] #	75 [53; 153] #	2 [2; 27]	0 [0; 2]
SF-36, балл, Ме [25-й; 75-й перцентили]				
PF	16 [13; 19]	22 [21; 24]* #	28 [15; 29]	28 [27; 28]
RP	4 [4; 6]	7 [4; 8]	6 [4; 8]	7 [6; 8]
BP	5,5 [5; 7]#	7 [5; 9]	10 [8; 10]	8 [8; 10]
GH	16 [13; 17]	17 [15; 17]	17 [12; 18]	18 [17; 18]
VT	13 [10; 16]#	12 [10; 23]	20 [18; 20]	19 [15; 20]
F	9 [8; 10] #	10 [10; 10]*	10 [8; 11]	10 [10; 12]
RE	4 [3; 6]	6 [4; 6]	3 [5; 6]	6 [4; 7]
MH	19 [14; 21]#	22 [20; 27]	24 [22; 25]	24 [20; 24]
Физический компонент здоровья	30,8 [29,9; 31,5]м	31,1 [30,8; 31,6]#	32,2 [31,7; 32,7]	32,2 [32,0; 32,5]
Психологический компонент здоровья	22,2 [20,3; 23,6]#	23,2 [23,0; 25,9]	24,4 [24,2; 24,8]	24,3 [23,2; 24,4]
ВАШ боли, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]#	0 [0; 1]*	0 [0; 0]	0 [0; 0]

*Примечание к табл. 3 и 4: \* – внутригрупповые различия между значениями (p<0,05); # – межгрупповые различия между значениями (p<0,05).*

корреляционную связь с уровнем ХС ЛПВП (соответственно:  $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, боль была прямо связана с уровнем ХС ЛПОНП ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ). Показатели дисфункции суставов и суммарный балл WOMAC продемонстрировали отрицательную связь с ХС ЛПВП (соответственно:  $r=-0,56$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ), положительную с ХС ЛПОНП (соответственно:  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). Физический компонент здоровья (PH) также был достоверно ассоциирован с уровнем ХС ЛПВП ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Важно заметить, что продолжительность анамнеза ССЗ у больных ОА была значимо дольше по сравнению с группой контроля (таблица 2,  $z=3,31$ ,  $p=0,0009$ ), в то время как возраст дебюта ССЗ не имел достоверных различий ( $z=0,47$ ,  $p=0,6$ ). Длительность ССЗ прямо коррелировала с уровнем боли по версии WOMAC ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ).

У пациентов без остеоартрита показатели боли и функционального статуса не различались в зависимости от наличия атеросклероза (таблица 4). У больных с ОА коленных суставов наблюдали статистически значимо более высокий уровень боли по ВАШ в группе больных с АСА ( $z=2,19$ ,  $p=0,02$ ). Оценивание альгофункционального статуса по шкале WOMAC продемонстрировало статистически значимо более высокие показатели функциональной дисфункции у лиц с атеросклерозом ( $z=1,94$ ,  $p=0,04$ ). Больные данной группы имели более низкие показатели физического (PF:  $z=-2,00$ ,  $p=0,04$ ) и социального функционирования (F:  $z=-1,97$ ,  $p=0,04$ ). Интересно, что интенсивность боли, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье по SF-36 статистически значимо не отличались у больных с ОА без АСА от группы сравнения, но были достоверно ниже у лиц с наличием атеросклеротических изменений в сонной артерии (соответственно:  $z=-2,47$ ,  $p=0,01$ ;  $z=-2,17$ ,  $p=0,03$ ;  $z=-2,01$ ,  $p=0,03$ ;  $z=-2,14$ ,  $p=0,03$ ).

Величина комплекса интима-медиа была статистически значимо выше у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с контролем ( $z=3,40$ ,  $p=0,0007$ ). Толщина КИМ прямо коррелировала с тяжестью рентгенологических симптомов ОА ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ) и уровнем боли по ВАШ ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ).

По мере прогрессирования рентгенологических симптомов ОА статистически значимо увеличивалось число пациентов, имеющих АСА ( $\chi^2=4,17$ ,  $p=0,04$ ). Так, среди больных I стадией ОА 66,7% имели АСА, на II стадии – 88,2%, у больных III стадией ОА в 100% случаев наблюдались признаки атеросклероза. У лиц из группы сравнения АСА наблюдали в 33,3% случаев, что статистически значимо ниже, чем у пациентов с I стадией ОА ( $\chi^2=23,01$ ,  $p=0,00001$ ).

### Обсуждение

Значение роли атеросклероза в патогенезе ОА продолжает изучаться современными исследователями. Результаты крупного исследования Rotterdam Study I показали, что атеросклероз ассоциирован с ОА коленных суставов и кистей рук. [9]. Было высказано предположение, что атеросклеротический процесс ассоциирован с воспалением и деградацией внеклеточного матрикса хряща [10]. Данный эффект реализуется, по-видимому, через активацию матриксных металлопротеиназ, которые учувствуют в ключе-

вых патофизиологических звеньях ОА [11]. Некоторые авторы определяют атеросклероз как независимый фактор прогрессирования ОА [9, 12].

В данном исследовании мы показали, что тяжесть поражения сонной артерии прямо пропорционально связана с рентгенологическими и клиническими проявлениями ОА. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые показали взаимосвязь атеросклероза коронарных артерий, утолщения стенки артерий с клинико-рентгенологическими проявлениями ОА [13, 14]. Кроме того, согласно нашим данным, пациенты с атеросклерозом имеют больший риск развития у них ОА коленных суставов (RR=2,03, 95% ДИ 1,49–2,77).

Связь атеросклероза с высоким уровнем боли, функциональным дефицитом и более низким качеством жизни подтверждает мнение о том, что частичная или полная окклюзия сосудов, питающих субхондральную кость, запускает и поддерживает процессы её ремоделирования [5]. С другой стороны, высокий уровень боли способен сам по себе инициировать эндотелиальную дисфункцию в сосудах субхондральной кости [3], формируя тем самым порочный круг. В данном контексте интерес вызывает потенциальная возможность ОА инициировать дальнейшее прогрессирование атеросклероза. Так, по нашим данным, толщина КИМ возрастает по мере прогрессирования рентгенологических стадий ОА. Очевидно, данный вопрос требует дальнейших исследований.

Многочисленные исследования показали, что ОА является метаболическим заболеванием [15, 16]. Это подтверждается тем, что, во-первых, изменения липидного статуса рассматриваются в качестве ключевой причины инициации патогенеза ОА. Во-вторых, адипокины, вовлечённые в метаболические расстройства, принимают непосредственное участие в деградации суставного хряща [17]. В-третьих, эпидемиологические исследования показали, что высокий уровень холестерина является фактором риска развития ОА [13]. Наконец, доказано, что липидные импрингаты появляются задолго до начальных гистоморфологических проявлений ОА [18]. Мы показали, что больные ОА имеют более высокие липидные уровни, главным образом за счёт триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. Участие данных липоидов в патогенезе ОА можно объяснить их доказанной ролью в активации системы макрофагов синовиальной, эндотелиоцитов субхондральной кости, фибробластов, факторов роста, провоспалительных цитокинов [7]. По-видимому, активация воспалительной реакции посредством липидов способствует раздражению болевых рецепторов, что объясняет связь ЛПОНП с уровнем боли и функционального дефицита. Этим же, очевидно, объясняется прямая взаимосвязь между уровнем общего холестерина, ЛПНП и размерами остеофитов.

Дисбаланс липопротеидов низкой и высокой плотности играет немаловажную роль в клинической картине ОА. Результаты данного исследования показали, что снижение уровня ЛПВП сопровождается усилением боли и функционального дефицита, а также качества жизни больных ОА. В доступной литературе мы не нашли объяснений данному обстоятельству. Можно предположить, что снижение антиатерогенных липидов способно повышать провоспалительный потенциал ЛПНП и ЛПОНП.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые, как известно, развиваются в рамках дисметаболического континуума, дебютируют задолго до первых клинических проявлений ОА, что подчёркивает значимость дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза в формировании порочного круга ССЗ – ОА. Наши данные дают основания полагать, что назначение ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы может способствовать не только замедлению темпов системного сосудистого ремоделирования, но и препятствовать развитию и прогрессированию ОА. Это утверждение подчёркивается и возможностью статинов ингибировать сериновые тканевые протеиназы [6], ключевые провоспалительные цитокины – интерлейкин 1, 6, фактор некроза опухоли альфа, принимающие активное участие в развитии ОА [7]. Однако терапевтическая роль статинов должна быть определена в перспективе в рамках крупных клинических исследований.

#### Заключение

Таким образом, атеросклероз и нарушения липидного обмена являются важными факторами инициации и прогрессии остеоартрита, что подчёркивается их связью с ключевыми клиническими и рентгенологическими проявлениями заболевания. Интегративная теория ассоциации ОА и атеросклероза представляет интерес для разработки новых стратегий профилактики и лечения ОА. Вместе с тем, взаимосвязь атеросклероза и дислипидемии с ОА остаётся плохо изученной. Открытым остаётся вопрос относительно терапевтической ценности статинов в профилактике и лечении остеоартрита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Стребкова Е.А., Соловьева И.В., Шарапова Е.П. и др. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела. Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 4. С. 391-396.  
*Strebkova E.A., Solov'eva I.V., Sharapova E.P. i dr. Ocenka vliyaniya medikamentoznoj terapii ozhireniya na klinicheskie proyavleniya osteoartroza kolennykh sustavov u zhenshhin s izbytochnoj massoj tela. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015. T. 53. № 4. S. 391-396.*
2. Кабалык М.А., Коваленко Т.С., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф. Морфологические обоснования применения методов текстурного анализа изображений субхондральной кости при остеоартрите. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 98-107.  
*Kabalyk M.A., Kovalenko T.S., Osipov A.L., Fadeev M.F. Morfologicheskie obosnovaniya primeneniya metodov teksturnogo analiza izobrazhenij subxondral'noj kosti pri osteoartrite. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017. № 5. S. 98-107.*
3. Laskarin G., Persic V., Kucic S.R., et al. Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator of the impairment of endothelial function? Med Hypotheses. 2016. Vol. 94. P. 15-19.
4. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 3. P. 363-388.
5. Кабалык М.А. Фрактальная и текстурная вариабельность субхондральной кости при остеоартрите с сердечно-сосудистой коморбидностью и метаболическим фенотипом. Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 3. № 6. С. 38-42.  
*Kabalyk M.A. Fraktal'naya i teksturnaya variabel'nost' subxondral'noj kosti pri osteoartrite s serdechno-sosudistoj komorbidnost'yu i metabolicheskim fenotipom. Uspexi sovremennoj nauki i obrazovaniya. 2016. T. 3. № 6. S. 38-42.*
6. Hashimoto K., Mori S., Oda Y., et al. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 2016. Vol. 45. № 5. P. 412-422.
7. de Munter W., van der Kraan P.M., van den Berg W.B., van Lent P.L. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 55. № 1. P. 16-24.
8. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6 (прил. 2). С. 46.  
*Nacional'nye rekomendacii po kardiovaskulyarnoj profilaktike. Komitet jekspertov RKO. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. T. 10. № 6 (pril. 2). S. 46.*
9. Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S., et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2013. Vol. 72. № 5. P. 646-651.
10. Wu Y.S., Hu Y.Y., Yang R.F. et al. The matrix metalloproteinases as pharmacological target in osteoarthritis: statins may be of therapeutic benefit. Med Hypotheses. 2007. Vol. 69. № 3. P. 557-559.
11. Salter R.C., Ashlin T.G., Kwan A.P., Ramji D.P. ADAMTS proteases: key roles in atherosclerosis? J Mol Med (Berl). 2010. Vol. 88. № 12. 3. P. 1203-1211.
12. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микростресс в патогенезе остеоартрита. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. №5. С. 32-36.  
*Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Koreckaya T.Yu. Mikrokristallicheskiy stress v patogeneze osteoartrita. Terapevticheskij arxiv. 2016. T. 88. №5. S. 32-36.*
13. Jonsson H., Helgadottir G.P., Aspelund T., et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: The AGES-Reykjavik study. Ann Rheum Dis. 2009. Vol. 68. P. 1696-1700.
14. Kornaat P.R., Sharma R., van der Geest R.J., et al. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the metabolic syndrome? Skeletal Radiol. 2009. Vol. 38. P. 1147-1151.
15. Gkretsi V., Simopoulou T., Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. Prog Lipid Res. 2011. Vol. 50. № 2. P. 133-140.
16. Gierman L.M., Kühnast S., Koudijs A., et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE\*3Leiden.CETP mice--a translational model for atherosclerosis. Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73. № 5. P. 921-927.
17. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64. № 11. P. 1539-1541.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УРОВНЯ ЦИНКА У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. И. Халецкая<sup>1</sup>, А. Н. Кузнецов<sup>1</sup>, К. Н. Конторшикова<sup>1,2</sup>, Д. А. Леонова<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Нижегородский национальный исследовательский университет им. Н.И. Лобачевского»

