

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

19 (394) 2019



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия

том № 2



- 14.01.06 Психиатрия
- 14.01.11 Нервные болезни
- 14.01.18 Нейрохирургия
- 14.01.22 Ревматология
- 14.01.27 Наркология
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

БРУФЕН СР — терапия боли в квадрате

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ НПВП
ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА



Ибупрофен

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 800 мг (№ 14 и № 28)

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AE01¹

R_x Отпускается по рецепту врача



БРУФЕН СР — первый ибупрофен с однократным приемом (1 раз в сутки), оказывает пролонгированное действие за счет смарт-релиз технологии постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки^{1,2}

Показания к применению¹

выдержка из инструкции по применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания: ревматоидный артрит и др.
- Заболевания околосуставных тканей, включая ревматические: плечелопаточный периартрит и др.
- Повреждение мягких тканей: травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата и др.
- Ослабление болевого синдрома легкой или средней степени выраженности при: головной боли и др.
- Воспалительные процессы в малом тазу: аднексит, альгодисменорея

На правах рекламы. VERBFN190386 от 06.05.2019

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Полная инструкция по медицинскому применению доступна по адресу <https://products.veropharm.ru>

veropharm

АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3.
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru

Ссылки:

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бруфен СР, Рег. уд. П N011126 от 22.11.2018
- <https://grls.rosminzdrav.ru> от 17.01.2019

Неврология и психиатрия. Том 2
Медицинский алфавит № 19 (394) 2019
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 1129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва,
ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, оф. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амходова Малан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавун Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
серии «Неврология и психиатрия»
С. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 21 июня 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

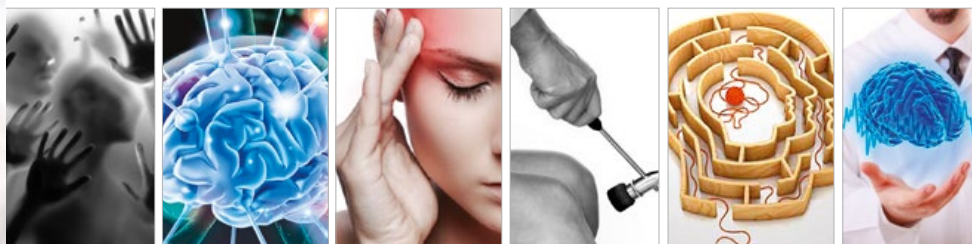


Содержание

- 5 Нарушения биологических ритмов при депрессии**
М. Г. Полужков, П. М. Хаджаева
- 11 Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии**
Е. А. Корабельникова, Ал. Б. Данилов
- 19 Современные представления о кластерной головной боли. Обзор литературы**
А. А. Савицкая, Е. Г. Филатова
- 24 Когнитивные расстройства у пациентов с рассеянным склерозом**
А. Е. Барулин, О. В. Курушина, Р. С. Рохас
- 29 Послеоперационная когнитивная дисфункция: механизмы развития и клиническая характеристика**
К. Б. Маньшева, М. А. Ахмедов, А. А. Рахманова, С. М. Хуталиева
- 34 Системное головокружение в практике невролога: редкие причины — сложные решения**
А. С. Беденко
- 37 Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью**
Т. В. Потупчик, О. Ф. Веселова, И. В. Гацких
- 42 Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у женщин пожилого возраста**
Т. В. Павлова, К. И. Прохачев, Э. Е. Сатардинова, Н. Б. Пилькевич, Л. А. Павлова
- 48 Подписка**

Contents

- 5 Biological rhythm disturbances in depression**
M. G. Poluektov, P. M. Khadzaeva
- 11 Use of drugs of medicinal herbs for insomnia treatment**
E. A. Korabelnikova, Al. B. Danilov
- 19 Modern ideas about cluster headache. Literature review**
A. Savitskaya, E. G. Filatova
- 24 Cognitive disorders in patients with multiple sclerosis**
A. E. Barulin, O. V. Kurushina, R. S. Rojas
- 29 Postoperative cognitive dysfunction: progress mechanisms and clinical characteristics**
K. B. Manyшева, M. A. Akhmedov, A. A. Rakhmanova, S. M. Khutaliev
- 34 Vertigo in neurological practice: rare causes and difficult decisions**
A. S. Bedenko
- 37 Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence**
T. V. Potupchik, O. F. Veselova, I. V. Gatskikh
- 42 Assessment of anxiety-depressive disorders and quality of life indicators in elderly women**
T. V. Pavlova, K. I. Proshchayev, E. E. Sataridinova, N. B. Pilkevich, L. A. Pavlova
- 48 Subscription**



С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Научный редактор
Голубев Валерий Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Баринов Алексей Николаевич (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н.с. НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», дир. Академии интервенционной медицины

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Данилов Алексей Борисович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дамулин Игорь Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дюкова Галина Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Захаров Владимир Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Иванов Михаил Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», рук. отделения биологической терапии психических больных

Камчатнов Павел Рудольфович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Козловский Владимир Леонидович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., научный рук. отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Лобзин Сергей Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф., действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств; зав. кафедрой неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова, зам. декана терапевтического факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов г. Санкт-Петербурга

Костенко Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник ГАУЗ «Московский НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

Мазо Галина Элевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Макаров Игорь Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Путилина Марина Викторовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Семенова Наталья Владимировна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, рук. научно-организационного отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Филатова Елена Глебовна (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Editorial Board

Science Editor
Golubev V. I., MD, DMSci, professor

Barinov A. N., MD, PhD

Vorobyeva O. V., MD, DMSci, professor

Danilov A. B., MD, DMSci, professor

Damulin I. V., MD, DMSci, professor

Dyukova G. M., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Zakharov V. V., MD, DMSci, professor

Ivanov M. V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P. R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V. I., MD, DMSci

Lobzin S. V., MD, DMSci, professor

Kostenko E. V., MD, DMSci

Mazo G. E., MD, DMSci

Makarov I. V., MD, DMSci, professor

Naprienko M. V., MD, DMSci, professor

Putilina M. V., MD, DMSci, professor

Semyonova N. V., MD, DMSci

Skoromets A. A., MD, DMSci, professor, RASci member

Toroptsova N. V., MD, DMSci

Filatova E. G., MD, DMSci, professor

Shavlovskaya O. A., MD, DMSci

О ЦИТИРОВАНИИ И ПРАВИЛАХ ОФОРМЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит // Медицинский алфавит. Сер. «Неврология и психиатрия» — 2019. — Т. 1. № 33 (210). — С. 10–14.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятую с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.



М. Г. Полуэктов



П. М. Хаджаева

Нарушения биологических ритмов при депрессии

М. Г. Полуэктов, к.м.н., доцент

П. М. Хаджаева, аспирант

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Biological rhythm disturbances in depression

M. G. Poluektov, P. M. Khadzhaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Депрессия относится к заболеваниям, сопровождающимся выраженными медико-социальными последствиями, к которым относятся инвалидность, снижение социального функционирования и суициды. Существует ряд доказательств тесной связи депрессивных проявлений с нарушениями циркадного периодизма и функций супрахиазмальных ядер гипоталамуса — ведущего водителя биологических ритмов. Данная статья является литературным обзором, посвященным понятию биологических ритмов, хронотипа, десинхроноза, их роли в развитии и течении депрессии, опыте применения хронобиотических препаратов при депрессивном расстройстве.

Ключевые слова: депрессия, биологические ритмы, хронотип, десинхроноз, мелатонин, хронобиотические препараты.

Summary

Depression belongs to the diseases with pronounced medical and social consequences, which include disability, reduced social functioning and suicides. There is the evidence that the depressive manifestations are closely related to disorders of circadian periodism and the function of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, the leading driver of biological rhythms. Authors reviewed the possibility to apply the concept of biological rhythms to the development and clinical features of depressive disorder. The potential effects of chronobiotic drugs like melatonin agonists is discussed.

Key words: depression, biological rhythms, chronotype, desynchronosis, melatonin, chronobiotics.

Понятие биологических ритмов

Биологические ритмы (от греч. *βίος* — *bios*, жизнь и *ῥυθμός* — *rhythmos*, повторяющееся движение, ритм) — это периодические смены характера и интенсивности биологических процессов, в основе которых лежат изменения метаболизма биологических систем, обусловленные влиянием внешних и внутренних факторов. Большинство биологических процессов организованы как врожденные ритмы. Биологические ритмы, имеющие в основе простые сигналы синусоидальной формы, имеют следующие основные параметры (рис. 1):

- период (τ) — продолжительность одного цикла или время между одинаковыми состояниями соседних циклов. Выражается в единицах времени. Длительность периода является важнейшей характеристикой биологического ритма. Существуют следующие виды биоритмов, различаемые по длине периода: ультрадианные (до 20 часов), циркадианные (20–28 часов), инфрадианные (более 28 часов) ритмы;

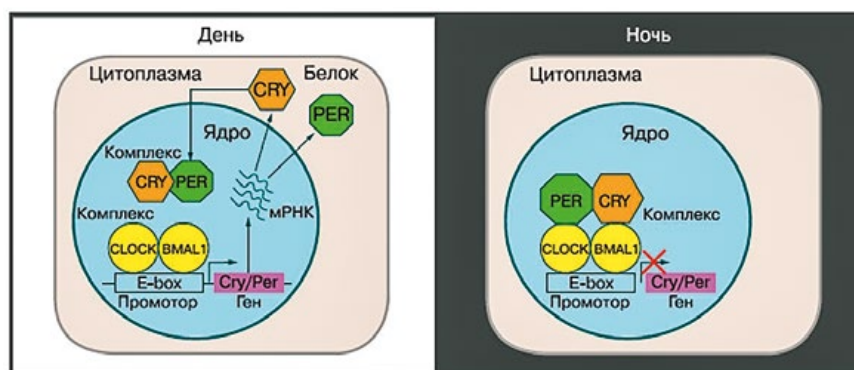


Рисунок 1. Основные параметры биологических ритмов.

- амплитуда (A) — наибольшее отклонение сигнала от мезора (среднего значения). Характеризует мощность ритма;
- фаза ритма (Ф) — любая часть цикла в сопоставлении с неким внешним ориентиром (астрономическим временем, другим ритмом) [1].

Организация циркадного времени человека представляет собой мультиосцилляторную систему. Это подразумевает, что структура циркадного

времени определяется множеством осцилляторов (водителей ритма). Центральным осциллятором (он же главный пейсмекер, то есть источник основного ритмзадающего импульса) являются супрахиазмальные ядра (СХЯ) гипоталамуса, при обычных обстоятельствах они координируют период и фазу биоритмов подчиненных им вторичных осцилляторов, расположенных в периферических клетках, тканях и органах, посредством как вегетативной нервной системы, так и гуморального агента мелатонина.

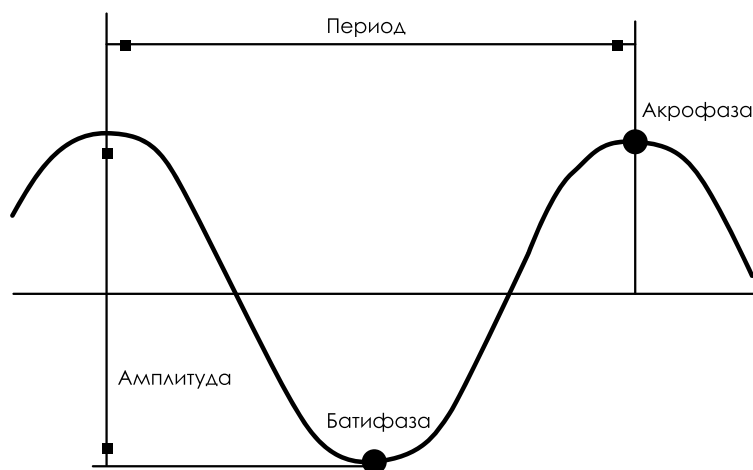


Рисунок 2. Схема механизма «молекулярных часов».

Мелатонин представляет собой гормон шишковидной железы (эпифиза). Он выделяется и циркулирует в организме в ночное время в отсутствие искусственного освещения. Мелатонин обеспечивает коррекцию биологических ритмов организма при изменении факторов окружающей среды, отражая, например, сезонные изменения периода освещенности или возрастные особенности.

Первичная ритмическая активность всех клеток живого организма осуществляется посредством механизма «молекулярных часов», представляющих из себя транскрипционно-трансляционную петлю обратной связи (рис. 2), которая представлена часовыми генами и их белками. Эталонным механизмом, по которому «сверяют» часы клетки организма, являются циклические изменения метаболизма в СХЯ гипоталамуса — наших внутренних часов. В нейронах СХЯ уровень белка CLOCK остается стабильным на протяжении суток, в то время как уровень белка BMAL1 и соответственно экспрессия гена BMAL1 высоки в начале субъективного дня и снижаются ночью. Днем, когда уровень белка BMAL1 достигает достаточно высокого значения, в цитоплазме клеток образуется комплекс BMAL1-CLOCK, который затем перемещается в ядро клетки и активирует транскрипцию трех периодических генов (*Per1*, *Per2*, *Per3*) и двух генов криптохрома (*Cry1* и *Cry2*). Белки CRY 1/2 и PER 1/2 образуют комплексы и перемещаются в ядро, где подавляют активность

комплекса CLOCK/BMAL1 и, следовательно, экспрессию генов *Cry1/2* и *Per1/2*. Пик активности комплексов CRY 1/2 и PER 1/2, ингибирующей транскрипцию часовых генов, приходится на ночное время. В результате снижается уровень мРНК и белковых продуктов *Cry1/2* и *Per1/2*. Снижение уровня белков PER и CRY восстанавливает активность комплекса CLOCK/BMAL1 и запускает новый цикл часового механизма с периодичностью около 24 часов. Такая петля отрицательной обратной связи обеспечивает регулярно повторяющиеся через определенные периоды времени изменения интенсивности метаболических процессов в клетках СХЯ. Но этот период не равен времени вращения Земли, а составляет у человека 24 часа 15 минут. Это значит, что даже самые главные внутренние часы каждые сутки необходимо подводить для обеспечения их соответствия астрономическому времени. Эту функцию выполняют внешние факторы, называемые цайтгеберами (времязадавателями).

Такие факторы внешней среды, как естественное изменение освещенности во время рассвета или заката (так называемый фотопериодизм), продолжительность светового дня, интенсивность лунного света (возможно), а также время приема пищи и интенсивность социальной активности (например, работы или учебы), влияют на синхронизацию периода и фазы внутренних биологических часов, длительность внутренних суток, месяца, года,

а также подчиненных им ритмов. Таким образом, период, фаза и амплитуда всех эндогенных процессов и функций оказываются не только интегрированы и синхронизированы во времени для обеспечения максимальной биологической эффективности и общего благополучия организма, но также координируются и подгоняются в соответствии с внешними факторами окружающей среды, обеспечивая тем самым оптимальную производительность организма и адекватный ответ на его текущие потребности и задачи в соответствии с суточными, месячными и годовыми циклами.

Понятие хронотипа

Циркадианная система человека имеет индивидуальные отличия. Наиболее ярким проявлением этих отличий служит хронотип. Хронотип — это типичный для данного человека характер суточной активности, зависящий от его индивидуальных поведенческих особенностей и генетической предрасположенности, а также от внешних времязадавателей. Хронотип бывает ранним («жаворонки»), промежуточным («голуби») и поздним («совы»). Утренний хронотип характеризуется пиком интеллектуальной и физической активности в первой половине дня; у людей, относящихся к вечернему хронотипу, максимум умственной и физической работоспособности приходится на вторую половину дня. Большинство людей оказываются между этими двумя крайностями и относятся к промежуточному хронотипу («голуби»). Было продемонстрировано, что в целом в популяции около 20 % людей относятся к вечернему хронотипу, 20 % — к утреннему и 60 % — к нейтральному [2].

Для количественной оценки хронотипа определяют середину фазы сна в цикле «бодрствование — сон». Чем позднее время, на которое приходится середина фазы сна, тем позднее хронотип, проще говоря, суть вечернего хронотипа заключается в сдвиге цикла «сон — бодрствование» вперед, что в свою очередь ведет к более позднему отходу ко сну и, соответственно, позднему пробуждению. Лица с вечерним хро-

нотипом хуже адаптируются к жизни в социальной среде, пик интеллектуальной активности у них наступает лишь во второй половине дня. Накопленный в течение недели долг сна представители данного хронотипа компенсируют, дольше отсыпаясь в выходные. В результате у «сов» середина фазы сна в рабочие и выходные дни существенно различается. Эта нестабильность фазы ритма сна и бодрствования представляет собой одну из форм десинхроноза, который в хронобиологии получил название «социальный джетлаг».

Виды нарушений биологических ритмов

Традиционно выделяют два основных вида циркадианного десинхроноза: внутренний и внешний. Внутренний десинхроноз предполагает нарушение фазовой согласованности двух и более биологических ритмов между собой, в то время как внешний десинхроноз — это нарушение фазовой согласованности некоторого биологического ритма с факторами окружающей среды (чаще всего с фотопериодизмом). Помимо вышеописанного, существует также классификация нарушений биологических ритмов по генезу: к десинхронозам центрального генеза относят трансмедианный (или изоляционный). При этом биологические ритмы остаются прежними, в то время как изменяется окружение. К периферическим десинхронозам относят индуцированный (химическими, физическими либо инфекционными факторами) и патологический; кроме того, существуют возрастные десинхронозы комплексного генеза [3]. Причиной трансмедианного десинхроноза является нарушение рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральными регуляторами — СХЯ гипоталамуса и эпифизом. Учитывая отсутствие структурных нарушений в системе внутренних часов, данный десинхроноз, как правило, является обратимым. Причинами возрастного десинхроноза принято считать как нарушение межнейронных взаимодействий внутри СХЯ и снижение продукции мелатонина эпифизом, так и нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации

от центральных осцилляторов. Индуцированный десинхроноз вызывается воздействием физико-химических факторов, при нем, как правило, нарушается деятельность эфферентного звена циркадианной системы. Причиной патологического десинхроноза служат структурно-функциональные нарушения на тканевом и органном уровнях, он может быть спровоцирован как хронической патологией, так и острыми заболеваниями, в том числе инфекционной природы.

Хронотип и депрессия

В ряде исследований было показано, что лица с поздним (вечерним) хронотипом более подвержены риску развития аффективных расстройств, сезонным колебаниям настроения, нарушениям сна, чем лица с ранним и промежуточным хронотипом [4, 5]. Была доказана связь нарушений биологических ритмов с депрессивным настроением при сезонных аффективных расстройствах (САР), так называемой зимней депрессией [6, 7]. Низкая интенсивность дневного света и общей освещенности в зимние месяцы повышает риск возникновения депрессивных симптомов и приводит к десинхронизации ритма сна и бодрствования, что сопровождается дневной усталостью и гиперсомнией.

Накапливаются данные, объясняющие связь между вечерним хронотипом и развитием несезонной депрессии (не САР), ее тяжестью и течением [8, 9, 10]. Согласно этим исследованиям, подростки и молодые люди с выраженным вечерним хронотипом чаще страдают от негативных перепадов настроения и имеют значительно более высокий риск развития депрессивных расстройств, чем их сверстники с утренним хронотипом [11, 12, 13]. В то же время было обнаружено, что выраженная утренняя активность (утренний хронотип) представляет собой защитный фактор в отношении тяжести течения депрессии [14]. Наибольший риск развития соматических и психических расстройств возникает при значительном расхождении между эндогенными циркадными предпочтениями индивида (хронотипом) и внешними социальными или дру-

гими средовыми ритмами (например, работа в ночную смену для утренних типов). Такая десинхронизация может стать хроническим стрессором, ведущему к повышению уязвимости перед депрессивным расстройством и другими проблемами физического и психического здоровья у лиц с вечерним хронотипом. Эта повышенная уязвимость усиливается в критические периоды жизни и в периоды высоких социальных потребностей.

Десинхроноз при депрессии

Доказательством связи нарушений биологических ритмов с клиническими проявлениями депрессивного расстройства является то, что и у здоровых людей при десинхронизации ритмов зачастую возникают несовпадения по фазе циркадных изменений температуры тела, концентрации мелатонина, кортизола в крови и ритма «сон — бодрствование» как по отношению друг к другу, так и ко внешней среде. Подобные нарушения связи между сном, настроением, когнитивным функционированием и другими физиологическими циклами приводят к полифазности сна, чрезмерной сонливости или усталости во время бодрствования и подавленному настроению, что характерно для депрессии любой этиологии.

Характер нарушений циркадного ритма при депрессии значительно варьирует. Было выявлено, что у части пациентов отмечается сдвиг фазы циркадного ритма на более раннее время (быстрое засыпание, раннее пробуждение и активизация секреторных ритмов мелатонина, кортизола и норадреналина в ранние утренние часы), в то время как у других наблюдается задержка фазы (поздние засыпания и пробуждения) [15]. Кроме этого, при депрессии было обнаружено уменьшение размаха колебаний (амплитуды) некоторых ритмов. В частности, происходит снижение амплитуды выброса кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), мелатонина, серотонина, колебаний числа сердечных сокращений, температуры тела и др. [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Так, при регистрации суточной температуры тела было продемонстрировано, что у здоровых

людей во второй половине ночи отмечается повышение температуры. Существует гипотеза, что, вероятно, таким образом организм готовится к пробуждению, однако у пациентов с депрессией данного всплеска температуры не возникает [21]. Максимальная секреция кортизола приходится на период пробуждения (ранние утренние часы), затем она постепенно понижается и особенно низкого уровня достигает в период засыпания. При этом при депрессии отмечают гиперкортизолемию более чем у 80% пациентов. В одной из работ на эту тему было предложено рассматривать в качестве потенциального биомаркера депрессии соотношение суточной фазы мелатонина к кортизолу, при этом у пациентов с депрессией отмечается резкое снижение данного коэффициента [22].

Результатом изучения секреции мелатонина при аффективных расстройствах стало создание концепции синдрома низкого мелатонина, согласно которой низкая секреция мелатонина может быть биологическим маркером предрасположенности к дальнейшему развитию депрессии, однако в дальнейшем было признано, что нарушение продукции мелатонина при этом расстройстве является более сложным феноменом, чем просто уменьшение его суточной продукции. Следует учитывать и количество гормона, выделяющегося в темное и светлое время суток при этом заболевании. Так, в значительном числе работ при депрессии, наоборот, было констатировано повышение уровня секреции мелатонина [23, 24]. В исследовании A. Szymanska и соавт. было обнаружено, что в группе пациентов с тяжелой депрессией дневная секреция мелатонина значительно выше, чем в группе с умеренной депрессией. В то же время уровень ночной секреции гормона был повышен в обеих группах по сравнению со здоровыми [17]. Такие отличия в зависимости от тяжести заболевания авторы объясняют разными биохимическими фенотипами депрессии, определяющимися в зависимости от нарушения секреции биогенных аминов (при умеренной в головном мозге отмеча-

ется низкий уровень только дофамина, а при тяжелой понижается уровень дофамина и серотонина, у таких пациентов отмечают более высокий суицидальный риск) [24, 25]. В дальнейших исследованиях было предположено, что сдвиг фазы секреции мелатонина является характерной особенностью пациентов с депрессией, но направленность этого сдвига может быть разной [23].

Биоритмы и клинические особенности депрессии

В работе С. И. Андрушкявичуса (2005) изучались циркадные изменения параметров вегетативной активности в трех группах пациентов: с меланхолической, тревожной и апатической депрессиями. Во всех группах отмечалась десинхронизация циркадианных ритмов и цикла «сон — бодрствование», что проявлялось в смещении фаз в сторону более раннего времени. Для тревожной депрессии были характерны относительно более высокий уровень симпатикотонии и, по сравнению с показателями двух других групп, циркадианных хронобиологических нарушений, за исключением ночных часов. Более значительное смещение фаз в ночное время отмечалось при меланхолических депрессиях. Апатические депрессии характеризовались ослаблением вегетативного реагирования и меньшей выраженностью циркадианных нарушений. Отмечалось, что тенденция к ресинхронизации в ночное время, характерная для тревожных депрессий, может быть обусловлена ресинхронизирующим действием мелатонина, поскольку основной афферентный контроль за эпифизарными секреторными процессами осуществляется симпатической нервной системой, при этом в связи с усилением симпатикотонии происходит повышение концентрации мелатонина в ночные часы [16]. В работе E. Souetre и соавт. регистрировались температура, секреция мелатонина, норадреналина, уровень ТТГ и кортизола у пациентов с депрессией до и после лечения, полученные данные сравнивались с показателями здоровых испытуемых из контрольной группы. Отмечалось,

что у пациентов с депрессией большинство ритмов нормализовалось после выздоровления, однако ночной минимум температурного ритма оставался выше, чем в контрольной группе исследуемых. Средние уровни кортизола, норадреналина, ТТГ и мелатонина у выздоровевших пациентов и людей из контрольной группы не различались. Также не было выявлено различий амплитуды биоритмов между выздоровевшими пациентами и контрольной группой, кроме того, они существенно не различались по временному положению фаз исследуемых ритмов [15]. Таким образом, успешное лечение депрессии сопровождается восстановлением нормальных биоритмов, что доказывает вторичность их нарушений при этом заболевании.

Применение мелатонина и его агонистов при депрессии

Нормализация циркадианных ритмов при лечении депрессии имеет существенное значение как для восстановления нормальных суточных колебаний в цикле «сон — бодрствование», так и для восстановления и синхронизации ключевых нейрогормональных, физиологических и когнитивных функций организма для дальнейшего возобновления способности циркадианной системы адекватно реагировать на внешние раздражители. Для достижения этой цели неоднократно осуществлялись попытки использования препаратов мелатонина в качестве антидепрессанта, что не привело к ожидаемым результатам. Мелатонин либо не оказывал никакого влияния на депрессивную симптоматику, либо его влияние было незначительным. Но важно отметить, что в этих исследованиях мелатонин использовался в дозах, в сотни раз превосходящих его физиологический уровень в организме [26, 27].

В других исследованиях мелатонин оказывал положительное влияние на нарушения сна при депрессии [28]. В работе A. Lewy и соавт. (2006) проверялась гипотеза, что эффект мелатонина, даваемого с учетом направления смещения фазы секреции мелатонина, будет выше эффекта плацебо. Действительно, при коррект-

ной терапии мелатонином (даваемым при запаздывании фазы его секреции вечером, а при преждевременной — утром) в течение 4 недель отмечалось улучшение по версии шкалы Гамильтона для САР на 34%, при некорректной — на 19%, а при приеме плацебо — на 20% [29]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании М. Fava и соавт. (2012) был продемонстрирован положительный эффект сочетанной терапии мелатонином и бупропионом при генерализованной депрессии: по результатам шкалы общего клинического впечатления после 6 недель исследования эффективность комбинированной терапии составила 58,2%; в группе монотерапии бупропионом — 38,4% и 36,4% — в группе плацебо [30]. В работах Е. Hirsch-Rodriguez и соавт., а также А. Wirz-Justice проверялось предположение, что монотерапия мелатонином не является эффективной стратегией лечения депрессии. В результате исследования было продемонстрировано, что только у 22–25% субъектов, получавших монотерапию мелатонином, отмечалось улучшение симптомов депрессии по шкале Гамильтона, что соответствовало ответу на плацебо. Авторами было высказано предположение, что добавление к антидепрессантам хронобиотических препаратов, таких как мелатонин, может повысить эффективность терапии [31, 32].