*Халецкая Анастасия Игоревна – e-mail: a.khaletskaya@mail.ru*

Дата поступления  
16.07.2018

**Цель исследования:** представить сравнительную характеристику состояния окислительного стресса и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) для оптимизации тактики ведения и улучшения качества жизни пациентов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 184 человека в возрасте от 38 до 85 лет, которые были разделены на три группы сравнения: 1-я группа – больные с ХОБЛ I–III стадий (GOLD, 2017) – 68 пациентов; 2-я группа – больные с ХСН I–III функциональных классов – 64 человек; 3-я группа – больные с сочетанным течением ХОБЛ I–III стадий (GOLD, 2017) и ХСН I–III функциональных классов – 52 человека. Оценка свободнорадикального окисления включала в себя биохемилуминесцентный анализ сыворотки крови по соответствующим параметрам: индекс  $I_{\max}$  (мВ) – максимальная интенсивность свечения; индекс  $S$  (мВ) – светосумма свечения за 30 секунд, а также по уровням молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): первичных – диеновые конъюгаты (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ). Для исследования уровня цинка использовалась сыворотка крови больного. **Результаты.** У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН уровень первичных (ДК,  $F=3,74$ ,  $p=0,0303$ ) и конечных продуктов (ОШ,  $F=3,44$ ,  $p=0,0396$ ) ПОЛ, а также показатели свободнорадикального окисления (Индекс  $S$ ,  $F=3,50$ ,  $p=0,0374$ ;  $I_{\max}$ ,  $F=10,20$ ,  $p=0,0002$ ) достоверно выше, чем в группах с изолированным течением заболеваний, что может лежать в основе их взаимного влияния и определять повышенный риск неблагоприятных исходов. Уровень цинка в сыворотке крови достоверно ниже при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением заболеваний (1/3 группа,  $p=0,0144$ ; 2/3 группа,  $p=0,0018$ ), что отражает выраженность окислительного стресса, а также имеет обратную зависимость от ФК при ХСН ( $F=6,38$ ,  $p=0,0032$ ). **Заключение.** Установлено диагностическое значение показателей окислительного стресса и уровня цинка в сыворотке крови при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН, что целесообразно использовать для оценки эффективности терапии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, коморбидное течение, свободнорадикальное окисление, состояние перекисного окисления липидов, сывороточный уровень цинка.

**Purpose of the study.** To provide a comparative characteristic of the state of oxidative stress and the level of zinc in patients with isolated and comorbidity course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) to optimize the tactics of conducting and improving the quality of life of patients. **Materials and methods.** The study included 184 people aged 38 to 85 years who were divided into 3 comparison groups: the 1 group, patients with COPD I–III stage (GOLD, 2017) – 68 patients; the 2 group, patients with CHF I–III functional class – 64 people; the group 3 – patients with comorbidity course of COPD of I–III stage (GOLD, 2017) and CHF I–III functional class – 52 people. The evaluation of free-radical oxidation included a bioluminescent analysis of blood serum according to the corresponding parameters: Index  $I_{\max}$  (mB) – maximum intensity of luminescence; Index  $S$  (mB) – light sum of the luminescence within 30 seconds, as well as by the levels of molecular products of lipid peroxidation (LP): primary – dienes conjugates (DC) and trienes conjugates (TC) and final – Schiff bases (SB). To study the level of zinc, the serum of the patient's blood was used. **Results.** In patients with comorbidity course of COPD and CHF, the level of primary (DC,  $F=3,74$ ,  $p=0,0303$ ) and final products (SB,  $F=3,44$ ,  $p=0,0369$ ) LP, as well as free – radical oxidation (Index  $S$ ,  $F=3,50$ ,  $p=0,0374$ ,  $I_{\max}$ ,  $F=10,20$ ,  $p=0,0002$ ) is significantly higher than in groups with isolated course of diseases, which may underlie their mutual influence and determine the increased risk of adverse outcomes. The level of zinc in the blood serum is significantly lower in group with the comorbidity course of COPD and CHF compared with the isolated course of the disease (1/3 group,  $p=0,0144$ , 2/3 group,  $p=0,0018$ ), which reflects the severity of oxidative stress, and has an inverse dependence on functional class of CHF ( $F=6,38$ ,  $p=0,0032$ ). **Conclusion.** The diagnostic value of indices of oxidative stress and the level of zinc in the blood serum of the comorbidity course of COPD and CHF was established, which is useful for evaluating the effectiveness of therapy.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, comorbid course, free - radical oxidation, the state of lipid peroxidation, serum level of zinc.

### Актуальность

В современном техногенном мире медицина сделала большой шаг вперед, и благодаря ее достижениям продолжительность жизни населения увеличилась, что, в свою очередь, привело к актуальной проблеме коморбидного течения различных заболеваний [1, 2]. Примером такой сочетанной патологии может быть хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Согласно данным литературы, сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ обнаруживаются не менее чем у 40% пациентов [3, 4]. Основными симптомами ХОБЛ являются хронические и прогрессирующие одышка, кашель, выраженность которых постоянно изменяется, но подобные симптомы характерны и для прогрессирования болезней сердца, что приводит к сложности постановки диагноза [5–9]. Высокая коморбидность ХОБЛ и заболеваний сердца также затрудняет подбор адекватной терапии больных и становится актуальной проблемой, требующей пристального изучения [10].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что при развитии как ХОБЛ, так и ХСН происходит однотипный сдвиг биохимических процессов, в частности активация свободнорадикального и перекисного окисления вследствие нарушения равновесия в системе «оксиданты–антиоксиданты» [11]. Таким образом, каждое из указанных заболеваний сопровождается развитием окислительного стресса (ОС). Коморбидность может усиливать окислительные реакции и процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и вследствие этого способствовать прогрессированию течения заболеваний и ухудшению прогноза. Определение активности свободнорадикального окисления (СРО) и ПОЛ может помочь выработать правильную тактику ведения больного с учетом интенсивности окислительного стресса.

С учетом данных литературы, можно предположить, что активность СРО и ПОЛ ассоциированы со степенью активности системной воспалительной реакции, что находит свое отражение в повышении различных маркеров, исследование которых также может использоваться в оценке динамики патологического процесса в клинической практике [12, 13].

Известно, что микроэлементы играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. Цинк является микроэлементом, который обеспечивает основные биологические процессы на разных уровнях организации материи, начиная с генного и молекулярного. Этот микроэлемент входит в активные центры почти 200 ферментов. Особенно интересным в плане выполнения данного исследования является его связь с состоянием окислительного стресса, поскольку цинк входит в активный центр важнейшего антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. В последнее время обсуждается роль цинка в патогенезе ХОБЛ, т. к. микроэлемент входит в состав матриксных металлопротеиназ (MMPs), играющих ключевую роль в развитии заболевания [14]. MMPs относятся к семейству цинкозависимых эндопептидаз. После высвобождения и активации MMPs регуляция производится эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs) и  $\alpha 2$ -макроглобулин, которые находятся в экстрацеллюлярном пространстве. Нарушение баланса между MMPs и их эндогенными ингибито-

рами называется протеазно-антипротеазным дисбалансом, основным звеном в развитии легочных заболеваний, проявляющимся ремоделированием легких и воспалением [15]. Установлено, что дефицит цинка ухудшает синтез матриксных металлопротеиназ, что приводит к протеазно-антипротеазному дисбалансу и увеличению выраженности оксидативного стресса. В связи с этим исследование уровня цинка в сыворотке крови больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН представляет большой интерес.

**Цель исследования:** представить сравнительную характеристику состояния окислительного стресса и сывороточного уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности для оптимизации тактики ведения и улучшения качества жизни пациентов.

### Материалы и методы

Исследование проспективное, нерандомизированное; тип дизайна – сравнение результатов в параллельных группах. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 5» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 38» г. Нижнего Новгорода. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10» (протокол №14 от 18 декабря 2015 года).

В исследование были включены 184 человека в возрасте от 38 до 85 лет, которые были разделены на три группы сравнения: 1-я группа – больные с ХОБЛ I–III стадий (GOLD, 2017) – 68 пациентов (36 женщин и 32 мужчины), средний возраст составил 67,8 [66,24; 69,37] года; 2-я группа – больные с ХСН I–III функциональных классов – 64 человек (43 женщин и 21 мужчин), средний возраст составил 73,2 [71,60; 74,83] года; 3-я группа – больные с сочетанным течением ХОБЛ I–III стадии (GOLD, 2017) и ХСН I–III функциональных классов – 52 человека (26 женщин и 26 мужчин), средний возраст составил 71,2 [69,38; 72,96] года.

Для объективизации результатов исследования были определены критерии включения и невключения пациентов в группу клинического наблюдения (таблица 1).

У всех больных проводился: тщательный сбор анамнеза заболевания; стандартное физикальное обследование; оценка антропометрических показателей (рост, вес); расчёт индекса массы тела; расчёт индекса курящего человека; тест 6-минутной ходьбы для определения функционального класса ХСН (до и после теста – контроль АД, ЧСС, ЧД, пульсоксиметрия с определением перфузионного индекса); эхокардиография (ЭхоКГ); оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД); по показаниям – рентгенография органов грудной клетки.

Оценка СРО включала в себя индуцированный биофлуоресцентный анализ сыворотки крови 55 больных по соответствующим параметрам: индекс  $I_{max}$  (mV) – максимальная интенсивность свечения; индекс  $S$  (mV) – светосумма свечения за 30 секунд [16].

Оценка ПОЛ проведена 55 больным. Интенсивность перекисеобразования измерялась по уровням молекулярных продуктов ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) – первичные продукты, основания Шиффа (ОШ) – конечные продукты [17].

**ТАБЛИЦА 1.**

*Критерии включения и невключения пациентов в группу клинического наблюдения*

Критерия включения	Критерии невключения
1. Больные с ХСН I-III функционального класса стабильного течения 2. Больные ХОБЛ от легкой до тяжелой степени тяжести, в стадии ремиссии 3. Возраст от 38 до 85 лет 4. Согласие больного на участие в исследовании.	1. Возраст моложе 38 лет и старше 85. 2. ХСН и ХОБЛ в стадии декомпенсации/обострения. 3. Пациенты с ХСН IV ФК; ХОБЛ крайне тяжелой степени; врожденными и приобретенными пороками сердца в стадии декомпенсации (III степень и выше); гепатитами различной этиологии в остром периоде заболевания; приобретенными и врожденными иммунодефицитами; психическими расстройствами, заболеваниями соединительной ткани; ХБП V стадии; печеночной недостаточностью тяжелой степени; анемией с показателями гемоглобина меньше 90 г/л; острыми инфекционными заболеваниями; злокачественными онкологическими заболеваниями, выявленными в течение последних пяти лет; туберкулезом легких в анамнезе; злоупотреблением алкоголем в течение последних 5 лет; а также беременные и кормящие грудью женщины. 4. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение последнего месяца или на момент осмотра. 5. Отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

**ТАБЛИЦА 2.**

*Параметры биоэлектрической активности*

Группы пациентов	Параметры	
	Индекс S, (мВ)	I <sub>тах</sub> , (мВ)
1-я группа – больные с ХОБЛ (n=24)	4196,88 [3985,1; 4408,65]	882,98 [840,55; 925,40]
2-я группа – больные с ХСН (n=16)	3835,00 [3575,63; 4094,37]	990,91 [938,95; 1042,87]
3-я группа – больные с ХОБЛ и ХСН (n=15)	4529,70 [4261,83; 4797,57]	1098,93 [1045,27; 1152,60]
Здоровые люди (n=15)	2954,30 ± 643,8 (214,6)	744,20 ± 16,8 (5,6)
Статистика	F=3,50; p=0,0374*	F=10,20; p=0,0002*

**ТАБЛИЦА 3.**

*Показатели ПОЛ в сравниваемых группах пациентов*

Группы пациентов	Параметры		
	ТК, отн. ед.	ДК, отн. ед.	ОШ, отн. ед.
1-я группа – больные с ХОБЛ (n=24)	0,1654 [0,1359; 0,1950]	0,1802 [0,1645; 0,1960]	9,7026 [7,7024; 11,7028]
2-я группа – больные с ХСН (n=16)	0,2047 [0,1685; 0,2410]	0,2102 [0,1909; 0,2294]	5,9611 [3,5114; 8,4109]
3-я группа – больные с ХОБЛ и ХСН (n=15)	0,1466 [0,1092; 0,1840]	0,2273 [0,2074; 0,2472]	12,4187 [9,8886; 14,9488]
Здоровые люди (n=15)	0,0827 ± 0,0443 (0,0147)	0,2126 ± 0,0316 (0,0105)	7,2736 ± 3,7806 (1,2602)
Статистика	F=1,34; p=0,2718	F=3,74; p=0,0303*	F=3,44; p=0,0396*

**ТАБЛИЦА 4.**

*Показатели ОС в зависимости от ФК ХСН при изолированном течении заболевания*

ФК ХСН (n=16)	Показатели ОС				
	ТК, отн. ед.	ДК, отн. ед.	ОШ, отн. ед.	Индекс S, (мВ)	I <sub>тах</sub> , (мВ)
ХСН I ФК (n=4)	0,0987 [0,0034; 0,1939]	0,1708 [0,1099; 0,2316]	6,6061 [1,9408; 11,2715]	3390,83 [2574,04; 4207,63]	969,83 [848,65; 1091,01]
ХСН II ФК (n=5)	0,1881 [0,1143; 0,2619]	0,2114 [0,1642; 0,2585]	9,1877 [5,5739; 12,8014]	3932,00 [3299,32; 4564,68]	1007,10 [913,24; 1100,96]
ХСН III ФК (n=7)	0,2502 [0,1878; 0,3125]	0,2173 [0,1774; 0,2571]	3,9061 [0,8519; 6,9603]	3899,00 [3364,28; 4433,72]	997,14 [917,81; 1076,47]
Здоровые люди (n=15)	0,0827 ± 0,0443 (0,0147)	0,2126 ± 0,0316 (0,0105)	7,2736 ± 3,7806 (1,2602)	2954,3 ± 643,8 (214,6)	744,2 ± 16,8 (5,6)
Статистика	F=2,14; p=0,1601	F=0,51; p=0,6138	F=1,49; p=0,2643	F=0,39; p=0,6856	F=0,07; p=0,9311

**ТАБЛИЦА 5.**

*Данные ОС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ при изолированном течении заболевания*

GOLD ХОБЛ (n=24)	Показатели ОС				
	ТК, отн. ед.	ДК, отн. ед.	ОШ, отн. ед.	Индекс S, (мВ)	I <sub>тах</sub> , (мВ)
GOLD 1 (n=8)	0,1764 [0,1174; 0,2354]	0,1940 [0,1646; 0,2235]	6,1682 [2,4964; 9,8400]	3670,60 [3264,46; 4076,74]	749,80 [663,011; 836,589]
GOLD 2 (n=9)	0,1392 [0,1051; 0,1732]	0,17647 [0,1594; 0,1935]	12,8574 [10,7375; 14,9773]	4224,50 [3990,02; 4458,98]	903,03 [852,925; 953,141]
GOLD 3 (n=7)	0,21603 [0,1398; 0,2922]	0,1656 [0,1276; 0,2037]	3,039 [-1,7013; 7,7793]	4705,33 [4181,01; 5229,66]	1001,33 [889,289; 1113,38]
Здоровые люди (n=15)	0,0827 ± 0,0443 (0,0147)	0,2126 ± 0,0316 (0,0105)	7,2736 ± 3,7806 (1,2602)	2954,3 ± 643,8 (214,6)	744,2 ± 16,8 (5,6)
Статистика	F=1,07; p=0,3623	F=0,44; p=0,6493	F=5,50; p=0,0125*	F=2,84; p=0,0823	F=3,95; p=0,0358*

*Примечание к табл. 2–5: \* – p<0,05.*

У 88 больных определен сывороточный уровень цинка биохимическим методом с использованием наборов фирмы Audit Diagnostics (Ирландия).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Stagraphics plus. Параметрические переменные сравнивались с использованием критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и теста Манна–Уитни для ненормально распределенных данных. Бивариальные ассоциации переменных оценивались с использованием коэффициентов корреляции Пирсона. Переменные выражались как Me [Q1; Q2], где Me – медиана, [Q1; Q2] – 95% доверительный интервал, при значениях  $p < 0,05$  различия между выборками считали статистически значимыми.

### Результаты и их обсуждение

Нами проведена сравнительная оценка состояния ОС в сыворотке крови у 55 (29,6%) больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН. Распределение больных соответственно группам сравнения представлено следующим образом: в 1-й группе обследовано 24 человека (7 женщин и 17 мужчин); во 2-й группе обследовано 16 человек (11 женщин и 5 мужчин); в 3-й группе обследовано 15 человек (6 женщин и 9 мужчин).

Результаты, полученные при оценке состояния СРО в группах сравнения, представлены в таблице 2.

Повышенное значение показателей S и I<sub>max</sub> отмечалось у больных во всех группах по сравнению со здоровыми людьми. Статистически значимое повышение индекса S наблюдалось в группе больных с ХОБЛ – 4196,88 мВ [3985,1; 4408,65], и в группе с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН – 4529,7 мВ [4261,83; 4797,57] с преимуще-

ственным повышением данного индекса в группе пациентов с сочетанным течением заболеваний (F=3,50, p=0,0374).

При оценке индекса I<sub>max</sub> получено статистически значимое повышение индекса в 3-й группе сравнения (F=10,20, p=0,0002).

Повышенное значение показателей S и I<sub>max</sub> у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН свидетельствует о высокой интенсивности свободнорадикальных реакций в сыворотке крови.

Подтверждением активации окислительного стресса также явилось статистически значимое повышение уровней продуктов ПОЛ во всех группах сравнения (таблица 3).

Показатель ТК у всех больных был выше уровня здоровых людей, но статистически значимых различий между группами сравнения выявлено не было.

Уровень ДК в группе пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН был выше по сравнению с группами сравнения и составил 0,2273 [0,2074; 0,2472] отн. ед. (F=3,74, p=0,0303). Повышенный уровень ТК и ДК отражает избыточное образование первичных продуктов ПОЛ в группе больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением заболеваний.

Количество ОШ у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН оказалось достоверно выше, чем у больных с изолированным течением ХОБЛ и ХСН (F=3,44, p=0,0396), что свидетельствует об избыточном образовании токсических конечных продуктов ПОЛ.

В результате оценки показателей СРО окисления установлено, что у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН окислительный стресс значимо более выражен, чем у пациентов с изолированным течением заболеваний.

Нами были изучены особенности состояния ОС у больных с изолированным течением ХОБЛ и ХСН в зависимости от тяжести патологического процесса.

Результаты оценки состояния ОС в зависимости от ФК ХСН при изолированном течении заболевания приведены в таблице 4.

Согласно представленным данным, статистически значимых различий в показателях ПОЛ и СРО в зависимости от ФК ХСН выявлено не было, однако отмечается тенденция к увеличению показателя ДК и индекса S при более тяжелом течении ХСН (F=0,51, p=0,6138 и F=0,39, p=0,6856 соответственно).

Результаты оценки состояния ОС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ при изолированном течении заболевания приведены в таблице 5.

При анализе ПОЛ и СРО в зависимости от степени тяжести ХОБЛ статистически достоверные различия были выявлены по показателям ОШ и индексу I<sub>max</sub>, при этом наибольшее клиническое значение имеет индекс I<sub>max</sub>. Было установлено статистически значимое увеличение показателя I<sub>max</sub> по мере утяжеления степени тяжести ХОБЛ, что свидетельствует об усилении интенсивности окислительного стресса при нарастании дыхательной недостаточности и нарушении процессов газообмена.