Таким образом, добавление препаратов мелатонина к стандартной терапии депрессии является перспективным в плане повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивов. Одним из доступных в РФ препаратов мелатонина является Мелатонин-СЗ (НАО «Северная звезда», Россия). Препарат назначается в дозе 3 мг при расстройствах сна, обусловленных, в частности, десинхронозом.

Что касается эффективности таких агонистов рецепторов мелатонина, как рамелтеон и тазимелтеон, известно, что они, как и мелатонин, обладают хронобиотическими и снотворными свойствами. У пациентов с тревожным расстройством назначе-

ние рамелтеона сопровождалось значительным улучшением параметров сна (укорочение времени засыпания, увеличение общей продолжительности сна и уменьшение дневной сонливости), а также уменьшением симптомов тревоги [33]. У больных биполярным расстройством с маниакальными симптомами и бессонницей при сравнении с плацебо не было обнаружено эффекта от рамелтеона в отношении уменьшения симптомов бессонницы, мании и общей тяжести заболевания, однако в группе, принимавшей препарат, отмечалось уменьшение симптомов депрессии в общем [34]. У пациентов, страдающих эутимическим биполярным расстройством и нарушениями сна, рамелтеон в качестве дополнительной терапии был эффективен в поддержании ремиссии у больных с биполярным расстройством. У пациентов, получавших препарат, вероятность рецидива была примерно вдвое меньше, чем у получавших плацебо [35]. В исследованиях тазимелтеона у пациентов с генерализованной депрессией не было выявлено изменений данных шкалы депрессии Гамильтона по сравнению с плацебо [36].

Среди мелатонинергических средств следует упомянуть агометалтин, который также является агонистом мелатониновых рецепторов, но, помимо этого, блокирует серотониновые 5-HT_{2C}-рецепторы. При исследовании эффективности агометалтина было обнаружено, что он способствовал восстановлению архитектуры сна у пациентов с депрессией: по результатам полисомнографии, у них отмечалось улучшение качества и непрерывности сна, увеличение продолжительности медленного сна без ущерба для быстрой фазы сна [37]. По результатам актиграфии отмечалось, что прием агометалтина уменьшал выраженность нарушений амплитуды цикла «покой — активность» и «сон — бодрствование» у пациентов с депрессией [38].

Подытоживая результаты проведенных к настоящему времени исследований, можно отметить, что при депрессии отмечаются разноплановые нарушения биологических ритмов в форме сдвига фазы, изменения

амплитуды и рассогласования друг с другом. Имеются данные о том, что наличие десинхроноза может быть обусловлено клиническим фенотипом депрессивного расстройства, в основе которого лежат различия в их биохимических механизмах. Показано, что добавление агонистов мелатониновых рецепторов к стандартной схеме лечения оказывает благотворное влияние как на расстройства сна, так и на общую выраженность симптомов и возможности поддержания ремиссии при некоторых формах депрессивного расстройства.

Список литературы

1. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова — М., Медицина, 1989, 400 с.
2. Müller MJ, Haug A. The concept of chronotypes and its clinical importance for depressive disorders. *Int J Psychiatry Med.* 2018; 53 (3): 224–240.
3. Губин Г. Д., Губин Д. Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // *Фундаментальные исследования.* 2004; 1: 50–50.
4. Berdynaj D., Boudissa S. N., Grieg M. S. et al. Effect of chronotype on emotional processing and risk taking. *Chronobiol Int.* 2016; 33 (4): 406–18.
5. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* 2009; 119: 100–106.
6. Rahafar A., Maghsudloo M., Farhangnia S. et al. The role of chronotype, gender, test anxiety, and conscientiousness in academic achievement of high school students. *Chronobiol Int.* 2016; 33 (1): 1–9.
7. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatr.* 1984; 41: 72–80.
8. Chan JW, Lam SP, Li SX, et al. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep* 2014; 37: 911–917.
9. Chung JK, Lee KY, Kim SH, et al. Circadian rhythm characteristics in mood disorders: comparison among bipolar I disorder, bipolar II disorder and recurrent major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; 10: 110–116.
10. Merikanto I, Lahti T, Kronholm E, et al. Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int* 2013; 30: 719–725.
11. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, et al. Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord* 2015; 188: 143–148.
12. Merikanto I., Suvisaari J., Lahti T., Partonen T. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults. *Nord J Psychiatry.* 2016; 70 (1): 72–80.
13. Fares S., Hermens D. F., Naismith S. L. et al. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int.* 2015; 32 (9): 1183–91.
14. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, et al. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1813–1828.
15. Souetre E., Salvati E., Belugou J. L. et al. Circadian rhythms in depression and recovery:

- evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28: 263–278.
16. Андрушквичус С. И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях. Социальная и клиническая психиатрия. 2005; 15 (3): 11–15.
 17. Szymanska A., Robe-Jablonska J., Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuroendocrinol Lett*. 2001; 22: 192–198.
 18. Duncan WC Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*. 1996; 71 (3): 253–312.
 19. Pflug B, Johnsson A, Ekse AT. Manic-depressive states and daily temperature. Some circadian studies. *Acta Psychiatr Scand*. 1981; 63 (3): 277–89.
 20. Schulz H, Lund R. Sleep onset REM episodes are associated with circadian parameters of body temperature. A study in depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry*. 1983; 18 (12): 1411–26.
 21. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 (9): 1133–7.
 22. Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression — a potential biomarker? *J Psychiatr Res*. 2010; 44 (2): 69–74.
 23. Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression: XI. Serum Melatonin Measures in Patients and Matched Control Subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49 (7): 558–567.
 24. Wetterberg L. Melatonin and application. *Reproduction Nutrition Development* 1999; 39: 367–382.
 25. Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. *Prog Brain Res*. 1979; 52: 539–47.
 26. Carman J. S., Post R. S., Buswell R., Goodwin F. K. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiat* 1976; 133: 1181–1186.
 27. Dalton E. J., Rotondi D., Levitan R. D. et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiat Neurosci* 2000; 25: 48–52.
 28. Dolberg O. T., Hirschmann S., Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiat* 1998; 155: 1119–1121.
 29. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7414–7419.
 30. Fava M, Targum SD, Nierenberg AA et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1553–1563.
 31. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses*. 2007; 69 (1): 120–4.
 32. Wirz-Justice A. From the basic neuroscience of circadian clock function to light therapy for depression: on the emergence of chronotherapeutics. *J Affect Disord*. 2009 Aug; 116 (3): 159–60.
 33. Gross PK, Nourse R, Wasser TE. Ramelteon for insomnia symptoms in a community sample of adults with generalized anxiety disorder: an open label study. *J Clin Sleep Med*. 2009; 15 (1): 28–33.
 34. McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, McCoy J, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26 (1): 48–53.
 35. Norris ER, Karen Burke, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, Kaufmann MW. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Jan 10; 144 (1–2): 141–7.
 36. Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder (MAGELLAN). Электронный документ по состоянию на 20.05.19. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01428661?term=Major+Depressive+Disorder++and++tasimelteon&rank=1
 37. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10 (5): 691–6.
 38. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejó AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (2): 109–20.

Для цитирования. Полуэктов М. Г., Хаджаева П. М. Нарушения биологических ритмов при депрессии // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 2. — 19 (394). — С. 5–10.



V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

10 октября 2019 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8.

+7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru

Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии

Е. А. Корабельникова, д.м.н, проф.
Ал. Б. Данилов, д.м.н, проф., зав. кафедрой

Кафедра нервных болезней института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Use of drugs of medicinal herbs for insomnia treatment

E. A. Korabelnikova, Al. B. Danilov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

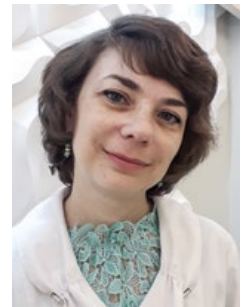
Терапия лекарственными травами в комплексе терапевтических мероприятий при инсомнии занимает особое место. Основным преимуществом фитотерапии нарушений сна является высокая терапевтическая эффективность при отсутствии побочного действия за исключением случаев индивидуальной чувствительности к отдельным компонентам препарата. В отличие от синтетических препаратов, препараты, в основе которых растительное сырье, оказывают быстрое действие на надклеточные и внутриклеточные метаболические процессы. Поэтому лечебный эффект лекарственных растений бывает стойким и длительным. Метод фитотерапии является альтернативным и высокоэффективным методом лечения инсомнии, но он должен не отвергать, а существенно дополнять другие методы современной медицины.

Ключевые слова: сон, инсомния, лекарственные травы, альтернативная терапия.

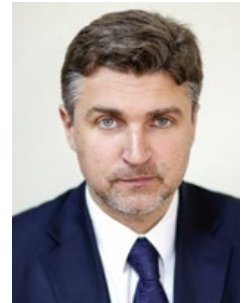
Summary

Therapy with medicinal herbs in the complex of therapeutic actions for insomnia occupies a special place. The main advantage of phytotherapy of sleep disorders is their high therapeutic efficacy in the absence of side effects, except in cases of individual sensitivity to individual components of the drug. Unlike synthetic drugs, drugs, which are based on vegetable raw materials, have a rapid effect on the extracellular and intracellular metabolic processes. Therefore, the therapeutic effect of medicinal plants is persistent and prolonged. The method of phytotherapy is an alternative and highly effective method of treatment of insomnia, and it should not reject, but significantly complement other methods of modern medicine.

Key words: sleep, insomnia, medicinal herbs, alternative therapy.



Е. А. Корабельникова



Ал. Б. Данилов

Сон можно определить как «особое генетически детерминированное состояние организма человека, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» [1]. Сон является неотъемлемой частью бытия человека, оказывающей влияние на состояние его здоровья не в меньшей степени, чем период дневного бодрствования, а качество сна является одной из составляющих понятия качества жизни. Поэтому нарушения сна различной природы рассматриваются сегодня как одни из ведущих медицинских и социальных проблем. В настоящее время в развитых странах расстройствами сна страдают 30–45% населения [2, 3]. Среди различных вариантов расстройств сна преобладают те, которые в быденном лексиконе определяются как бессонница, а в медицине — как инсомния. Согласно последней, 2005 года Международной классификации расстройств сна [4] инсомния определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида».

Клиническая феноменология инсомнии включает пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства. Пресомнические нарушения — это трудности начала сна, и наиболее частой жалобой являются трудности засыпания; при длительном течении могут формироваться патологические ритуалы отхода ко сну, а также боязнь постели и страх ненаступления сна. Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения поверхностного сна. Постсомнические расстройства (расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения) — это проблема раннего утреннего пробуждения, сниженной работоспособности, ощущение разбитости, неудовлетворенности сном.

Выделение определенных вариантов инсомний осуществляется в рамках различных клинко-патогенетических подходов.

По течению выделяют острые (длительностью менее трех недель) и хронические (длительностью более трех недель). Инсомнию длительностью менее одной недели определяют как транзиторную. Исходя из степени выраженности рассматривают слабовыраженные, средней степени выраженности и выраженные инсомнии.

Таблица 1
Классификация инсомний в зависимости от этиологического фактора согласно МКРС-2

Вариант инсомнии	Характеристика
Адаптационная (острая)	Возникает на фоне острого стресса, конфликта или изменения окружения. Длительность: не более 3 месяцев
Психофизиологическая инсомния	Характерны сопутствующие психологические нарушения, боязнь не заснуть, избыточная активация и старание заснуть, приводящие к усугублению нарушений сна. Длительность: более 3 месяцев
Идиопатическая инсомния	Диагностируется только при невозможности определить причину нарушений сна, начавшихся в раннем детстве без очевидной причины и присутствующих в течение всей жизни пациента без существенных периодов улучшения. Длительность: более 3 месяцев
Псевдоинсомния	Характерны нарушение восприятия собственного сна (периоды бодрствования ночью хорошо запоминаются, а периоды сна, напротив, амнезируются) и фиксация на проблемах собственного здоровья, связанных с нарушением сна. Длительность: более 3 месяцев
Инсомния при психических расстройствах	Формируется как симптом невротического расстройства. Длительность: различная
Инсомния на фоне неадекватной гигиены сна	Формируется как следствие особенностей жизнедеятельности человека, которые приводят к повышению активации нервной системы в периоды, предшествующие укладыванию. Длительность: различная
Инсомния, связанная с приемом лекарственных препаратов	Развивается вследствие неадекватного (по дозировке или по длительности) приема лекарственных препаратов (чаще всего снотворных). Длительность: различная
Инсомния при болезнях внутренних органов	Причиной инсомнии является соматическое или неврологическое заболевание, совпадающее по времени с нарушением сна. Длительность: различная
Детская поведенческая инсомния	Расстройство сна обусловлено формированием определенных связанных с засыпанием условий или привычек, при отсутствии которых развивается инсомния. Длительность: различная

Классификация инсомний в зависимости от механизма формирования представлена в табл. 1.

Принципы терапии

Существующие подходы к лечению инсомнии можно условно разделить на лекарственные и нелекарственные.