Таким образом, у больных как с изолированным, так и с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН, имеется сдвиг ба-

**ТАБЛИЦА 6.**

*Уровни сывороточного цинка в сравниваемых группах пациентов*

Группы пациентов	Цинк, мкмоль/л
1-я группа – ХОБЛ (n=26)	15,29 [14,81; 15,76]
2-я группа – ХСН (n=27)	15,34 [14,88; 15,79]
3-я группа – ХОБЛ и ХСН (n=27)	14,44 [13,98; 14,89]
Статистика	F=2,42; p=0,0954; 1/3 группа, p=0,0144*; 2/3 группа, p=0,0018*

**ТАБЛИЦА 7.**

*Показатели цинка в зависимости от ФК ХСН при изолированном течении заболевания*

ФК ХСН (n=56)	Цинк, мкмоль/л
ХСН I (n=14)	15,90 [15,27; 16,53]
ХСН II (n=23)	15,15 [14,66; 15,64]
ХСН III (n=19)	13,86 [13,32; 14,41]
Статистика	F=6,38; p=0,0032*

**ТАБЛИЦА 8.**

*Показатели цинка в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (GOLD) при изолированном течении заболевания*

GOLD ХОБЛ (n=53)	Цинк, мкмоль/л
GOLD 1 (n=12)	14,22 [13,46; 14,98]
GOLD 2 (n=33)	15,27 [14,81; 15,74]
GOLD 3 (n=8)	13,99 [13,02; 14,95]
Статистика	F=2,33; p=0,1072

*Примечание к табл. 6–8: \* – p < 0,05.*

ланса про- и антиоксидантных систем в сторону преобладания СРО и образования первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, что отражает общность патофизиологических процессов при данных заболеваниях.

У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН показатели СРО и уровень продуктов ПОЛ достоверно выше, чем в группах с изолированным течением заболеваний, что может лежать в основе их взаимного влияния и определять повышенный риск неблагоприятных исходов.

Определение уровней показателей СРО позволяет оценить активность патологического процесса, степень его прогрессирования и выработать правильную тактику ведения больного с учетом интенсивности окислительного стресса.

При анализе концентраций цинка в сыворотке крови больных сравниваемых групп больных установлено, что он находился на уровне нижней границы референсных значений. В то же время у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН наблюдался самый низкий показатель по сравнению с больными с изолированным течением ХОБЛ и ХСН (группы 1/3,  $p=0,0144$ , группы 2/3,  $p=0,0018$ ) (таблица 6).

При анализе уровня цинка в зависимости от ФК ХСН установлено статистически значимое его снижение при увеличении ФК заболевания ( $F=6,38$ ,  $p=0,0032$ ) (таблица 7).

Не было выявлено статистически значимого изменения сывороточного уровня цинка при более тяжелых стадиях ХОБЛ (GOLD) ( $F=2,33$ ,  $p=0,1072$ ) (таблица 8).

Таким образом, уровень цинка был статистически значимо ниже при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением заболеваний, что отражает взаимное их влияние на характер течения и прогноз. Также установлена обратная зависимость уровня цинка в крови от ФК ХСН.

Полученные данные свидетельствуют о неспецифическом значении уровня цинка в крови, отражающего не только патогенетические механизмы ХОБЛ, а в большей степени являющегося маркером выраженности окислительного стресса при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН. Это подтверждается также данными, полученными нами при проведении сравнительной оценки состояния ПОЛ и СРО у исследуемых пациентов. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН окислительный стресс достоверно более выражен, чем у пациентов с изолированным течением заболеваний.

#### Выводы

У больных как с изолированным, так и с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН имеется сдвиг баланса про- и антиоксидантных систем в сторону преобладания свободнорадикального окисления и образования первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, что отражает общность патогенетических процессов при данных заболеваниях.

У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН уровень показателя окислительного стресса достоверно выше, чем в группах с изолированным течением заболеваний, что может лежать в основе их взаимного влияния и определять повышенный риск неблагоприятных исходов.

Определение уровней показателей свободнорадикального окисления позволяет оценить активность патологического процесса, степень его прогрессирования и выработать правильную тактику ведения больного с учетом интенсивности окислительного стресса.

Уровень цинка в сыворотке крови достоверно ниже при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением заболеваний, что отражает взаимное их влияние и повышает риск неблагоприятных исходов. Также установлена обратная зависимость уровня цинка в крови от ФК ХСН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Comorbidity [Internet]. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Comorbidity> (дата обращения: 26.06.2018).
2. Comorbidity [Internet]. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Comorbidity> (дата обращения: 26.06.2018).
3. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Белялов Ф.И. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо 2015. 160 с.  
*Vertkin A.L., Khovasova N.O., Belyalov F.I. Komorbidny'j paczient. Rukovodstvo dlya prakticheskix vrachej. M.: Eksmo, 2015. 160 s.*
4. Верткин А.Л. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления [Электронный ресурс] // Русский медицинский журнал. 2014. № 11. С. 811. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/aktualnaya\\_problema/Komorbidnosty\\_pri\\_HOBL\\_roly\\_hronicheskogo\\_sistemnogo\\_vospaleniya/](https://www.rmj.ru/articles/aktualnaya_problema/Komorbidnosty_pri_HOBL_roly_hronicheskogo_sistemnogo_vospaleniya/). Дата обращения: 26.06.2018.  
*Vertkin A.L. i dr. Komorbidnost' pri HOBL: rol' xronicheskogo sistemnogo vospaleniya [Elektronny'j resurs] // Russkij medicinskij zhurnal. 2014. № 11. S. 811. Rezhim dostupa: https://www.rmj.ru/articles/aktualnaya\_problema/Komorbidnosty\_pri\_HOBL\_roly\_hronicheskogo\_sistemnogo\_vospaleniya/. – Data obrasheniya: 26.06.2018.*
5. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016. Vol. 194. № 11. – Mode of access: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201604-0690SO>. – Date of access: 26.06.2018.
6. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 1. С. 3-40.  
*Mareev V.YU. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (XSN). Serdechnaya nedostatochnost'. 2017. T. 18. № 1. S. 3-40.*
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379-472.  
*Mareev V.YU., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Nacional'ny'e rekomendacii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu XSN (chetverty'j peresmotr). Serdechnaya nedostatochnost'. 2013. T. 14. № 7 (81). S. 379-472.*
8. Штегман О.А., Петрова М.М., Вырва П.В. Генез одышки у амбулаторных пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность. Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 4. С. 63-66.  
*Shtegman O.A., Petrova M.M., Vy'rva P.V. Genez odyshki u ambulatorny'x pacientov s podozreniem na xronicheskuyu serdechnuyu nedostatochnost'. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2013. № 4. S. 63-66.*
9. Soriano J.B. et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. Chest. 2010. № 137. P. 333-340.
10. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report) [Electronic resource] / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2017. 123 p. Mode of access:

<http://www.pro-palliativ.ru/sites/default/files/images/copd-abstract-searched-for-2017-pub.pdf/>. – Date of access: 08.03.2018.

9. Hawkins N.M., Virani S., Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013. № 34. P. 2795-2807.

10. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. № 11 (6). С. 91-94.

*Palatkina L.O., Korneeva O.N., Drapkina O.M. Okislitel'nyj stress – rol' v patogeneze khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti, vozmozhnosti korrekcii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012. № 11 (6). S. 91-94.

11. Man S.F., Van Eeden S., Sin D.D. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2012. № 28. P. 653-661.

12. Soriano J.B., Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. Vol. 2011. Suppl. 8. P. 363-367.

13. Шевцова В.И., Зуикова А.А., Котова Ю.А., Пашков А.Н. Уровень цинка в сыворотке крови лиц из групп риска как компонент ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 2. - Mode of access: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26329> (дата обращения: 26.06.2018).

*Shevcova V.I., Zujkova A.A., Kotova YU.A., Pashkov A.N. Uroven' obshhego cinka v sy'vorotke krovi lic iz grupp riska kak komponent rannej diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkix. Sovremennyye problemy nauki i obrazo-*

*vaniya*. 2017. № 2. Mode of access: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26329>. - data obrashheniya: 26.06.2018.

14. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 2. С. 11-12.

*Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matriksny'e metalloproteinazy' ix vzaimosvyaz' s sistemoy citokinov, diagnosticheskij i prognosticheskij potencial. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016. № 2. S. 11-12.

15. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. *Межвузовский сборник «Биохимия и биофизика микроорганизмов»*. 1983. С. 41-48.

*Kuz'mina E.I., Nelyubin A.S., Shhennikova M.K. Primenenie inducirovannoy xemilyuminescencii dlya ocenok svobodnoradikal'ny'x reakcij v biologicheskix substratax. Mezhvuzovskij sbornik «Bioximiya i biofizika mikroorganizmov»*. 1983. S. 41-48.

16. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989. № 1. С. 127-131.

*Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Yarovinskij B.G., Lifshic R.G. Sopotastavljeniye razlichnyx podxodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'ny'x ekstraktax krovi. Voprosy meditsinskoj khimii*. 1989. № 1. S. 127-131.



УДК: 616.31-002:616-006.446

Код специальности ВАК: 03.01.04; 14.01.14

## КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТОМАТИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЛЕЙКОЗАМИ

И. А. Селезнева<sup>1</sup>, Ф. Н. Гильмиярова<sup>1</sup>, Д. А. Доменюк<sup>2</sup>, Э. М. Гильмияров<sup>1</sup>, Г. М. Баишева<sup>1</sup>,  
О. А. Гусякова<sup>1</sup>, М. В. Свечникова<sup>1</sup>, О. В. Арчибасова<sup>1</sup>, В. И. Кузьмичева<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

**Селезнева Инна Александровна** – e-mail: [bio-sam@yandex.ru](mailto:bio-sam@yandex.ru)

Дата поступления  
24.04.2018

Определение молекулярных индикаторов развития воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки полости рта сможет обеспечить длительную ремиссию стоматологического и соматического здоровья у пациентов с лейкозами. **Цель исследования:** рассмотреть клиничко-молекулярные особенности поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами с помощью определения в ротовой жидкости специфических показателей – антител к трансглутаминазе и глиадину классов иммуноглобулинов А и G. **Материалы и методы.** Было обследовано 90 пациентов с острыми (средний возраст 45±0,5 года) и хроническими (средний возраст 62±0,3 года) лейкозами. Контрольная группа включала 35 практически здоровых лиц (45±1,06 года). Лабораторные исследования выполнены методом иммуноферментного анализа с применением иммуноферментного комплекса (вошер «Проплан», спектрофотометр «Униплан», шейкер «Elmi Sky Line»), комплекта тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). **Результаты и выводы.** В работе определено, что в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами содержится наиболее высокое количество IgA-антител к трансглутаминазе (1,90±0,9 Ед/мл, p<0,05) и глиадину (3,25±0,86 Ед/мл, p<0,05) при стоматитах II–III степени тяжести и одноименных Ig G-антител при стоматите I степени тяжести. Больные с хроническими лейкозами имеют наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при стоматите II степени тяжести наряду с разнонаправленным содержанием антител к трансглутаминазе: Ig G – при стоматите I степени (2,44±0,44 Ед/мл, p<0,05) и Ig A – при стоматите III степени тяжести (1,76±0,53 Ед/мл, p<0,05).

**Ключевые слова:** острые и хронические лейкозы, стоматит, ротовая жидкость, IgA-антитела и IgG-антитела к трансглутаминазе и глиадину.

Determination of molecular indicators of the development of inflammatory destructive changes in the oral mucosa can provide a long-term remission of dental and somatic health in patients with leukemia. The **aim of the study** was to examine the clinical and molecular features of the lesions of the oral mucosa in patients with acute and chronic leukemia by exploring the oral fluid specific parameters – antibodies to transglutaminase and gliadin – immunoglobulins A and G. **Materials and methods.** A total of 90 patients with acute (mean age  $45 \pm 0,5$  years) and chronic (mean age  $62 \pm 0,3$  years) leukemia were examined. The control group included 35 nearly healthy persons of  $45 \pm 1,06$  years. Laboratory studies were performed with enzyme immunoassay using the immune-enzyme complex (washer «Proplan», spectrophotometer «Uniplan», shaker «Elmi Sky Line»), a set of test systems of ZAO Vector-Best (Russia). **Results and conclusions.** It has been determined that the oral fluid of patients with acute leukemia contains the highest amount of IgA antibodies to transglutaminase ( $1,90 \pm 0,9$  U/ml,  $p < 0,05$ ) and gliadin ( $3,25 \pm 0,86$  U/ml,  $p < 0,05$ ) for stomatitis of II–III grades of severity and the same Ig G-antibodies for stomatitis of I degree of severity. Patients with chronic leukemia have the highest amount of antibodies to gliadin of both classes in stomatitis II grade of severity, along with a multidirectional content of antibodies to transglutaminase: Ig G – in stomatitis I degree ( $2,44 \pm 0,44$  U/ml,  $p < 0,05$ ) and Ig A with stomatitis III grade of severity ( $1,76 \pm 0,53$  U/ml,  $p < 0,05$ ).

**Key words:** acute and chronic leukemia, stomatitis, oral fluid, IgA antibodies and IgG antibodies to transglutaminase and gliadin.

### Введение

В настоящее время отмечен рост таких онкогематологических заболеваний, как лейкозы, заболеваемость которыми составляет 150–200 случаев в год на 1 млн человек [1, 2], а среди причин смертности от злокачественных новообразований они занимают 4–5-е место [3]. Это клональные неопластические процессы, исходящие из кроветворных клеток, сопровождающиеся неконтролируемой их пролиферацией и нарушением процесса воспроизводства зрелых клеточных популяций. Известно, что баланс между процессами пролиферации и гибели клеток в процессе гомеостаза подлежит регуляции многоуровневой энзиматической системой [4], в которой роль маркера апоптоза фактически принадлежит трансглутаминазе, сопровождаясь повышенной ее экспрессией [5]. Кроме того, в процессе апоптоза отдельные клетки подвергаются самодеструкции, соответственно, данный фермент можно рассматривать в качестве основного показателя клеточного обновления. К числу интенсивно обновляющихся клеток принадлежат эпителиоциты, выстилающие слизистую оболочку полости рта. При всех гемобластозах, независимо от их формы, у 19–89% больных вследствие опухолевого роста возникают некротические поражения слизистой оболочки полости рта [6], а у 98% больных острыми лейкозами встречаются заболевания пародонта [7, 8], возникающие на фоне снижения иммунобиологической реактивности организма, являясь причиной недостаточной результативности используемой терапии. В связи с этим поиск новых молекулярных индикаторов развития воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки полости рта, связанных с ферментом трансглутаминазой, поможет предоставить ценную информацию о степени выраженности поражений ротовой полости и обеспечить длительную ремиссию стоматологического, а следовательно, и соматического здоровья пациентов с лейкозами.

**Цель работы:** рассмотреть клинико-молекулярные особенности поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами с помощью определения в ротовой жидкости специфических показателей – антител к трансглутаминазе и глиадину классов иммуноглобулинов А и G.

### Материалы и методы

Обследовано 125 пациентов, сформированных в три группы: первая – 45 пациентов с острыми лейкозами (мужчин – 45%, женщин – 55%), средний возраст –  $45 \pm 0,5$  года, среди которых 31 пациент с острым миелобластным лейкозом (M1 и M2 по FAB-классификации) и 14 – с острым лимфобластным лейкозом (пре-пре В (Common)); вторая группа – 45 пациентов с хроническими лейкозами (мужчин – 47%, женщин – 53%), средний возраст  $62 \pm 0,3$  года, среди них 15 больных с хроническим миелолейкозом (Ph-позитивным или bcr-abl-позитивным) и 30 – с хроническим лимфолейкозом (В-клеточным); третья группа – 35 практически здоровых лиц, из которых мужчин 36%, женщин – 64%, средний возраст  $45 \pm 1,06$  года. Диагноз лейкоза был верифицирован морфологически при микроскопическом исследовании пунктата костного мозга (микроскоп «Zeiss»), иммунологически методом проточной лазерной цитофлуориметрии (проточный цитометр «Facs Calibur», Becton Dickinson) и генотипически.

Клинические методы стоматологического обследования включали выявление жалоб больных; сбор анамнеза; визуальный осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки полости рта и степени тяжести стоматитов согласно классификации Л.С. Любимовой [9]; индексную оценку: индекс кровоточивости по Мюллерману в модификации Коуэлл, определение индекса гигиены по Федорову–Володкиной, индекса КПУ.

Материалом для исследования служила ротовая жидкость, в которой методом иммуноферментного анализа с применением иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия), шейкера «Elmi Sky Line» (Эстония), определяли относительное содержание иммуноглобулинов классов А и G к трансглутаминазе и к глиадину. В качестве диагностических тест-систем использовали наборы реагентов «IgA-трансглутаминаза-ИФА-Бест», «IgG-трансглутаминаза-ИФА-Бест», «IgA-Глиадин-ИФА-Бест» и «IgG-Глиадин-ИФА-Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626-3) и Microsoft Excel 2007 (№ лицензии 45754073). Были изучены формы распределения исследу-

емых показателей ротовой жидкости обследованных пациентов. Использовали визуальную оценку гистограмм распределения, оценивали показатели скошенности и крутизны, отражавшие асимметрию распределения, тесты на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро–Уилки [10]. Для изучения взаимосвязей метаболических показателей ротовой жидкости применяли ранговый корреляционный анализ Спирмена [11].

### Результаты и их обсуждение

Дизайн настоящего исследования строился в соответствии с целью и предполагал выполнение нескольких этапов. На первом из них был выполнен осмотр полости рта, показавший, что среди пациентов с острым миелолейкозом со стоматитом I степени тяжести было 72% лиц, с острым лимфолейкозом – 63%, с хроническим лимфолейкозом – 22%, с хроническим миелолейкозом – 26%. Со стоматитом II степени тяжести пациенты с острым миелолейкозом составили 13%, с острым лимфолейкозом – 23%, с хроническим лимфолейкозом – 8%, с хроническим миелолейкозом – 10%. Со стоматитом III степени тяжести оказалось 14% больных с острым миелолейкозом, 10% с острым лимфолейкозом, 5% с хроническим лимфолейкозом, 9% с хроническим миелолейкозом.

Оценка стоматологического статуса показала, что у пациентов с острыми лейкозами имеются более выраженные изменения стоматологических индексов: КПУ (при остром лимфолейкозе  $16,62 \pm 1,72$ , при остром миелолейкозе –  $12,54 \pm 1,68$ ), гигиенического индекса по Грину–Вермиллиону (при остром миелолейкозе  $3,07 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ) при остром лимфолейкозе  $2,52 \pm 0,28$ ), индекса кровоточивости по Мюллману ( $p < 0,05$ ) (при остром миелолейкозе  $2,43 \pm 0,26$ , при остром лимфолейкозе  $1,73 \pm 0,17$ ), что достоверно ниже, чем в контрольной группе –  $6,77 \pm 1,01$  ( $p < 0,05$ ).

Перечисленные факты свидетельствуют о высокой интенсивности кариеса, снижении антибактериальной и антивирусной защиты организма, что в сочетании с низким уровнем гигиены полости рта способствует прогрессированию воспалительно-деструктивных изменений при стоматитах. Так, язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки отмечалось у 62% больных острым миелолейкозом, у 37% больных острым лимфолейкозом, у 23% больных с хроническим миелолейкозом и у 15% больных с хроническим лимфолейкозом.

В связи с этим на втором этапе исследования закономерным оказался вопрос «молекулярного» подтверждения выявленных структурных нарушений соединительной ткани полости рта. В качестве подобных «молекулярных рецепторов» был взят тканевой фермент трансглутаминаза – показатель формирования фибронектинколлагеновых трехмерных структур на ранних этапах формирования коллагена [12, 13]. Взаимосвязь этого полимера с локальными механизмами местной резистентности была прослежена посредством белок-белковых взаимодействий – путем изучения содержания антител к трансглутаминазе в ротовой жидкости как биологической среде, отражающей состояние полости рта.

Оказалось, что в ротовой жидкости больных острыми лейкозами присутствуют антитела класса иммуноглобули-

нов А к трансглутаминазе, причем наибольший уровень наблюдался у пациентов со II степенью тяжести стоматита:  $1,90 \pm 0,9$  Ед/мл. Что касается антител к трансглутаминазе класса Ig G, наибольшее их количество выявлено у пациентов с I степенью стоматита –  $9,98 \pm 1,50$  Ед/мл, причем максимальный уровень антител в этой группе – 23,00 Ед/мл – значительно превышает референтный порог (10,0 Ед/мл) (таблица 1).

Поскольку трансглутаминаза играет важную роль в обеспечении прочности и непрерывности молекул соединительной ткани за счет образования ковалентной связи между остатком глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса, увеличение содержания антител к этому полифункциональному ферменту может выступать фактором, дестабилизирующим соединительную ткань.

Вследствие подобных молекулярных расстройств у таких пациентов диагностирован геморрагический синдром, причем 77% из них составили больные острым лимфолейкозом со II и III степенью тяжести стоматита. Кровоточивость десен наблюдалась при приеме пищи, чистке зубов, причем у 20% пациентов с острым миелолейкозом и у 14% пациентов с острым лимфолейкозом она была спонтанной. Наряду с этим отмечено, что с увеличением степени поражения наблюдалось падение количества Ig G-антител к трансглутаминазе вплоть до достоверно наименьшего показателя  $1,27 \pm 0,32$  ( $1,15; p < 0,05$ ) Ед/мл при стоматите III степени тяжести.