Нелекарственные методы включают следующие: 1) соблюдение гигиены сна, 2) психотерапию, 3) фототерапию, 4) энцефалофонию («музыка мозга») 5) иглорефлексотерапию, 6) биологическую обратную связь, 7) физиотерапию, 8) гомеопатию.

Лекарственные методы подразумевают использование различных групп препаратов, обладающих снотворным эффектом.

Использование гипнотиков имеет давнюю историю [5]. До начала XX века применялись в основном бром и опий, в 1903 году их потеснили барбитураты. С начала 1950-х годов в качестве снотворных стали использоваться нейролептики (в основном фенотиазиновые производные) и антигистаминные препараты (доксиламин, 1968). С появлением хлордиазепоксида в 1960-м, диазепама в 1963-м и оксазепама в 1965 году началась эра бензодиазепиновых снотворных. Использование этого класса препаратов стало значительным шагом в лечении инсомний, однако привнесло и существенные проблемы: привыкание, зависимость, дневную сонливость, необходимость постоянного увеличения суточной дозы, синдром отмены, ухудшение синдрома апноэ во сне, снижение памяти, внимания, времени реакции, потенции.

В связи с этим были разработаны новые снотворные препараты, являющиеся агонистами различных подтипов рецепторов ГАМК-ергического рецепторного постсинаптического комплекса. Появление группы, называемой

«три Z» — зопиклон (zopiclon, 1987), золпидем (zolpidem, 1988), залеплон (zaleplon, 1995), стало результатом существенного накопления знаний об этом комплексе, в частности ГАМК-A-рецепторе.

Большое значение в лечении инсомнии отводилось мелатонину (начало 1990-х годов) и агонистам мелатониновых рецепторов (рамельтеон, 2005; в России не зарегистрирован).

По механизму действия снотворные препараты можно разделить на *pro sleep* (pro S) — для сна и *anti wake* (anti W) — «против бодрствования» [5]. В настоящее время большинство снотворных препаратов являются pro sleep:

- агонисты ГАМК-рецепторов и их бензодиазепиновой составляющей (pro S);
- антагонисты H1-гистаминовых рецепторов (anti W);
- агонисты мелатонина и его рецепторов (pro S).

Новые же группы гипнотиков, проходящие разные фазы исследований, в основном относятся к anti W:

- антагонисты 5-HT_{2A}-серотониновых рецепторов (anti W, pro S);
- антагонисты орексина (anti W);
- антагонисты H₃-гистаминовых рецепторов (anti W);
- антагонисты NK1-рецепторов (anti W).

В настоящее время в терапии инсомний снотворные препараты, несомненно, занимают лидирующую позицию. Однако гипнотики, даже современного поколения, к сожалению, сами создают определенные проблемы, такие как привыкание, зависимость, необходимость постоянного увеличения дозы препарата при длительном приеме, негативное влияние на течение синдрома апноэ во сне (для большинства препаратов), соматические осложнения (аллергия, воздействие на желудочно-кишечный

тракт и др.). Злоупотребление снотворными препаратами само по себе способствует развитию инсомнии. Показано, что злоупотребление снотворными препаратами сопровождается увеличением смертности в 4,6 раза за 2 с половиной года наблюдения [6].

В связи с этим все большее значение приобретает альтернативная терапия нарушений сна, включающая в себя донормил, антидепрессанты в низких дозах, препараты на основе мелатонина, фитотерапию, психотерапию.

Терапия лекарственными травами в комплексе терапевтических мероприятий при инсомнии занимает особое место. Фитотерапия используется для лечения инсомнии в странах по всему миру на протяжении веков. Анксиолитическое и седативное свойства лекарственных растений были описаны в древние времена («Компендиум по фармакологии») [7, 8].

Основным преимуществом фитотерапии нарушений сна является их высокая терапевтическая эффективность при отсутствии побочного действия за исключением случаев индивидуальной чувствительности к отдельным компонентам препарата. В отличие от синтетических препаратов, препараты, в основе которых растительное сырье, оказывают быстрое действие на надклеточные и внутриклеточные метаболические процессы [9–14]. Поэтому лечебный эффект лекарственных растений бывает стойким и длительным, а появляется не сразу и развивается в течение нескольких дней или недель. В этом заключается одно из основных отличий действия природных препаратов.

Травяные лекарственные препараты обычно содержат сложную смесь соединений, в связи с чем механизмы их действия до конца не ясны. Однако недавние исследования показывают, что сомногенный эффект большинства фитопрепаратов реализуется преимущественно через воздействие на ГАМК-ергическую систему [15] с участием следующих механизмов:

- 1) изменение состояния ГАМК-рецепторов;
- 2) увеличение синтеза ГАМК;
- 3) влияние на освобождение ГАМК;
- 4) усиление сродства ГАМК к ГАМК-рецепторам в подкорковых образованиях (прежде всего в ретикулярной формации), ослабляя ее возбуждающее влияние на кору головного мозга.

Как известно, нарушение метаболизма ГАМК играет ведущую роль в патогенезе невротических стресс-индуцированных расстройств и инсомнии [16–19].

В качестве преимуществ лечения лекарственными травами можно отметить следующие [10, 12, 13]:

1. мягкое лечебное воздействие, основанное на включении новых целительных компонентов в трудоемкий процесс обмена веществ. Это позволяет организму перестроиться без внутреннего стресса;
2. длительное воздействие фитопрепаратов даже после прекращения их приема. Данное свойство лекарственных препаратов является основой так называемого противорецидивного эффекта;

3. многокомпонентность растительных составов, благодаря чему травяные сборы могут применяться в качестве компрессов, настоев, отваров, а также таблетированных прессованных лекарств, что позволяет усилить лечебный эффект;
4. экологическую безопасность растений;
5. совместимость с большинством синтетических лекарств;
6. поливалентность (либо разностороннюю направленность действия) трав и растений, благодаря чему становится возможным одновременное лечение нескольких заболеваний;
7. доступность травяных сборов и препаратов, в состав которых они входят;
8. простоту приготовления и использования фитопрепаратов, поскольку для их приготовления зачастую не нужно специальное оборудование;
9. высокую эффективность при лечении функциональных расстройств организма и легких форм болезней;
10. общий оздоровительный эффект лекарственных растений, которые стимулируют защитные силы организма, тем самым повышая иммунитет;
11. возможность заменить какой-либо непереносимый растительный ингредиент препарата или сбора на компонент схожего воздействия, но иной видовой группы, что исключит развитие аллергических реакций.

Наиболее общими *побочными эффектами*, которые отмечаются редко, для большинства лекарственных растений с сомногенным действием являются аллергические реакции (редко), при длительном применении высоких доз возможны угнетение деятельности внутренних органов, головная боль, тошнота, запор, вялость, сонливость, брадикардия, артериальная гипотензия, общая слабость, снижение работоспособности. Большинство таких растений и препаратов на их основе (кроме пустырника) не рекомендуется амбулаторно принимать пациентам, профессиональная деятельность которых связана с повышенным вниманием и быстротой психических и двигательных реакций. Специфические побочные эффекты наблюдаются у валерианы (бензодиазепиноподобная лекарственная зависимость; при редкой генетической патологии — изовалериановой ацидемии — прием валерианы вызывает коматозное состояние), у мяты (вдыхание ментола у маленьких детей может вызвать бронхоспазм и рефлекторное угнетение дыхания), у зверобоя (длительная солнечная инсоляция у светлокочих людей вызывает фотодерматиты).

Традиционными *противопоказаниями* для седативных фитопрепаратов являются индивидуальная гиперчувствительность к их компонентам, для некоторых детский возраст до 12 лет, беременность и период лактации (из-за содержания этанола в настойках и жидких экстрактах), выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность (особенно в отношении пиона), а также склонность к алкоголизму и использование лекарственной формы настоек в неразведенном виде [12, 13].

При проведении фитотерапии следует руководствоваться следующими *принципами* [10–14]:

1. принципом поливалентности, так как многие растения обладают широким спектром терапевтического действия. Это позволяет выбирать и рекомендовать для лечения растительные препараты, наиболее подходящие данному человеку, исходя из характера, выраженности расстройств сна, а также наличия коморбидных состояний;
2. принципом непрерывности терапии. На практике продолжительность курса лечения хронических болезней составляет от 25–30 дней до нескольких месяцев. В большинстве случаев приходится иметь дело с многолетними инсомниями, требующими длительного и чаще всего непрерывного лечения. В таком случае после 4–5 недель приема лекарств необходимо сделать перерыв на 7–14 дней. Во избежание привыкания и снижения терапевтической активности лекарств рекомендуется изменять состав сборов с близкими фармакологическими свойствами;
3. временным принципом — использование биоритмических характеристик действия препарата. В частности, препараты с сомногенным эффектом назначают в вечерние часы и перед сном, в то время как стимулирующие фитопрепараты (для снижения сонливости в период бодрствования) предпочтительны в первой половине дня. По некоторым наблюдениям, были зафиксированы и сезонные колебания в эффективности растительных лекарственных средств, в частности, большая эффективность снотворных фитопрепаратов осенью и зимой;
4. принципом «от простого к сложному», от малых доз к более высоким. Фитопрепараты, эффективные в малых и средних дозах, при назначении высоких доз могут действовать противоположным образом;
5. принципом учета качества лекарственного средства. Вышеобозначенные принципы вступают в силу только при условии выполнения этого пункта.

Выбор фитопрепаратов, дозировка, необходимость их комбинирования с другими препаратами, растительными или лекарственными, определяется не только характером, но также стадией и глубиной расстройств сна.

1. На начальных этапах, в случаях неярко выраженных непродолжительных расстройств сна, растительные лекарственные средства назначаются в качестве монотерапии и в комбинации с другими нелекарственными методами лечения.
2. В случае выраженных продолжительных расстройств сна растительные препараты комбинируются друг с другом, с мелаксеном, донормилом и нелекарственными методами воздействия. При неэффективности фитопрепаратов целесообразно назначать сильнодействующие синтетические лекарственные препараты (снотворные или альтернативные группы препаратов). Тогда растительные препараты могут служить дополнительными средствами, способными потенцировать их действие, снижать токсичность для организма, параллельно корректировать коморбидные состояния.

3. На этапе выздоровления комплексные растительные препараты (КРП) можно использовать для вытеснения синтетических препаратов из организма.
4. В период реабилитации фитопрепараты должны занять ведущее положение.

Практика показала, что воздействие лекарственных трав на людей различно и зависит от множества индивидуальных факторов, таких как условия жизни и питания, характера работы, течение болезни [10, 19].

Поэтому выбор препарата и схема его приема должны быть индивидуализированы. Фитотерапевты разработали следующую шкалу разовых доз приема лекарственных растений по возрастам:

- от 25 до 60 лет — 1 доза;
- от 15 до 25 лет — 2/3 дозы;
- от 7 до 15 лет — 1/2 дозы;
- от 4 до 7 лет — 1/3 дозы;
- от 3 до 4 лет — 1/6 дозы;
- от 2 до 3 лет — 1/8–1/4 дозы;
- от 1 года до 2 лет — 1/12–1/8 дозы.

Чаще всего одна целая доза сбора из высушенных растений составляет одну столовую или десертную ложку, что соответствует 2–5 г для листьев, цветков и травы, и 6–8 г для корней и коры. В сутки количество принимаемых доз может достигать 10, но только в том случае, когда лекарственное сырье не содержит сильнодействующих веществ.

Варианты использования снотворных фитопрепаратов разнообразны [13, 19].

I. Отвары как отдельных лекарственных трав, так и травяных сборов. Прием сборов, а не отдельных компонентов считается более эффективным.

Ниже приведены примеры успокаивающих сборов со снотворным эффектом.

1. Трава пустырника — 30 г, корень валерианы — 20 г, мята перечная — 30 г, шишки хмеля — 30 г. Принимать по половине стакана три раза в день.
2. Листья мяты перечной — 20 г, листья вахты трехлистной — 20 г, трава чабреца — 20 г, корень валерианы — 20 г. Пьют небольшими порциями 3–4 раза в день.
3. Трава вереска — 20 г, трава пустырника — 20 г, цветы календулы — 20 г, лист Melissa — 20 г, трава донника — 20 г. Употреблять по полстакана три раза в день.
4. Корень валерианы — 20 г, цветки ромашки — 20 г, семена фенхеля — 30 г, цветки боярышника — 20 г. Принимать небольшими порциями 3–4 раза в день.
5. Цветы ромашки — 30 г, плоды фенхеля — 20 г, лист мяты перечной — 20 г, плоды тмина — 20 г. Принимать утром и вечером по одному стакану.

II. Настои и настойки лекарственных трав.

Существуют настои водные и настойки спиртовые на основе отдельных препаратов и травяных сборов. Са-

Таблица 2
Классификация лекарственных трав, имеющих снотворный эффект

Однокомпонентные	Комбинированные	Комбинированные растительно-синтетические
Валериана лекарственная (корневища и корни) Пустырник сердечный (трава) Мелисса лекарственная (трава) Мята перечная (листья, масло) Хмель обыкновенный (шишки) Пион уклоняющийся (трава, корневища и корни) / Марьян корень Пассифлора инкарнатная / Страстоцвет (трава) Зверобой продырявленный (трава) Боярышник (плоды, цветки) Чабрец / Тимьян ползучий (трава) Душица / Мята лесная (трава) Донник лекарственный (трава) Горицвет весенний (трава)	Седативные сборы № 1, № 2, № 3 Дормиплант Ново-Пассит Персен Седасен Седофлор Седофлекс Санасон, Сонга Найт Фиторелакс Фитосед Фито Ново-сед Нобрассит Кардиофит Нервофлукс Бальзам «Московия» Капли Зеленина Капли «Гербион» и др.	Седавит Унисин Успокой Адонис-бром Броменвал Корвалол Валоседан Валеодикрамен Валокормид Кравалеон Карниланд Валокордин Валосердин, Доппельгерц, Биовиталь Геровитал Валерианасель Микстуры Ткачева и Шарко и др.),

мые популярные настойки отдельных фитопрепаратов: настойки пустырника, валерианы, полыни, зверобоя, боярышника, пиона уклоняющегося. Их употребляют, добавляя необходимое количество капель в воду. Наиболее распространенные водные настои — травы пустырника и корня валерианы.