Кроме того, для острых форм гемобластозов характерен гиперпластический синдром с развитием гипертрофического гингивита и гипертрофии миндалин, имеющей симметричное поражение, а также гиперплазии лимфоузлов, при этом в 78% случаев преимущественно одной области. У больных острым миелолейкозом этот синдром наблюдался у 59% больных с I степенью тяжести, у 50% – со II степенью тяжести и у 40% с III степенью тяжести стоматитов, а у больных острым лимфолейкозом у 52% больных с I степенью, 54% со II степенью и 60% с III степенью тяжести стоматитов.

Что касается хронических форм лейкозов, гиперпластический синдром диагностирован у 34% больных с хроническим лимфолейкозом при стоматите I степени, у 30% при II степени и у 25% при III степени выраженности стоматитов; у 34% больных хроническим миелолейкозом с I степенью, у 35% пациентов со II степенью и у 24% с III степенью тяжести стоматитов.

Наряду с такими клиническими особенностями, у пациентов с хроническими лейкозами наблюдалась следующая «молекулярная картина»: содержание Ig A-антител к трансглутаминазе нарастало параллельно тяжести стоматита, достигая максимума при III степени –  $1,76 \pm 0,53$  (2,5) Ед/мл. В отличие от этого, наибольшее содержание антител к трансглутаминазе класса Ig G обнаружено при наличии стоматита I степени ( $2,44 \pm 0,44$  Ед/мл), а у остальных обследованных значения данного показателя минимальны и достигают наименьшего уровня при стоматитах III степени –  $0,35 \pm 0,01$  Ед/мл. По-видимому, при стоматитах II–III степени, сопутствующих и острым, и хроническим лейкозам, молекулярные проявления повреждения более гла-

**ТАБЛИЦА 1.**

*Содержание антител к трансглутаминазе класса Ig G (Ед/мл) в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами*

Группы пациентов	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Стоматит I степени	9,98±1,50	2,00	0,4	23,00	1,80 – 18,00	1,13- 21,6
Стоматит II степени	2,94±0,65	3,00	0,56	6,20	1,42- 4,45	1,14- 3,47
Стоматит III степени	1,27±0,32	1,15*	0,67	2,50	0,5- 2,0	0,8- 1,26

**ТАБЛИЦА 2.**

*Содержание антител к глиадину класса IgA (Ед/мл) в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами*

Группы пациентов	M±m	Me	Min	Max	95% интервал	Q1 – Q3
Стоматит I степени	1,44±0,19	1,42**	0,34	2,60	0,99 - 1,87	1,16 - 1,67
Стоматит II степени	2,35±0,37	2,24	0,80	5,10	1,49 - 3,20	1,70 - 2,30
Стоматит III степени	3,25±0,86	2,80	1,70	5,70	1,30 - 5,19	2,37 - 3,67

*Примечание к табл. 1 и 2: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01.*

жены, свидетельствуя о депрессии иммунных процессов в ротовой полости, усугубляющей течение стоматитов и способствующей снижению качества жизни в целом.

Другой путь иммунного ответа организма на тканевую трансглутаминазу связан с образованием ее комплекса с белком глиадином. Установлено, что в молекуле глиадина есть участок, ответственный за его токсическое действие, распознавание которого как иммунологически активного компонента происходит Т-лимфоцитами, имеющими генетические особенности в виде гетеродимера DQ2, присутствующего у людей, имеющих HLA DR5, 7 и 17. Активация таких Т-лимфоцитов сопровождается индукцией клеточных иммунных реакций с реализацией цитокинов, оказывающих как прямой, так и опосредованный цитотоксический эффект. Кроме того, комплекс трансглутаминызы с глиадином активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антиглиадиновые антитела [14]. Однако появление антиглиадиновых антител в настоящее время объясняется и обычной иммунной реакцией, что позволяет указать на недостаточную специфичность антиглиадиновых антител и частое их обнаружение у лиц, имеющих в анамнезе целиакию [15], а также многие заболевания соединительной ткани [16]. Также они обнаружены не только в крови, но и в ротовой жидкости, в частности, при хроническом генерализованном пародонтите [17]. В связи с этим на следующем этапе работы было исследовано содержание антител к глиадину в ротовой жидкости пациентов с лейкозами.

Выявлено, что наиболее высокое содержание антител к глиадину класса IgA обнаружено у пациентов с тяжелой степенью стоматита: 3,25±0,86 Ед/мл (медиана 2,80 Ед/мл), а достоверно наименьшее – при стоматите I степени тяжести: 1,44±0,19 Ед/мл (медиана 1,42 Ед/мл; p<0,01) (таблица 2).

Среди больных с хроническими лейкозами наименьшее содержание Ig A-антител к глиадину обнаружено при развитии стоматита I степени – 0,15±0,04 (медиана 0,50) Ед/мл, а при II степени тяжести содержание данных антител увеличивается до 2,48±0,34 (0,70) Ед/мл. Иммуноглобулин А является регулятором иммунологических процессов, осуществляя взаимодействие с клетками иммунной системы, а также с гуморальными факторами неспецифической защиты (комплемент, лизо-

цим), и увеличение его содержания в крови можно расценить как позитивный сдвиг, обеспечивающий повышение резистентности организма. Однако, при усугублении тяжести клинических признаков стоматита отмечается тенденция к падению содержания данных антител до 0,15±0,01 (0,80) Ед/мл.

Антитела к глиадину класса IgG обнаружены в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами в более низкой концентрации в отличие от IgA-антител: достоверно наибольшая – у лиц со II степенью тяжести стоматита: 1,96±0,27 Ед/мл (медиана 1,93 Ед/мл; p<0,05), а наименьшая – у обследованных со стоматитом I степени: 1,55±0,10 (1,56) Ед/мл. Эффекторные функции иммуноглобулинов IgG-класса определяют их цитотропные свойства и способность фиксировать комплемент, что дает возможность комплексам антител с антигенами и самих антител закрепляться в тканях и, соединяясь с макрофагами, влиять на клетки-мишени.

У пациентов с хроническими лейкозами наблюдалась иная динамика содержания IgG-антител к глиадину: наибольшее количество – при II степени тяжести стоматита (3,40±0,20 Ед/мл), а наименьшее – при стоматите III степени (1,10±0,30 Ед/мл). По-видимому, структура Fab-фрагмента иммуноглобулинов IgG-класса позволяет им служить медиаторами воспаления, что заметно снижает их специфичность, следовательно, любые иммунологические сдвиги неспецифического характера могут найти отражение в изменении концентрации данных иммуноглобулинов в ротовой жидкости.

На заключительном этапе работы был проведен анализ корреляционных взаимозависимостей между изученными показателями, который показал, что при острых лейкозах их содержание в 4 раза больше, чем при хронических: между антителами А и G, как к глиадину, так и к трансглутаминазе (R=0,81; p<0,05), а также между одноименными антителами: А – к глиадину и трансглутаминазе (R=0,81; p<0,05), G – к глиадину и трансглутаминазе. Систематизация полученных данных метаболического профиля ротовой жидкости в сочетании с особенностями специфики стоматологического статуса пациентов позволили разработать способ прогнозирования проявления стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости [18].

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что антитела к транглутаминазе и глиадину классов А и G присутствуют в ротовой жидкости всех пациентов с лейкозами, являясь молекулярной основой возникновения клинических проявлений поражения слизистой оболочки полости рта в виде геморрагического, язвенно-некротического, гиперпластического синдромов, однако количество их зависит от вида гемобластоза. Так, при остром лейкозе саливадиагностика выявила наиболее высокое содержание IgA-антител к транглутаминазе и глиадину при стоматитах II–III степени тяжести и IgG-антител к транглутаминазе при наличии стоматита I степени тяжести. Пациенты с хроническими лейкозами имели наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита наряду с разнонаправленным содержанием антител к транглутаминазе: Ig G – при I степени стоматита, Ig A – напротив, при выраженном поражении слизистой полости рта. Таким образом, определение перечисленных метаболических параметров в ротовой жидкости позволяет рассмотреть клинические особенности стоматитов у пациентов с лейкозами в непосредственной взаимосвязи с молекулярными индикаторами их развития, что является актуальным в отношении поиска ранних маркеров целенаправленной диагностики и своевременной коррекции нарушенного метаболизма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Миелопролиферативные заболевания (хронические опухоли миелоидной системы). М.: РУДН, 2012.  
*Al'pidovskij V.K., Garmaeva T.C. Mieloproliferativnye zabolevaniya (xronicheskie opuxoli mieloidnoj sistemy). M.: RUDN, 2012.*
2. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Лимфопролиферативные заболевания (опухоль лимфоидной системы). М.: РУДН, 2012.  
*Al'pidovskij V.K., Garmaeva T.C. Limfoproliferativnye zabolevaniya (opuxol limfoidnoj sistemy). M.: RUDN, 2012.*
3. Гахва С.И. Проявления заболеваний пародонта у больных острыми лейкозами. Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 3. С. 51–55.  
*Gazhva S.I. Proyavleniya zabolevanij parodonta u bol'nyx ostrymi lejkozami. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. 2002. № 3. S. 51–55.*
4. Engbers-Buijtenhuijs P., Buttafoco L., Poot A.A., Geelkerken R.H., Feijen J. et al. Analysis of the balance between proliferation and apoptosis of cultured vascular smooth muscle cells for tissue-engineering applications. *Tissue Eng.* 2005. № 11. p. 1631–1639.
5. Borge L. Type II transglutaminase expression in rabbit articular chondrocytes in culture: relation with cell differentiation, cell growth, cell adhesion and cell apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996. № 1312 (2). P. 1170–124.
6. Попруженко Т.В. Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1993.  
*Popruzhenko T.V. Klinika, diagnostika i lechenie stomatitov u detej, bol'nyx ostrym limfoblastnym lejkozom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 1993.*
7. Маковская Е.А. Диагностика, клиника и лечение стоматитов у больных лейкозами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2000.  
*Makovskaya E.A. Diagnostika, klinika i lechenie stomatitov u bol'nyx lejkozami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan', 2000.*
8. Свечникова М.В. Стоматологический статус пациентов с острыми лейкозами. Аспирантский вестник Поволжья. 2013. № 5–6. С. 164–166.  
*Svechnikova M.V. Stomatologicheskij status pacientov s ostrymi lejkozami. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya. 2013. № 5–6. S. 164–166.*
9. Любимова Л.С., Акопян О.Г., Банченко Г.В. и др. Влияние полихимиотерапии на слизистую оболочку полости рта больных острыми миелобластными лейкозами. *Стоматология.* 2000. № 79 (3). С. 18–22.  
*Lyubimova L.S., Akopyan O.G., Banchenko G.V. i dr. Vliyaniye poliximioterapii na slizistuyu obolochku polosti rta bol'nyx ostrymi mieloblastnymi lejkozami. Stomatologiya. 2000. № 79 (3). S. 18–22.*
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: «МедиаСфера», 2000.  
*Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyx. Primenenie paketa prikladnyx programm STATISTICA. M.: «MediaSfera», 2000.*
11. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000.  
*Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicinie i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2000.*
12. Nurminkaya M. Transglutaminases in mineralized tissues. *Front Biosci.* 2006. № 11. P. 1591–1606.
13. Harrison C.A. Transglutaminase inhibitors induce hyperproliferation and parakeratosis in tissue-engineered skin. *Br. J. Dermatol.* 2007. № 156 (2). P. 247–257.
14. Lindh E., Ljunghall S., Larsson K. et al. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med.* 1992. № 231. P. 403–406.
15. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии // Мат-лы V Съезда научного общества гастроэнтерологов России. М. 2005. С. 473–475.  
*Parfenov A.I., Krums L.M., Sabel'nikova E.A. Sovremennaya koncepciya, defini-ciya i klassifikaciya celiakii // Mat-ly V S'zda nauchnogo obshhestva gastroenterologov Rossii. M. 2005. S. 473–475.*
16. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гильмияров Э.М., Зубова И.А., Бабичев А.В., Шухорова Ю. А. и др. Новые возможности оценки состояния соединительной ткани. Омский научный вестник. 2011. № 1. С. 98–101.  
*Gil'miyarova F.N., Radomskaya V.M., Gil'miyarov E.M., Zubova I.A., Babichev A.V., Shuxorova Yu.A. i dr. Novye vozmozhnosti ocenki sostoyaniya soedini-tel'noj tkani. Omskij nauchnyj vestnik. 2011. № 1. S. 98–101.*
17. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гильмияров Э.М., Зубова И.А., Рыскина Е.А., Епифанова А.А. Фенотипические особенности показателей гуморального иммунитета больных хроническим генерализованным пародонтитом с различной группой крови. «Биомедицинская химия». 2011. № 57 (6). С. 650–656.  
*Gil'miyarova F.N., Radomskaya V.M., Gil'miyarov E.M., Zubova I.A., Ryskina E.A., Epifanova A.A. Fenotipicheskie osobennosti pokazatelej gumoral'nogo immuniteta bol'nyx xronicheskim generalizovannym parodontitom s razlichnoj gruppoy krovi. «Biomedicinskaya ximiya». 2011. № 57 (6). S. 650–656.*
18. Гильмияров Э.М., Гильмиярова Ф.Н., Селезнева И.А., Свечникова М.В. и др. Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к транглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости. Патент РФ № 2572696. 2016.  
*Gil'miyarov E.M., Gil'miyarova F.N., Selezneva I.A., Svechnikova M.V. i dr. Sposob prognozirovaniya proyavlenij stomatita u pacientov s ostrymi lejkozami po izmeneniyu soderzhaniya antitel k transglutaminaze klassov immunoglobulinov A i G v rotovoj zhidkosti. Patent RF № 2572696. 2016.*

## ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ОЛИГОПЕПТИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ N-ПРОЛИН-ГЛИЦИН-ПРОЛИН

В. Н. Федоров<sup>3</sup>, А. К. Петровский<sup>1</sup>, Н. А. Смирнов<sup>1</sup>, Т. Б. Федорова<sup>1</sup>, Э. Е. Кербенёв<sup>1</sup>,  
В. П. Вдовиченко<sup>4</sup>, Е. А. Немерский<sup>3</sup>, Л. А. Андреева<sup>2</sup>, Н. Ф. Мясоедов<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>НИИ молекулярной генетики РАН (ИМГ РАН), г. Москва,

<sup>3</sup>ЗАО «ИНПШ "Пептоген"», г. Москва,

<sup>4</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Патология гепатобилиарной зоны занимает ведущее место среди болезней человека. По данным ВОЗ, в мире не менее 2 млрд человек страдают патологией печени, причем смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет увеличилась вдвое. Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени ее лекарственно-индуцированные поражения составляют от 0,7 до 20%. 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и 13–25% случаев фульминантной печеночной недостаточности – это токсическое действие лекарств на печень.

В качестве патогенетической терапии поражений печени любой этиологии используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и на стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в органе.

Однако терапия гепатопротекторами не лишена ряда отрицательных сторон: нежелательные побочные эффекты, межлекарственное взаимодействие, вариабельность клинического эффекта у препаратов разных производителей, достаточно узкий спектр механизма терапевтического действия, что вынуждает комбинировать препараты различных групп.

Таким образом, недостатки современной гепатопротективной терапии делают актуальным поиск новых гепатопротективных средств. Перспективными в этом отношении являются препараты, созданные на основе олигопептидов из семейства глипролинов.

**Целью данного исследования** явилось изучение гепатопротективной активности глипролинов на модели лекарственного гепатита у белых крыс с привлечением биохимического и гистоморфологического контроля полученных результатов.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на 220 беспородных белых крысах-самцах массой 180–220 г. В экспериментальной группе находилось не менее 10 животных. С лабораторными животными работы велись в соответствии с действующими Правилами лабораторной практики. Все животные находились в одинаковых стандартных условиях обитания и кормления.

Гепатопротективные свойства изучались у четырех олигопептидов из семейства глипролинов: у трех гептапептидов – семакс, селанк и препарата ПР<sub>6,9</sub> (создан на основе фрагмента АКТГ<sub>6,9</sub> –), а также трипептида проглипрола. Эти соединения объединяет наличие группировки – Pro-Gly-Pro с N-концевой части молекулы.

Гепатопротективные свойства изучались у четырех глипролинов: гептапептидов семакса, селанка, ПР<sub>6,9</sub> (создан на основе фрагмента АКТГ<sub>6,9</sub>) и трипептида Pro-Gly-Pro (проглипрол). Данные соединения объединяет наличие группировки – Pro-Gly-Pro с N-концевой части молекулы.

Для скрининговых исследований однократным введением DL<sub>50</sub> CCl<sub>4</sub> моделировался смертельный тетрахлорметановый гепатит. Для этого у белых крыс была определена острая токсичность четыреххлористого углерода [11] при внутрижелудочном введении: дозы минимальной токсичности (ДМТ), 16%, 50%, 84% и 100% летальности (DL<sub>16</sub>, DL<sub>50</sub>, DL<sub>84</sub> и DL<sub>100</sub>) соответственно были равны 5,8; 7,1; 9,6; 12,1 и 15,1 мл/кг. Подопытным крысам вводилась DL<sub>50</sub> – 9,6 мл/кг. Анализируемыми критериями являлись процент выживаемости, продолжительность жизни погибших животных, весовой коэффициент печени.

Для основных исследований моделировался лекарственный гепатит при совместном 21-дневном введении изониазида (100 мг/кг, внутривенно), рифампицина (130 мг/кг, внутривенно) и этанола в виде 25% раствора (3 г/кг, внутривенно). В крови животных на 22-й день эксперимента исследовали ряд биохимических показателей, объединенных по функциональным группам: маркеры цитолиза [активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутарилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)]; показатели белково-синтетической активности гепатоцитов (общий белок, альбумины, глобулины), углеводного обмена (активность альфа-амилазы общей и панкреатической, содержание глюкозы), липидного обмена [активность липазы, содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности], дезинтоксикационной функции печени (содержание прямого билирубина). При гистоморфологическом исследовании обзорную оценку препаратов обеспечивала окраска гематоксилином и эозином, коллагеновые волокна выявляли, прибегая к окраске по Массону; эластические волокна окрашивали фукселином по Харту, а ретикулиновые – путем импрегнации серебром по Футу. Стереометрическое исследование печени проводили для определения соотношений различных тканевых компонентов.

Все препараты глипролинов вводились внутриназально в объеме 0,04 мл в каждый носовой ход; вводимая доза составляла 0,2 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовались гепатопротекторы эссенциале Н и мексидол, которые вводились подкожно соответственно 1 мл/кг и 50 мг/кг. Все препараты вводились 1 раз в сутки. Группами сравнения являлись здоровый контроль и животные с моделированным гепатитом (крысам вводили физраствор).

Все вычисления производились на персональном компьютере по программе Biostatistics. Количество определенных каждого показателя в различных опытах составляло 10–18. Для межгрупповых сравнений использовался t-критерий Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе, используя нетрудоемкую модель тетрахлорметанового гепатита, происходило определение наличия гепатопротективной активности у изучаемых глипролинов; на втором – шла биохимическая и гистоморфологическая объективизация обнаруженной гепатопротективной активности.

Введение  $DL_{50}$  тетрахлорметана показало, что все исследуемые глипролины обладали гепатопротективной активностью: при введении смертельной дозы токсиканта они повышали выживаемость животных с 53 до 70–90% (более активен был семакс), в 1,5–2 раза удлинляли продолжительность жизни погибших крыс (наиболее выражено селанк) и препятствовали повышению весового коэффициента печени у выживших животных. В последнем случае более активны были семакс, селанк и проглюпрол, которые практически предупреждали изменение данного показателя.

В основной экспериментальной группе анализ динамики активностей четырех цитолитических ферментов в крови показал (таблица 1), что на фоне токсического гепатита имели место достоверное ее повышение у АсАТ и АлАТ на 46% и 21% и тенденция к повышению на 15% общей активности ЛДГ; в то же время активность ГГТ оставалась неизменной. Все это свидетельствует об умеренном цитолизе гепатоцитов. Применение для лечения гепатита эссенциале и мексидола не предупреждало гибели гепатоцитов, однако уровень цитолиза несколько снижался: эссенциале предупреждало повышение активности в крови АсАТ, а мексидол – АлАТ. В отличие от них все четыре исследуемых глипролина предупреждали повышение активности трансаминаз крови, причем в отношении АсАТ семакс и  $PR_{6-9}$  достоверно (на 30% и 22%) по отношению к контролю снижали ее активность.

При поражениях печени нарушение белкового обмена типичное явление. У контрольных крыс 21-дневное введение гепатотоксических препаратов вызывало в крови достоверное снижение уровня общего белка на 16% за счет падения концентрации альбуминов (-23%,  $p < 0,05$ ). Введение селанка, проглюпрола и эссенциале нормализовало все нарушенные показатели. Семакс,  $PR_{6-9}$  и мексидол достоверного влияния на уровень альбуминов в крови не оказывали.

При моделировании гепатита имело место достоверное падение амилазной активности на 17% при нормальном содержании глюкозы в крови (таблица 3). Из исследуемых глипролинов и эталонных препаратов только введение селанка вызвало нормализацию амилазной активности.

При введении эссенциале наблюдалось достоверное (на 22%) снижение уровня глюкозы крови.