III. Снотворные травяные подушки.

Для наполнения подушек обычно используют шишки хмеля, лаванду, душицу, мяту, чабрец, герань, зверобой, лавр благородный, хвою сосны. Поскольку сон на травяных подушках не всегда удобен, в наволочку с обычной подушкой вкладывают небольшой плоский матерчатый мешочек со смесью снотворных трав.

IV. Травяные ванны: ванны с отварами трав (хвоя сосны, шишки хмеля, корень валерианы). Ванну с травами обычно принимают за полчаса–час до сна в течение 20 минут. Температура воды в ванне 37–40 °С.

V. Ароматические масла с травами: лаванды, шалфея, мелиссы, розы, нероли. Ароматические масла наносятся на виски, на подушку (несколько капель) или добавляются в ванну перед сном (около 10 капель на ванну).

VI. Фармакопрессура — метод, представляющий синтез точечного массажа и фитотерапии, — втирание извлечений из растений в биологически активные точки. Здесь и механическое раздражение, и фармакологическое воздействие, усиливающее и модифицирующее рефлекторное действие на организм.

Седативные фитопрепараты с сомногенным действием представлены тремя группами: однокомпонентные, комбинированные и комбинированные растительно-синтетические (табл. 2).

Однокомпонентные фитопрепараты состоят из одного лекарственного растения. Ниже представлена информация о наиболее популярных и эффективных лекарственных травах, оказывающих позитивное действие на сон (табл. 3).

1. Валериана (*Valeriana officinalis*) — растение, содержащее в корнях и корневище эфирное масло. Фармакологические эффекты валерианы обусловлены входящими в ее состав биологически активными веществами (более 150 химических соединений, большая часть которых физиологически активные), прежде всего валереновой кислотой, валепотриатами и валеранолом [20]. Так, валереновая кислота является специфическим аллостерическим модулятором ГАМК-А-рецепторов [21–23], а также парциальным агонистом 5-HT-рецепторов (подтип 5a) [22–24], препятствует разрушению ГАМК в центральной нервной системе (ЦНС) [20].

В исследовании влияния экстракта валерианы на цикл сна и бодрствования у крыс с нарушениями сна показано, что наиболее быстрое наступление сна наблюдается при его использовании в дозах 1000–3000 мг/кг [25]. В анализируемых дозах экстракт валерианы значительно увеличивал частоту дельта-волн, не оказывая существенного влияния на общее время бодрствования, на REM-фазу сна даже в дозе 3000 мг/кг [25].

В двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях продемонстрированы такие эффекты экстракта валерианы, как улучшение качества сна, удлинение времени сна и уменьшение продолжительности периода засыпания [26, 27].

По результатам мета-анализа в 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1093 пациентов показано, что препараты валерианы улучшают качество сна у больных, страдающих инсомнией, не вызывая при этом каких-либо побочных эффектов [29]. Имеются и другие данные, убедительно свидетельствующие о том,

Таблица 3
Характеристика отдельных лекарственных трав,
обладающих сомногенным действием

Активные компоненты	Фармакологическое действие
Valeriana officinalis	
Сесквитерпеновые кислоты (валереновая, ацетокси-валереновая)	Анксиолитическое Седативное Антидепрессантное Спазмолитическое Миорелаксантное Противосудорожное
Валепотриаты	Седативное Спазмолитическое
Melissa officinalis	
Цитраль	Седативное Миорелаксантное Анксиолитическое
Фенольные кислоты (кофейная, розмариновая)	Анксиолитическое Антиоксидантное
Кариофиллен	Антиоксидантное Противовоспалительное действие при заболеваниях ЖКТ Анальгезирующее
Mentha piperita	
Ментол	Спазмолитическое Противовязывное Цитопротекторное
Цинеол	Анксиолитическое Антидепрессантное
Карвон	Противосудорожное
Розмариновая кислота	Противоаллергическое Антиоксидантное Антимутагенное
Leonurus cardiaca L.	
Иридоиды	Анксиолитическое Гипотензивное Спазмолитическое
Флавоноиды	Гипотензивное Спазмолитическое
Тритерпены	Кардиотоническое Антиатеросклеротическое
Дитерпены	Желчегонное

что экстракт валерианы оказывает мягкий отсроченный эффект, и его использование может быть показано для улучшения состояния пациентов с хронической инсомнией, особенно в сочетании с нефармакологическими методами [28, 31]. Последние данные доказательной медицины позволяют считать валериану эффективным и безопасным средством для лечения нарушений сна не только у взрослых, но и у детей, в том числе страдающих гиперактивностью [30].

2. Лимонная мята (*Melissa officinalis*), также известная как цитрон-мелисса, уже с античных времен использовалась не только как пряная добавка к блюдам, но и как лекарственное растение. Свое латинское название эта

травя получила в связи со свойством притягивать пчел (греч. *meliteia* — мед). Поэтому в Древней Греции и Древнем Риме это растение использовали на пастбищных участках для пчел.

В наши дни мелисса прежде всего используется для лечения невротических состояний, при нарушениях сна, функциональных желудочно-кишечных расстройствах. В 1984 году комиссия из федерального органа здравоохранения Германии BGA внесла статью о мелиссе в фармацевтический справочник по вышеуказанным показаниям.

Фармакологически активными ингредиентами в мелиссе являются листья, которые содержат по 0,05 % следующих элементов: эфирные масла с основным компонентом цитронелал, цитрал-а и -б, моно- и сескитерпены, дубильные вещества *Laminaceae*, тритерпеновые кислоты, горькие вещества, флавоноиды.

Действие мелиссы лекарственной обусловлено входящими в ее состав компонентами: альдегидами монотерпеноидов, полифенольными соединениями, флавоноидами, гликозидами монотерпена [32, 33].

Лекарственные средства на основе мелиссы лекарственной в виде настойки, экстракта, таблеток, измельченного сырья оказывают анксиолитическое, миорелаксантное, седативное и антидепрессантное действия. Кроме того, мелисса лекарственная обладает противосудорожным, антигипертензивным, противоаритмическим, спазмолитическим и противорвотным эффектами. Предположительно, мелисса оказывает угнетающее действие на ацетилхолинэстеразу головного мозга и влияет на активность никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий [34, 35, 36].

Седативный и улучшающий засыпание эффекты после орального введения масла лимонной мяты были подтверждены в экспериментах на животных. Применение экстракта мелиссы в дозе 3–6 мг/кг вызывало снотворный эффект у мышей и способствовало увеличению продолжительности сна, вызванного введением пентобарбитала [37]. Цитраль (100 и 200 мг/кг в/б) увеличивает у мышей продолжительность сна, вызванного введением барбитуратов [38].

Мелиссу часто комбинируют с другими лекарственными средствами, чаще всего с валерианой. Это сочетание оказывает благоприятное влияние на качество сна здоровых пациентов, а у лиц с нарушениями сна не уступает по эффективности 0,125 мг триазолама. В контролируемом двойном слепом исследовании 68 пациентов с инсомнией [39] было отмечено заметное улучшение качества сна после лечения стандартизованным экстрактом валерианы с мелиссой по сравнению с плацебо.

3. Средства растительного происхождения на основе мяты перечной (*Mentha piperita*) в виде настойки, порошка, таблеток, сырья растительного измельченного оказывают анксиолитическое, седативное, умеренное спазмолитическое, желчегонное, противорвотное и местнораздражающее действия.

Основными активными компонентами листьев мяты перечной являются эфирное масло (0,5–4 %), которое содержит ментол (30–55 %), главным образом в форме свободного спирта) и ментон (14–32 %), а также изоментон (2–10 %), 1,8-цинеол (6–14 %), α -пинен (1,0–1,5 %), β -пинен (1–2 %), лимонен (1–5 %), неоментол (2,5–3,5 %), ментофуран (1–9 %) [40–43], карвон, розмариновую кислоту и ментилацетат.

Фармакологические эффекты мяты перечной обусловлены преимущественно компонентами эфирного масла, из которых наиболее изученным является ментол. Ментол обладает спазмолитическим [44], противоязвенным и цитопротекторным действиями [45]. При сублингвальном приеме ментол раздражает холодовые рецепторы слизистой оболочки ротовой полости, тем самым стимулируя образование и высвобождение энкефалинов, эндорфинов, динарфинов и пептидов, играющих важную роль в регуляции болевых ощущений, проницаемости и тонуса сосудов, в модуляции различных медиаторных систем.

Другой компонент — цинеол, назначаемый в дозе 400 мг/кг, в ряде поведенческих тестов оказывает противотревожное действие, не влияя на общую двигательную активность (ОДА) у мышей [43], а в дозах 200 и 400 мг/кг обладает антидепрессантным эффектом и снижает латентность сна, вызванного введением пентобарбитала [46].

4. *Трава пустырника (Leonurus cardiaca L.)* — одно из наиболее широко используемых лекарственных растений седативного действия. Настойка пустырника применяется как успокаивающее средство в ранней стадии гипертонической болезни, при нарушениях сна [47]. Мнения относительно действующих веществ пустырника противоречивы. Наиболее вероятно, что это комплекс флавоноидов, иридоидов, алкалоидов. В траве пустырника идентифицированы флавоноиды, алкалоиды, протоалкалоид стахидрин, иридоиды, дитерпены (горечь марубин), фитол, тритерпен, урсоловая кислота (0,3 %), производные гидроксикоричных кислот, гликозид простых фенолов, дубильные вещества, эфирное масло, органические кислоты (в том числе в виде солей калия), сапонины, смолы, витамин С, токоферол и каротиноиды [47, 48].

Иридоиды рассматривают как одни из основных действующих веществ травы пустырника, они оказывают анксиолитическое действие. Согласно классической точке зрения, пустырник — растение с ярко выраженными седативными свойствами. Но спектр его фармакологических свойств, очевидно, шире. Пустырник может оказывать положительный эффект при малых эпилептических припадках, обладает гипотензивным и спазмолитическим действием (благодаря, в частности, действию флавоноидов, иридоидов), кардиотоническими свойствами, являясь синергистом сердечных гликозидов, антиатеросклеротической активностью (за счет тритерпенов), улучшает пищеварение и оказывает желчегонный эффект (за счет горечей, флавоноидов) [47].

Пустырнику отдают предпочтение при необходимости седативного эффекта в педиатрии, при беременности и кормлении грудью [47], но для этих категорий пациентов нужна особая тщательная оценка соотношения пользы и риска.

Настой травы пустырника входит в состав микстуры Траскова, извлечения из пустырника или сухое сырье — в состав различных комбинированных лекарственных препаратов и ряда биологически активных добавок (например, Релаксфлора).

Таким образом, метод фитотерапии является альтернативным и высокоэффективным методом лечения инсомнии, но он должен не отвергать, а существенно дополнять другие методы современной медицины.

Список литературы

1. Ковальзон В. М., Вербицкий Е. В. // Современные проблемы физиологии и экологии морских животных. Апатиты: Изд-во ММБИ/КНЦ РАН. 2003. С. 15–20.
2. Вейн А. М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции // Расстройства сна. — СПб, 1995. С. 6–12.
3. Левин Я. И., Вейн А. М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рус. Мед. Журн. — 1996. — № 3. — С. 16–19.
4. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005. 298 p.
5. Левин Я. И. Сомнология: сон, его структура и функции; инсомния // РМЖ. 2007. № 15. С. 1130.
6. Kripke D. F., Garfinkel L., Wingard D. L. et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia // Arch. Gen. Psychiatry. 2002. Vol. 59. № 2. P. 131–136.
7. Chen F. P., Jong M. S., Chen Y. C., Kung Y. Y., Chen T. J., Chen F. J., Hwang S. J. Prescriptions of Chinese herbal medicines for insomnia in Taiwan during 2002. Evid-Based. Complement. Altern. Med., 2011.
8. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. J. Psychopharmacol., 2005, 19, 414–421.
9. Биологически активные вещества лекарственных растений / Георгиевский В. П., Колмиссаренко И. Ф., Дмитрук С. Е. — Новосибирск: Наука, Сиб. отделение, 1990. — 333 с.
10. Виноградова Т. А., Гажёв Б. Н. и др. Практическая фитотерапия / М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский Дом «Нева», «Валери СПД», 1998. — 640 с.
11. Мазнев Н. И. Энциклопедия лекарственных растений. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мартин 2004. — 496 с.
12. Муравьева Д. А., Самылина И. А., Яковлев Г. П. Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2002. — 656 с.
13. Перевозченко И. И. Лекарственные растения в современной медицине. — К.: О-во «Знание» УССР, 1990. — 48 с.
14. Попов В. И. и др. Лекарственные растения / В. И. Попов, Д. К. Шапиро, И. К. Данусевич. — 2-е изд. перераб. и доп. — Мн.: Полымя, 1990. — 304 с.
15. Shi Y, Dong JW, Zhao JH, Tang LN, Zhang JJ. Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence / Curr Neuropharmacol. 2014; 12 (3): 289–302.
16. Воробьева О. В. Стресс-индуцированные психоэмоциональные реакции // РМЖ. 2005. № 12. С. 798.
17. Ockert, W. A new dawn in the sleep disorders pipeline? Nat. Rev. Drug Discov., 2012, 11, 595–596.
18. Bateson, A. N. Further potential of the GABA receptor in the treatment of insomnia. Sleep Med., 2006, 7, S3–S9.
19. Ружикова Н. В. Основы фитотерапии. — Ростов-на-Дону: «Феникс», 2005.
20. Kemper K. J. Valerian (Valeriana officinalis) / K. J. Kemper // Longwood Herbal Task Force, 1999. — 25 p.
21. Yuan C. S. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity / C. S. Yuan [et al.] // Anesth. Analg. — 2004. — Vol. 98, № 2. — P. 353–358.
22. Benke D. GABA-A receptors as in vivo for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts / D. Benke [et al.] // Neuropharmacology. — 2009. — № 56. — P. 174–181.