Печень – ключевой орган в липидном обмене: в гепатоцитах синтезируется холестерин и его транспортеры – липопротеины; здесь же по большей части происходит синтез фосфолипидов и эндогенных триглицеридов, а также их распад. При моделировании гепатита у крыс имело место (таблица 4) снижение липазной активности крови (-57% при  $p < 0,05$ ) на фоне достоверного повышения в ней концентрации ТГ (+43%) и тенденции к увеличению уровня общего ХС (+20% при  $p > 0,05$ ). Введение семакса, селанка, проглюпрола и эссенциале препятствовало нарушению липидного статуса при моделируемом гепатите; мексидол лишь нормализует активность липазы, однако

**ТАБЛИЦА 1.**  
Влияние исследуемых препаратов на активность цитолиза гепатоцитов

Группы	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	ГГТ, Ед/л	ЛДГ, Ед/г
здоровый контроль	103,3±11,5	136,5±6,7	5,46±0,76	628±58
гепатит	150,6±14,5*	164,5±11,1*	5,98±0,74	722±74
гепатит + семакс	102,2±21,1	114,5±9,8**	5,78±0,46	356±41*/**
гепатит + селанк	132,7±15,6	149,7±6,5	5,44±0,74	647±81
гепатит + проглюпрол	132,8±21,8	144,8±14,1	6,00±0,51	509±28**
гепатит + $PR_{6-9}$	124,8±6,5	127,5±8,1**	6,10±0,96	437±72**
гепатит + эссенциале	139,3±10,1*	138,5±7,7	6,28±0,56	433±20*/**
гепатит + мексидол	129,5±11,8	185,2±19,1*	6,72±0,86	472±43**

**ТАБЛИЦА 2.**  
Влияние исследуемых препаратов на синтез белка в печени на фоне моделируемого гепатита

Группы	Общий белок, г/л	Альбумины, г/л	Глобулины, г/л
здоровый контроль	64,3±1,2	33,7±0,6	30,6±0,5
гепатит	54,2±2,7*	26,0±1,1*	28,2±1,2
гепатит + семакс	53,9±2,5*	29,8±1,0*	24,1±0,8*/**
гепатит + селанк	59,6±2,1	31,6±1,1**	28,0±1,2
гепатит + проглюпрол	62,8±1,8**	31,4±1,4**	31,4±1,0**
гепатит + $PR_{6-9}$	52,8±3,9*	28,8±1,4*	24,0±0,9*/**
гепатит + эссенциале	62,6±1,5**	32,3±0,5**	30,3±0,6**
гепатит + мексидол	51,4±4,2*	29,0±1,0*	22,4±1,0*/**

**Примечание:** \* – достоверная разница со здоровыми животными;  
\*\* – достоверная разница с контролем (гепатит).

**ТАБЛИЦА 3.**  
Влияние исследуемых препаратов на показатели углеводного обмена при моделируемом гепатите

Группы	Альфа-амилаза крови, Е/л	Альфа-амилаза панкреатическая, Ед/л	Глюкоза, ммоль/л
здоровый контроль	2173±94	1218±53	8,6±0,4
гепатит	1796±60*	1012±41*	8,7±0,4
гепатит + семакс	1776±92*	991±51*	8,5±0,9
гепатит + селанк	2024±104**	1135±61	8,1±0,3
гепатит + проглюпрол	1800±96*	999±43*	8,0±0,5
гепатит + $PR_{6-9}$	1842±87*	1032±35*	7,7±0,9
гепатит + эссенциале	1656±65*	935±40*	6,7±0,4*/**
гепатит + мексидол	1493±67*/**	796±63*/**	8,6±0,6

не предупреждает рост в крови концентрации ТГ (+78% при  $p < 0,05$ ) и, более того, на фоне его применения достоверно снижается на 28% уровень ХС ЛПВП. ПР<sub>6-9</sub> нормализовал липазную активность крови, но оставил на 59% повышенным уровень ТГ.

Одна из важнейших функций печени – дезинтоксикационная: орган обезвреживает как экзогенные, так и эндогенные токсические продукты. К последним относится и прямой билирубин, уровень которого у больных крыс в крови достоверно возрастал на 27%. Применение эссенциале и мексидола было неэффективно. Введение всех исследуемых глипролинов восстанавливало дезинтоксикационную функцию гепатоцитов. Наиболее активен был семакс, который в 1,5 раза достоверно снижал уровень прямого билирубина в крови по отношению к больному контролю.

Моделирование лекарственного гепатита выявило выраженные гистоморфологические изменения структуры печени. В органе развилось резкое полнокровие артериальной и венозной сети, отмечалось расширение синусоидов и лимфатического русла. Одновременно происходила инфильтрация внедольковой стромы мононуклеарами, нейтрофилами и эозинофилами, а также наблюдалось разрастание грубоволокнистой соединительной ткани, в том числе в сосудах (артерии и ветви воротной вены) и желчных протоках. Гепатоциты подвергались гидропической белковой дистрофии, иногда переходящей в фокальные некрозы, что приводило к снижению удельной площади паренхимы. Удельная площадь гепатоцитов, по сравнению с контрольной серией, уменьшалась в 1,3 ( $p < 0,001$ ) раза. И наоборот, удельная площадь синусоидов увеличивалась в 1,3 ( $p < 0,001$ ) раза, а площадь стромы возрастала в 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза. В целом, морфологическую картину можно охарактеризовать как хронический активный гепатит с фиброзом стромы, а воспроизводимый в эксперименте гепатит по своим структурным проявлениям вполне соответствовал таковому, наблюдаемому в клинической практике.

После введения селанка и семакса у крыс с моделированным гепатитом наблюдался явный регресс патологических изменений печеночной ткани: резко уменьшалась воспалительная гиперемия сосудов притока и оттока крови от печени, а также синусоидов; одинаково хорошо подвергались снижению склеротические изменения стенок артерий, ветвей воротной вены, а их тонус возвращался к

норме. Кроме того, полностью сохранялась привычная дольковая архитектура печени, а также отсутствовали признаки повреждения печеночных клеток в виде дистрофии и некроза. Существенным отличием селанка по сравнению с семаксом являлось усиление регенеративных процессов паренхимы печени, что выражалось в увеличении, гиперхроматозе ядер клеток и появлении двуядерных форм, а также значительно менее выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов и заметное снижение степени склероза и площади портальной стромы.

После применения эссенциале и ПР<sub>6-9</sub> у крыс имела место незначительная положительная динамика. В основном отличия касались паренхимы печени, в которой отсутствовали признаки грубого повреждения в виде мелких очажков некроза; при этом дистрофические изменения печеночных клеток были выражены в такой же степени, как и в контроле. Воспалительная инфильтрация, склеротический процесс портальной стромы и сосудистого стенки артерий и вен также не претерпевали обратного развития. Использование проглюпрола и мексидола для лечения лекарственного гепатита не увенчалось успехом: выявить существенные морфологические различия в сравнении с контрольной серией не удалось.

Стереометрическое исследование показало, что все исследуемые препараты препятствовали достоверному снижению удельной площади гепатоцитов в сравнении с больными животными. Однако о нормализации данного показателя можно говорить только относительно селанка и семакса, которые достоверно его повышали по отношению к контролю на 22% и 20% ( $p < 0,01$ ). Повышение удельной площади синусоидов на 21–31% имело место при введении всех исследуемых препаратов, но в меньшей степени это наблюдалось при использовании селанка (-9%,  $p > 0,05$ ). Также только селанк и семакс препятствовали увеличению площади стромы, причем селанк ее достоверно снижал на 14% по отношению к контролю.

Таким образом, данные биохимического контроля лечебной эффективности препаратов получили объективное подтверждение в ходе морфогистологического исследования. Было показано, что после лечения больных крыс селанком наблюдались наиболее выраженный противовоспалительный и регенеративный эффекты, а также регресс патологических изменений, касающихся различных тканевых компонентов печени, и восстановление

**ТАБЛИЦА 4.**  
Влияние исследуемых препаратов на показатели липидного обмена при моделируемом гепатите

Группы	Липаза, Ед/л	Триглицериды, ммоль/л	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
здоровый контроль	220,0±50,6	0,54±0,03	1,60±0,13	0,87±0,07	0,43±0,05
гепатит	94,8±7,6*	0,77±0,10*	1,93±0,11	0,90±0,07	0,46±0,03
гепатит + семакс	464,6±120,6**	0,71±0,15	1,70±0,22	0,74±0,17	0,37±0,08
гепатит + селанк	378,0±106,2**	0,56±0,06**	1,71±0,14	1,09±0,06**	0,40±0,04
гепатит + проглюпрол	222,2±86,5	0,31±0,05*/**	1,48±0,13**	0,76±0,08	0,34±0,02**
гепатит + ПР <sub>6-9</sub>	172,8±15,6	0,86±0,13*	1,74±0,10	0,76±0,04	0,36±0,06
гепатит + эссенциале	261,2±90,4	0,49±0,10	1,63±0,11	0,81±0,06	0,37±0,03**
гепатит + мексидол	375,2±141,6	0,96±0,18*	1,66±0,16	0,63±0,08*/**	0,38±0,09

**Примечание:** \* – достоверная разница со здоровыми животными; \*\* – достоверная разница с контролем (гепатит).

биохимических показателей. Затем по лечебной эффективности следовал семакс, за ним с большим отрывом ПР<sub>6-9</sub>. Проглюпрол на морфологические изменения в печени, возникающие при моделировании лекарственного гепатита, значимого положительного влияния не оказывал.

Летальность животных – наиболее важный интегральный показатель действия токсических агентов на организм. На фоне моделирования токсического гепатита имела место 20%-я летальность животных. Введение ПР<sub>6-9</sub> и мексидола ее не предупреждало; проглюпрол снижал смертность крыс в 2 раза (до 10%), а введение семакса, селанка и эссенциале полностью ее предупреждало.

Эксперимент показал, что моделирование поражения печени при помощи гепатотоксических агентов (тубазид, рифампицин и этанол) привело к нарушению функции клеточных мембран, цитолитическому синдрому, некротической гибели гепатоцитов и последующему фиброзу. Это способствовало нарушению белкового, углеводного и жирового обмена, а также дезинтоксикационной функции печени. Отражением этого явились низкий или отрицательный набор массы животных по отношению к интактным крысам, а также их гибель. Нарушение биохими-

ческих процессов сопровождалось четкими морфологическими изменениями со стороны печени.

Все исследуемые глипролины показали большую терапевтическую активность, чем признанные гепатопротекторы – эссенциале и мексидол. По гепатопротективной активности препараты выстраиваются в следующий ряд: селанк > семакс ≥ проглюпрол > ПР<sub>6-9</sub> ≥ эссенциале > мексидол. Применение всех исследуемых глипролинов снижало уровень нарушений биохимических показателей в крови больных животных и морфологических параметров печени. Однако, лишь при введении селанка и семакса наблюдается параллелизм между восстановлением биохимических показателей крови и гистоморфологических параметров печени. И только для селанка характерно повышение активности регенераторных процессов.

Исследование также показало, что применение селанка у пациентов с легочным туберкулезом, получающих массивную антибактериальную терапию, позволило бы значительно уменьшить количество и выраженность гепатотоксичных реакций, оптимизировать сроки и схемы полихимиотерапии, предотвратить развитие полирезистентности микобактерий туберкулеза.