23. Khom S. Valerianic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: Molecular mechanism and subunit / S. Khom [et al.] // *Neuropharmacology*.— 2007.— № 34.— P. 45–49.
24. Dietz B. M. Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro / B. M. Dietz [et al.] // *Brain. Res. Mol.*— 2005.— Vol. 138, № 2.— P. 191–197.
25. Shinomiya K. Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats / K. Shinomiya [et al.] // *Acta Med. Okayama*.— 2005.— Vol. 59, № 3.— P. 89–92.
26. Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality / F. Donath [et al.] // *Pharmacopsychiatry*.— 2000.— № 33.— P. 47–53.
27. Schulz H. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study / H. Schulz [et al.] // *Pharmacopsychiatry*.— 1994.— № 27.— P. 147–151.
28. Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality / F. Donath [et al.] // *Pharmacopsychiatry*.— 2000.— № 33.— P. 47–53.
29. Bent S. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis / S. Bent [et al.] // *Am. J. Med.*— 2006.— Vol. 119, № 12.— P. 1005–1012.
30. Hrstinger A. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? / A. Hrstinger [et al.] // *J. Pediatr.*— 2005.— № 146.— P. 311–317.
31. Schulz H. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam / H. Schulz [et al.] // *Phytomedicine*.— 1998.— № 5.— P. 449–458.
32. Carnat A. P. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa Officinalis* L. subsp. *Officinalis*) tea / A. P. Carnat [et al.] // *Pharm. Acta. Helvetiae*.— 1998.— № 72.— P. 301–305.
33. Hohmann J. Protective effects of the aerial parts of *Salvia Officinalis*, *Melissa Officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation / J. Hohmann [et al.] // *Planta Med.*— 1999.— № 65.— P. 576–578.
34. Дикевич Е. А., Иванова Д. М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств // *РМЖ*. 2008. № 26. С. 1801.
35. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Advances in Therapy* 2003; 1: 43.
36. de Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, et al. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56 (5): 677–81.
37. ESCOP Monographs / European Scientific Cooperative on Phytotherapy.— 2nd Ed.— Exeter, 2003.— 568 p.
38. do Vale T. G. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* / T. G. do Vale [et al.] // *Phytomedicine*.— 2002.— Vol. 9, № 8.— P. 709–714.
39. Dressing H. Insomnia: are valerian / balm combination of equal value to benzodiazepine? / H. Dressing [et al.] // *Therapiewoche*.— 1992.— № 42.— P. 726–736.
40. Blaschek W. Hagers. *Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K* / W. Blaschek.— 5th ed.— Berlin, Springer-Verlag, 1998.— 909 p. 37.
41. Bisset N. G. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals* / N. G. Bisset.— Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.— 302 p. 38.
42. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants* / J. Bruneton.— Paris, Lavoisier, 1995.— 928 p. 39.
43. Samuelsson G. *Drugs of Natural Origin. A textbook of Pharmacognosy* / G. Samuelsson.— 5th revised edition. London, 2004.— 620 p.
44. Nolen H. W. Menthol-β-D-Glucuronide: A Potential Prodrug for Treatment of the Irritable Bowel Syndrome / W. Harold, D. R. Friend // *Pharmaceutical Research*.— 2010.— Vol. 11, № 12.— P. 1385–1390.
45. Al-Mofleh I. Antisecretagogue, antitumor and cytoprotective effects of Peppermint *Mentha piperita* L. in laboratory animals / I. Al-Mofleh [et al.] // *J. Med. Sci.*— 2006.— Vol. 6, № 6.— P. 930–936.
46. Gomes P. B. Anxiolytic-like effect of monoterpene 1,4-cineol in mice / P. B. Gomes [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.— 2010.— № 96.— P. 287–293.
47. Данилов С. А. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств / С. А. Данилов, С. Ю. Штрыголь, С. И. Степанова // *Провизор*.— 2011.— № 9.— С. 27–30.
48. Романенко Е. А., Кошевой О. Н., Комиссаренко А. Н. Исследование фенольных соединений спиртового экстракта травы пустырника. Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация, 1983.— N 10. С. 18–22.

Для цитирования. Коробельникова Е. А., Данилов А. Б. Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии // *Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия»*.— 2019.— Т. 2.— 19 (394).— С. 11–18.

Ведущие специалисты обсудили ключевые вопросы психиатрии и наркологии на конференции в Санкт-Петербурге

В городе на Неве 30–31 мая прошла II региональная научно-практическая конференция «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход», объединившая ведущих специалистов в области психического здоровья. На нее приехало более 460 врачей самых разных профилей: психиатров, психиатров-наркологов, неврологов, психотерапевтов, клинических психологов, специалистов в смежных областях и организаторов здравоохранения. Свыше 150 врачей смогли стать участниками онлайн-трансляции, которая велась на сайте мероприятия.

На конференции принято решение объединить усилия и сформировать рабочую группу в Северо-Западном федеральном округе, которая займется разработкой согласованных предложений в Минздрав России. Она будет вырабатывать общие методические подходы к вопросам статистического учета психиатрической и наркологической заболеваемости, показатели работы профильных служб, а также привлекать региональных специалистов к работе по актуализации порядков и стандартов оказания специализированной помощи, профессиональных стандартов и клинических рекомендаций.

В рамках научной программы обсуждались вопросы диагностики и терапии психических и наркологических расстройств, коморбидной патологии, междисциплинарного взаимодействия специалистов, состоялись клинические дискуссии. Отдельные дискуссии были посвящены проблемам диагностики и лечения шизофрении с учетом новейших достижений нейронаук. Несмотря на все достижения совре-

менной психофармакотерапии, проблема эффективности и результативности терапии этого расстройства остается по-прежнему актуальной. Меняются подходы к диагностике, к систематизации шизофрении, и это особенно важно в преддверии нового пересмотра международной классификации болезней. При этом современные концепции развития шизофрении представляют для психиатров особый интерес.

Также было представлено исследование, посвященное атонической форме умственной отсталости. Главный внештатный детский специалист-психиатр Минздрава России в СЗФО, руководитель отделения детской психиатрии НИИЦ ПН имени В. М. Бехтерева, профессор Игорь Владимирович Макаров отметил, что сегодня существует четкое понимание и клиническая картина этой формы олигофрении, но многие детские психиатры в регионах не знакомы с психопатологическими проявлениями психической атонии у детей. Далее он огласил данные по клинике и динамике данного заболевания и представил доклад «Проблемы и перспективы организации психиатрической помощи детям и подросткам».

Особое внимание было уделено профессиональному росту молодых специалистов, которые работают в психиатрии, наркологии и других смежных специальностях. Всем участникам конференции вручили свидетельства об обучении в рамках реализации непрерывного медицинского образования. Формат мероприятия вновь показал его востребованность как для практикующих врачей, так и организаторов психиатрической и наркологической помощи.

Современные представления о кластерной головной боли. Обзор литературы



Е. Г. Филатова

А. А. Савицкая, аспирант
Е. Г. Филатова, д. м. н., проф.

Кафедра нервных болезней института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Modern ideas about cluster headache. Literature review

A. Savitskaya, E. G. Filatova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен обзор литературы, где, начиная с публикации Ekbohm K. (1947 год), описана история выделения кластерной головной боли в отдельную форму первичной головной боли, представлены современные критерии диагностики, описаны патогенез, клинические особенности заболевания. Показано, что в связи с редкостью этого вида головной боли и малой осведомленностью врачей, задержка в диагностике в среднем составляет 6–7 лет. Пациентам назначают массу ненужных обследований и консультаций специалистов: окулистов, ЛОР-врачей, нейрохирургов, психиатров и др. Излюбленными неверными диагнозами являются мигрень и невралгия тройничного нерва. Приведены доказательства ведущей роли гипоталамуса в патогенезе кластерной головной боли. Обсуждаются принципы терапии: для купирования острых приступов используют, как и при мигрени, триптаны, лидером профилактической терапии является блокатор кальциевых каналов верапамил. При хронических формах и резистентных к фармакологическому лечению приступов используют методы нейростимуляции.

Ключевые слова: кластерная головная боль, тригеминальные автономные цефалгии, триптаны, суматриптан, циркадные ритмы, гипоталамус.

Summary

The article presents a review of the literature where, starting with the publication of Ekbohm K. (1947), the history of the allocation of cluster headache into a separate form of primary head pain is described, modern diagnostic criteria are presented, the pathogenesis, clinical features of the disease are described. It is shown that due to the rarity of this type of headache and low awareness of doctors, the delay in diagnosis is on average 6–7 years. Patients are prescribed a lot of unnecessary examinations and expert consultations: oculists, ENT doctors, neurosurgeons, psychiatrists, etc. Favorite incorrect diagnoses are migraine and trigeminal neuralgia. The evidence of the leading role of the hypothalamus in the pathogenesis of cluster headache is presented. The principles of therapy are discussed: for the relief of acute attacks, triptans are used as in migraine, the leader of prophylactic therapy is a calcium channel blocker verapamil. In chronic forms and attacks resistant to pharmacological treatment, neurostimulation methods are used.

Key words: cluster headache, trigeminal autonomous cephalgia, triptans, sumatriptan, circadian rhythms, hypothalamus.

Кластерную (пучковую) головную боль (КлГБ) относят к первичным головным болям из подгруппы тригеминальных автономных цефалгий наряду с пароксизмальной гемикранией, синдромами SUNCT (кратковременная односторонняя невралгическая боль с инъектированием конъюнктивы и слезотечением), SUNA и др. В патогенезе болевых синдромов, входящих в эту подгруппу, принимают участие тригемино-васкулярная система и активация вегетативных (автономных) волокон.

Кластерная (пучковая) головная боль (КлГБ) является одной из наиболее мучительных головных болей. Первое известное документальное описание пучковой ГБ (ПГБ) было сделано ученым Nicholaas Tulp в 1641 году: «Пациент поражен ужаснейшей головной болью, появляющейся и исчезающей ежедневно в определенные часы. Она редко длится более двух часов... Боли продолжались до двух недель». Век спустя, в 1745 году Gerardi van Swieten публикует коммен-

тарии: «У здорового человека начались ужасные боли... глаз покраснел, и потекли слезы. Затем появилось ощущение, будто глаз медленно выдавливают из орбиты. Боль такая сильная, что он почти лишился рассудка. Спустя пару часов напасть отступила, и, кажется, в глазу нет никаких изменений».

Научное изучение этой формы головной боли начал в 1936 году A. Harris, обратив внимание на ее односторонний характер и относительно короткую длительность, он впервые выделил этот тип боли в особую форму — мигренозную невралгию (невралгия Харриса) [1]. Horton (1939) обратил внимание на способность гистамина провоцировать этот тип ГБ, в связи с чем она также получила название «гистаминовая цефалгия» или «хортоновская головная боль» [1]. Термин «кластер», по-русски «пучок», впервые использовал M. Kunkle (1952) для обозначения периодичности серий атак боли при этом недуге: заболевание течет с обострениями и ремиссиями

или пучками боли по жизни. Норвежский исследователь O. Sjaastad выделил КлГБ в отдельную клиническую форму и описал ее характерные клинические признаки. Именно его исследования легли в основу диагностических критериев, в последующем использованных в Международной классификации ГБ в 1988, 2004, 2013 годах [1].

Критерии диагностики КлГБ:

- как минимум пять приступов, соответствующих следующим критериям: сильная односторонняя орбитальная, супраорбитальная и (или) височная боль длительностью от 15 до 180 минут;
- наличие на стороне боли хотя бы одного из следующих симптомов: слезотечение, заложенность носа (ринорея), отек века, потоотделение на передней части головы или лица, миоз и (или) птоз, невозможность находиться в покое (ажитация);
- частота атак от 1 до 8 в сутки;
- ГБ не связана с другими причинами.

Эпидемиология

Заболевание относится к относительно редким формам головной боли. Распространенность КЛГБ точно не известна в связи с отсутствием масштабных эпидемиологических исследований. Последние исследования предполагают, что распространение КЛГБ составляет по крайней мере 1 случай на 500 человек [2]. В отличие от мигрени, КЛГБ является преимущественно мужским заболеванием. Гендерное соотношение в различных описаниях колеблется в диапазоне 2,5–7,2 к 1. Дебют заболевания обычно приходится на период между 20 и 40 годами жизни [3]. Единичные сообщения имеются о возникновении КЛГБ во всех возрастных группах. Наиболее редко КЛГБ встречается у детей, однако несколько случаев описано у самых маленьких пациентов в возрасте 3 лет [4].

Генетика

В отличие от мигрени, до 1990 года кластерная головная боль не рассматривалась как наследственное заболевание. Однако позже эпидемиологические исследования выявили семейную историю кластерной головной боли у 5–20% пациентов. По данным исследования L. Kudrow, по сравнению с населением в целом риск возникновения кластерной головной боли у родственников первой линии возрастал в 14–39 раз, а у родственников второй линии — в 2–8 раз [5]. Тип наследования до сих пор достоверно не установлен. Интересным фактом является то, что до 85% пациентов с кластерной головной болью являются хроническими курильщиками [6], однако отказ от курения не влияет на болезнь. Тем не менее курение может быть фактором риска развития кластерной головной боли у лиц, имеющих генетическую предрасположенность [7]. Исследование клинически выявленной кластерной головной боли показало снижение частоты кластерных головных болей в Олмстед (штат Миннесота, США) в период 1979–81 по 1990–91 год, когда было отмечено снижение числа курящих в данном округе [8].

Патогенетические механизмы

Имеется много общего в патогенезе мигренозной и КЛГБ. Общими для этих форм ГБ являются такие процессы, как активация тригеминальных ноцицептивных путей, сопровождающихся выде-

лением из окончаний тригемино-вазкулярных волокон болевых нейропептидов (кальцитонин-генсвязанного пептида) с последующей вазодилатацией, а также нейрогенным воспалением стенки сосуда. При КЛГБ описано расширение глазничной артерии в результате активации тригеминальных афферентов [9]. Эффект от воздействия вазоактивных веществ при КЛГБ (вазодилататоры обуславливают возникновение боли, вазоконстрикторы — завершение приступа) свидетельствует в пользу данной теории [10].

Характерными для КЛГБ являются локальные вегетативные симптомы на стороне головной боли, такие как слезотечение, покраснение глаза, ринорея, которые являются следствием активации краниальной парасимпатической системы. Реже возникает частичный симптом Горнера (птоз и [или] миоз), обусловленный компрессией симпатических волокон, расширенной во время приступа сонной артерией.

Ритмичность обострений, их зависимость от смены биоритмов, а также тесная связь атак с периодом ночного сна указывают на участие в патогенезе КЛГБ гипоталамуса, играющего роль биологических часов. Еще одним доказательством гипоталамической теории патогенеза КЛГБ является тот факт, что в период боли у пациентов нарушается секреция кортизола, тестостерона, пролактина, выработка которых регулируется супрахиазмальным ядром гипоталамуса, а также фиксируются нарушения циркадных колебаний многих вегетативных параметров (температуры тела, артериального давления и др.) [11]. Кроме того, исследования показали, что задние отделы гипоталамуса активируются на позитронной эмиссионной томографии у пациентов с КЛГБ во время приступов [12]. Выраженное психомотормое беспокойство и аффективные расстройства во время атаки могут также свидетельствовать об участии лимбических структур. Таким образом, дисфункция на гипоталамическом уровне рассматривается как основное первичное звено патогенеза КЛГБ, а активация тригемино-вазкулярной и парасимпатической систем — как вторичные механизмы, непосредственно реализующие болевые и вегетативные проявления атаки.

Циркадные ритмы и КЛГБ

Приступы КЛГБ часто появляются в одно и то же время суток. ПГБ поэтому называют будильниковой ГБ. Циркадная периодичность приступов позволяет предположить вовлечение гипоталамуса в патофизиологию КЛГБ. Недавние функциональные и морфометрические нейровизуализационные исследования подтверждают это предположение, указывая на изменения в этой конкретной области [13]. Около половины пациентов с КЛГБ сообщают о наличии ночных приступов [14]. Гормон эпифиза мелатонин участвует в инициации и поддержании сна. Уровень секреции мелатонина повышается ночью и уменьшается в светлое время суток, что строго соответствует циркадным ритмам, которые регулируются супрахиазмальным ядром гипоталамуса. Нормальный ночной пик секреции мелатонина ослабевает в острую фазу КЛГБ, и экскреция его метаболитов нарушается [15]. В двух исследованиях с небольшим числом пациентов показаны эффективность использования мелатонина в лечении КЛГБ и отсутствие нежелательных побочных эффектов по сравнению с другими средствами [16]. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения эффективности таблетированного мелатонина в лечении КЛГБ.

Кроме того, во многих международных исследованиях отмечается, что более чем у половины пациентов с КЛГБ обострения происходят в определенные времена года, чаще в осенне-весенний период [17]. Сезонность обуславливает не только перемена температуры окружающей среды, но и изменение продолжительности светового дня [18].

Клиническая характеристика

Выделяют две формы КЛГБ: эпизодическую и хроническую. Наиболее частой является эпизодическая форма, которая встречается примерно у 80% пациентов. При хронической форме заболевания ремиссии отсутствуют или длятся менее месяца. Эта форма возникает, как правило, из эпизодической при отсутствии лечения или неправильном лечении и вызывает выраженную дезадаптацию. При возникновении хронической КЛГБ *de novo* следует искать вторичную причину заболевания и проводить тщательное

обследование, включающее магнитно-резонансную томографию с контрастированием и в сосудистом режиме; особое внимание следует уделять области гипофиза и кавернозного синуса.

Головная боль является строго односторонней и лишь у 15 % пациентов может наблюдаться смена стороны боли от одного пучка к другому. Боль, как правило, локализуется вокруг глаза и захватывает висок, лоб, верхнюю челюсть на той же стороне. Реже боль иррадирует в нижнюю челюсть, зубы и шею. Боль при ПГБ имеет очень высокую интенсивность, 9–10 баллов по ВАШ. Пациенты сообщают об ощущении выдавливания глаза или о раскаленной игле, воткнутой в глаз. ГБ настолько мучительна, что у большинства лиц наблюдается выраженное двигательное возбуждение и ажитация. Известны суицидальные попытки во время приступа с целью прекратить страдания, поэтому боль при КлГБ называют суицидальной.

Вегетативные симптомы на стороне боли являются наиболее характерным признаком КлГБ. Наиболее часто наблюдаются слезотечение и покраснение склеры, ринорея и заложенность носа. Другие симптомы, такие как потливость и отечность лица, синдром Горнера и др. встречаются гораздо реже [19]. Наряду с локальными вегетативными симптомами у пациентов с КлГБ могут возникать симптомы, характерные для мигрени: тошнота, фото- и фонофобия, что в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику заболевания с мигренью, особенно если заболевание возникает у женщины [20].

Атаки КлГБ имеют среднюю продолжительность 45–90 минут и возникают в среднем с частотой 1–3 раза в сутки. Почти облигатным признаком КлГБ являются ночные атаки, будящие пациентов в одно и то же время ночи.

Обзоры по кластерной головной боли 20-летней давности включают наиболее часто встречающиеся особенности во внешности и характере пациентов с КлГБ. «Лицо с карими глазами, исчерченное глубокими мимическими морщинами, толстой кожей с множественными телеангиоэктазиями напоминает „лицо льва“» [21]. Внешний вид полностью противоположен эмоциональным и личностным особенностям. За внешне мужественным обликом

скрываются сенситивность, робость, склонность к беспокойству и ажитации. Такие пациенты нуждаются в психологической поддержке со стороны родных и близких — «сердце мыши». Женщины, страдающие ПГБ, часто имеют атлетическое телосложение, курят и часто употребляют алкоголь [21]». На данный момент характеристики внешности имеют небольшую диагностическую ценность и лучше всего их рассматривать как интересные особенности пациентов с широким диапазоном вариаций. Что касается психологического портрета, то, согласно исследованиям, у пациентов с КлГБ отмечаются повышенная тревожность и депрессивные проявления, усиливающиеся в период обострения [22].

Описаны следующие возможные триггеры атак КлГБ: прием алкоголя, табачный дым, нахождение на больших высотах, срыв устоявшегося суточного ритма, яркий свет, психоэмоциональная нагрузка, высокая температура окружающей среды, апноэ, продукты с высоким содержанием нитритов, некоторые лекарственные средства (гистамин, нитраты). [23]. Избегание перечисленных провокаторов в период обострения позволяет лучше контролировать заболевание.

Наиболее частые ошибки при диагностике кластерной головной боли

Задержка в постановке диагноза, постановка неправильного диагноза и назначение неэффективного лечения ПГБ являются широко распространенными проблемами, о которых сообщалось во многих странах даже с хорошо развитыми службами здравоохранения. В среднем в мире диагностическая задержка составляет 6–7 лет [24].

Диагноз КлГБ, как и других первичных головных болей, является клиническим и основывается только на клинической картине и характерном течении заболевания. Если отсутствуют настоящие симптомы, то назначение дополнительных обследований (в том числе нейровизуализационных) является неинформативным и нецелесообразным. Исключение составляет хроническое течение заболевания с самого начала.

Пациенты с КлГБ зачастую долго ждут, прежде чем обратиться за медицинской помощью, а когда боль становится чаще и нестерпимее, обращают-

ся сразу к нескольким специалистам в разных областях. До постановки правильного диагноза около половины пациентов получают консультацию окулиста, ЛОР-врача и стоматологов [25]. Некоторых пациентов осматривают нейрохирурги, остеопаты, психиатры. Недостаток знаний клиницистов о характеристиках КлГБ влияет на диагностический поиск. В связи с этим специалисты предлагают различные диагностические процедуры: МРТ головного мозга, КТ околоносовых пазух, КТ височных костей и орбитальной зоны, рентгенографию черепа и шейного отдела позвоночника, инвазивные стоматологические процедуры и пр. Кроме того, даже неврологов некоторые характеристики КлГБ могут привести в заблуждение. Например, признаки мигрени (фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота) и семейный анамнез мигрени часто встречаются у пациентов с КлГБ [26], что затрудняет постановку диагноза, и около трети пациентов с КлГБ, особенно женщины, долгое время имеют диагноз «мигрень». Среди неверных диагнозов зачастую встречается невралгия тройничного нерва [25]. Кроме того, пациентам выставляются такие диагнозы, как атипичная лицевая боль, гайморит, невралгия лицевого нерва, психоорганический синдром и др.

Малой части пациентов своевременно и точно был поставлен диагноз. При этом верный диагноз чаще всего выставляется в специализированных центрах головной боли.

Принципы лечения

Лечение КлГБ, как и других первичных форм головной боли, состоит из трех этапов: поведенческой терапии, терапии в остром периоде и превентивного лечения, целью которого является подавление атак и сохранение ремиссии в течение ожидаемой длительности кластерного периода [27].

Поведенческая терапия

Высокая интенсивность боли, неэффективность простых анальгетиков, наличие ночных приступов, психомоторное беспокойство во время атаки боли — все эти симптомы, несомненно, вызывают выраженный дистресс у пациентов и, как следствие, тревожные и депрессивные аффективные расстройства. Необходимо информировать

больных о доброкачественной природе заболевания, проанализировать возможные провоцирующие приступ факторы с целью обучения их контролю во время очередного обострения.

Лечение приступа

Ингаляция чистого (100%) кислорода (препарат первой линии выбора) через кислородную маску с уровнем потока не менее 7–12 л показала эффективность купирования атаки КЛГБ. Это безопасный и не имеющий никаких противопоказаний метод. Около 60% пациентов с КЛГБ отмечают, что при этом лечении снижение выраженности болевого синдрома происходит в течение 15–30 минут [28].

Инъекционные суматриптан (Imitrex®, Sumavel™) показывают свою эффективность (препарат первой линии выбора). Препарат вводят подкожно с помощью устройства с автоинжектором в самом начале приступа КЛГБ. Дозировка обычно составляет 4–6 мг, повторная доза может быть дана не ранее чем через час после первой инъекции. Максимальная рекомендуемая суточная доза — 12 мг [29]. Ежедневное использование суматриптана не было тщательно изучено. В неделю разрешено делать не более шести инъекций. В России данные препараты отсутствуют в продаже.

Суматриптан или Золмитриптан в виде назального спрея чуть менее эффективен по сравнению с инъекционной формой, но работает быстрее, чем таблетированные триптаны. Рекомендуемая дозировка: 2–3 впрыскивания в сутки [30].

Среди оральных форм триптанов суматриптан является препаратом второй линии выбора. Эффект его наступает значительно медленнее, чем при использовании инъекционной формы [31].

Амигренин (суматриптан) имеет показания для использования при мигрени [32]. Учитывая сходство патогенетических механизмов в виде активации тригемино-вазкулярной системы, он широко используется в России также для купирования атак КЛГБ. Препарат воздействует на 5-HT_{1B}-рецепторы, локализованные в стенке сосуда, сужая расширенные во время приступа боли сосуды, и уменьшает нейрогенное воспаление, а также воздействует на 5-HT_{1D}-рецепторы в пресинаптическом оконча-

нии тройничного нерва, блокируя выделение нейропептидов, запускающих приступ боли. Таблетка начинает действовать через 30 минут, суточная доза не должна превышать 300 мг в сутки.

Препараты спорыньи (эрготамины) являются препаратами второй линии выбора. За рубежом используются инъекционные формы для подкожных инъекций, которых нет в РФ. Препараты повышают риск развития стенокардии или инфаркта у пожилых пациентов, противопоказаны при язвенной болезни, периферических сосудистых заболеваниях и гипертонии. Препараты спорыньи могут сочетаться с кислородом и другими препаратами для abortивного лечения, но не с триптанами. Кроме того, часто пациенты отмечают такие побочные эффекты, как тошноту, горечь во рту и повышенную нервность [33].

Назальные аппликации лидокаина (1 мл в концентрации 4–10% на стороне боли) показали эффективность (уровень доказательности В) по крайней мере для трети пациентов [20].

Профилактическая лекарственная терапия

Верапамил ежедневно в дозе 240–960 мг был использован в качестве препарата первого выбора (уровень доказательности А) для профилактики эпизодической и хронической КЛГБ [35]. При приеме данного препарата необходим регулярный ЭКГ-мониторинг для контроля изменений сердечной проводимости. Он, как правило, хорошо переносится и может безопасно использоваться в сочетании с другими профилактическими препаратами. Не существует никаких доказательных исследований, предлагающих оптимальные дозы верапамила. Рекомендуется увеличение дозы на 80 мг каждые 14 дней. Полная эффективность верапамила наступает в течение 2–3 недель.

Несмотря на отсутствие рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по использованию кортикостероидов (КС) при КЛГБ, они широко используются в клинической практике для начальной профилактики и быстрого подавления атак, в то время пока профилактические препараты более длительного действия вступают в силу. У некоторых пациентов обрыв атак происходит только на фоне

применения КС, однако оптимальной дозировки КС не существует. Несколько открытых исследований и серии случаев были опубликованы К. Ekblom и J. E. Hardebo [36]. Все открытые исследования подтверждают клинически известную эффективность КС, назначаемых в различных режимах (от 30 до 100 мг преднизолона в сутки или 4–8 мг дексаметазона в сутки ежедневно короткими курсами по 5–14 дней).

Литий (карбонат лития) был изучен как препарат для профилактического лечения КЛГБ в суточной дозе от 600 до 1500 мг (уровень доказательности В) более чем в 20 открытых исследованиях, описанных К. Ekblom [37]. Улучшение при хронической КЛГБ, как было описано, составило 78% (63% при эпизодической КЛГБ). Так как литий в целом имеет узкое терапевтическое окно, он рекомендуется при хронической КЛГБ, только когда другие препараты неэффективны или противопоказаны.

Метисергид (4–8 мг в сутки) (уровень доказательности В) и антисеротонинергический препарат пизотифен (3 мг в сутки) (уровень доказательности С) показали умеренную эффективность при лечении эпизодической КЛГБ [38], однако их применение ограничено побочными эффектами. Данные препараты не продаются на территории Российской Федерации.

Открытые исследования показывают, что для профилактики КЛГБ эффективен топирамат (уровень доказательности В) [39]. Рекомендуемая доза составляет 100 мг в сутки.

Для ипсилатеральной интраназальной аппликации капсаицина в двух открытых и одном двойном слепом плацебо-контролируемом [40] исследованиях была показана эффективность примерно для двух третей пациентов после повторных аппликаций.

Пока не существует универсального препарата, который сочетал бы комбинацию различных профилактических средств для лечения КЛГБ, поэтому важно понимать, что некоторые пациенты отвечают на лечение комбинацией двух препаратов лучше, чем при применении высоких доз одного препарата [41].

При КЛГБ противопоказано введение сосудорасширяющих средств (никотиновая кислота, аминофиллин), так как они могут провоцировать раз-

витие нового приступа и ухудшать течение настоящего.

Немедикаментозное лечение

Блокада большого затылочного нерва может привести к значительному сокращению длительности кластерного периода примерно у 65% пациентов [42]. Однако есть весомые доказательства того, что даже полная тройничная денервация при хронической КЛГБ неэффективна в предотвращении приступов КЛГБ или появлении вегетативных симптомов [43].

Глубокая стимуляция мозга в задне-нижней области гипоталамуса показала эффективность в большой выборке пациентов с резистентной к терапии КЛГБ [44]. Разработаны рекомендации к выбору пациентов для этой процедуры [45].

Стимуляция большого затылочного нерва также описана как вид лечения ПГБ [46]. Она обладает преимуществом по сравнению со стимуляцией гипоталамуса ввиду меньшей инвазивности. Долгосрочная эффективность на данный момент остается неизвестной.

Прогноз

G. C. Manzoni и соавт. обнаружили, что эпизодическая КЛГБ трансформировалась в хроническую КЛГБ приблизительно у 10% пациентов, тогда как хроническая КЛГБ трансформировалась в эпизодическую у трети пациентов [47]. Кроме того, от значительной части пациентов с КЛГБ можно ожидать развития более длительных периодов ремиссии с увеличением возраста [48].

Выраженность симптомов часто снижается, или они исчезают после 70-летнего возраста. Факторы, predisposing к хронизации процесса, не известны, поэтому ПГБ имеет довольно непредсказуемое течение. Описана полная ремиссия болезни. Характерно уменьшение выраженности и частоты возникновения приступов с возрастом.

Список литературы

1. Ekblom K. Ergotamine tartrate orally in Horton's 'histaminic cephalalgia' (also called Harris's ciliary neuralgia). *Acta Psychiatr. Scand.* 1947; 46: 106.
2. Russell M. B. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet. Neurol.* 2004; 3: 279–83.
3. Klapper J. A., Klapper A., Voss T. The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey. *Headache.* 2000; 40: 730–35.

4. Garrido C., Tuna A., Ramos S., Temudo T. Cluster headache in a 3 year old child. *Rev. Neurol.* 2001; 33: 732–35.
5. Kudrow L. Cluster headache: mechanisms and management. Oxford: Oxford University Press., 1980.
6. Levi R., Edman G.V., Ekblom K. Episodic cluster headache: high tobacco and alcohol consumption in males. *Headache* 1992; 32: 184–187. 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3204184.x
7. Anna Ferrari Email author, Maurizio Zappaterra, Federica Righi, Michela Ciccarese, Ilaria Tirafem, Luigi Alberto Pini, Simona Guerzoni and Maria Michela Cainazzo: Impact of continuing or quitting smoking on episodic cluster headache: a pilot survey. *The Journal of Headache and Pain* 2013–14: 48.
8. Black D.F., Swanson J.W., Stang P.E.: Decreasing incidence of cluster headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Headache* 2005, 45: 220–223. 10.1111/j.1526-4610.2005.05048.x
9. May A., Buchel C., Turner R., Goadsby P. J. MRangiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2001; 21: 1171–76.
10. Филатова Е. Г. Тригеминальные автономные (вегетативные) цефалгии. В кн: Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. В. А. Голубева. М., 2010. С. 455–71.
11. Chazot G., Claustat B., Brun J., Jordan D., Sasolows G., Schoff B. A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia.* 1984; 4: 213–20.
12. May A., Bahra A., Buchel C., Frackowiak R. S. J., Goadsby P. J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998; 351: 275–78.
13. May A., Bahra A., Buchel C., et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998; 352: 275–78.
14. Ekblom K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta. Neurol. Scand.* 1970; 46 (Suppl. 41): 1–48.
15. Leone M., Lucini V., Damico D., et al. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia.* 1998; 18: 664–67.
16. Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 1996; 16: 494–96.
17. Bahra A., May A., Goadsby P. J. (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58: 354–61.
18. Kudrow L. (1987) The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia* 7 (Suppl 6): 76–8.
19. Goadsby P. J., Lipton R. B. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain.* 1997; 120: 193–209.
20. Klapper J. A., Klapper A., Voss T. The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey. *Headache* 2000, 40 (9): 730–5. 10.1046/j.1526-4610.2000.00127.x
21. Фокин И. В., Вейн А. М., Колосова О. А., Осипова В. В. Клинико-психологическая характеристика и терапия больных кластерной (пучковой) головной болью. *Журн. неврологии и психиатрии.* 2001; 10: 19–21.
22. C Gonzalez, S Benitez: Determination of anxiety, mood disorders and disability in cluster and migraine headache. *The Journal of Headache and Pain* 201314 (Suppl 1): P103
23. Bahra A., May A., Goadsby P. J. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology.* 2002; 58: 354–61.
24. Van Vliet J. A. et al (2003) Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (8): 1123–1125.
25. Bahra A., Goadsby P. J. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004, 109 (3): 175–179. 10.1046/j.1600-0404.2003.00237.x
26. Sanchez Del Rio M et al (2014) Errors in recognition and management are still frequent in patients with cluster headache. *Eur Neurol* 72 (3–4): 209–212.
27. Leone M. Chronic cluster headache: new and emerging treatment options. *Current. Pain and Headache Reports.* 2004; 8: 347–52.
28. Ekblom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia.* 1995; 15: 33–6.
29. Tfelt-Hansen P (1998) Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 18 (8): 532–538
30. Tfelt-Hansen P (2000) Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 20 (2): 137.
31. Monstad I., Krabbe A., Micieli G., Prusinski A., Cole J., Pilgrim A., Shevlin P. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache.* 1995; 35: 607–13.
32. Справочник Видаль 2019. Лекарственные препараты России. Издательство: Видаль Рус, 2019 г. 1200 с.
33. Lipton R. B. (1997) Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache* 37 (Suppl 1): S33–S41.
34. Markley H. G. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Current. Pain and Headache Reports.* 2003; 7: 139–43.
35. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J. Neurol.* 2003; 250: 1273–78.
36. Ekblom K., Hardebo J. E. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs.* 2002; 62: 61–9.
37. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache.* 1981; 21: 132–39.
38. Ekblom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurologica Scandinavica* 1969; 45: 601–10.
39. Leone M., Dodick D., Rigamonti A., D'Amico D., Grazi L., Mea E., Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia.* 2003; 23: 1001–2.
40. Marks D. R., Rapoport A., Padla D., Weeks R., Rosum R., Sheffell F., Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia.* 1993; 13: 114–16.
41. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2005; 366: 843–55.
42. Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose C., ed. *Migraine.* Basel: Karger, 1985. 169–73.
43. Matharu M. S., Goadsby P. J. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain.* 2002; 125: 976–84.
44. May A., Leone M., Boecker H., Sprenger T., Juergens T., Bussone G., Tolle T. R. Hypothalamic deep brain stimulation in PET. *J. Neuroscience.* 2006; 26: 3589–93.
45. Leone M., May A., Franzini A., Broggi G., Dodick D., Rapoport A., Goadsby P. J., Schoenen J., Bonavita V., Bussone G. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia.* 2004; 24: 934–37.
46. Busch V., Jakob W., Juergens T., Schulte-Mattler W., Kaube H., May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia.* 2007; 27: 1206–14.
47. Manzoni G. C., Micieli G., Granella F., Tassorelli C., Zanferrari C., Cavallini A. Cluster headache — course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia.* 1991; 11: 169–74.
48. Igarashi H., Sakai F. Natural history of cluster headache. *Cephalalgia.* 1996; 16: 390–91.



А. Е. Барулин

Когнитивные расстройства у пациентов с рассеянным склерозом

А. Е. Барулин, д.м.н., проф., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии

О. В. Курушина, д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии

Р. С. Рохас, аспирант кафедры неврологии



О. В. Курушина

Факультет усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Cognitive disorders in patients with multiple sclerosis

A. E. Barulin, O. V. Kurushina, R. S. Rojas

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Выбранная тема определяется актуальностью и осознанием важности ранней диагностики различных когнитивных и эмоциональных нарушений у больных рассеянным склерозом, что позволяет проводить соответствующее лечение и улучшать прогноз заболевания. В статье представлен обзор патогенеза и новых теорий происхождения когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. Авторы рассматривают комплексные подходы к лечению, учитывающие не только терапию рассеянного склероза, но и привлечение семьи, общества и системы здравоохранения.

Ключевые слова: **деменция, ранняя диагностика, когнитивные нарушения, рассеянный склероз.**

Summary

The subject of the article is defined by the relevance and recognition of the importance of early diagnosis of different cognitive and emotional disturbances in patients with multiple sclerosis. This allows appropriate treatment and improve the prognosis of the disease. The article presents a review of the pathogenesis and new theories about cognitive impairment in patients with different forms of multiple sclerosis. The author proposes a holistic treatment where treatment integral includes not only of multiple sclerosis, but also an approach that includes treatment of all pathologies present in the patient, the family, society and the health system.

Key words: **dementia, early diagnosis, cognitive disturbances, multiple sclerosis.**

Восстановительное лечение когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом — проблема, которая становится все более актуальной в наши дни в связи с резким ростом распространенности этого заболевания. Рассеянный склероз — это катастрофа, которая полностью меняет жизнь не только пациента, но и его семьи, а временами и всего рабочего коллектива. И традиционно при оценке тяжести состояния и возникшего дефицита принято учитывать в основном двигательные нарушения как причину нарушения трудоспособности и самообслуживания. Но практика демонстрирует, что возникающие когнитивные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения оказывают ничуть не меньшее, а иногда и более значительное влияние на бытовую, трудовую и социальную адаптацию [3]. Кроме того, когнитивный дефицит затрагивает и мотивационную сферу, тем самым усложняя и замедляя терапевтический процесс.

Нарушения высших нервных функций, которые возникают при рассеянном склерозе, отличаются разнообразием проявлений и степенью выраженности. Если говорить о всех проявлениях когнитивной дисфункции, то она встречается у 50–80% пациентов, заболевших рассеянным склерозом [3, 7]. Распространенность деменции, то есть выраженного нарушения, по данным различных авторов, наблюдается при длительном течении заболевания и колеблется от 5 до 20% [7]. Несмотря на то что механизм развития когнитивных нарушений при демиелинизирующем заболевании разнообразен и подвержен влиянию многих причин, клиническая практика демонстрирует нарастание дефекта с течением времени. Причиной этого являются многофакторность и разнообразие патогенетических механизмов возникающего когнитивного снижения.

Патогенез когнитивных нарушений

Ведущим механизмом развития нарушений когнитивных функций при рассеянном склерозе принято считать органическое поражение белого вещества головного мозга и разобщение корково-подкорковых связей [1, 9]. Наличие анатомических изменений после установленного диагноза рассеянного склероза не вызывает сомнений, а современный арсенал клинко-психологических методов позволяет в условиях неврологического отделения зафиксировать уровень когнитивных нарушений. Сложности начинаются при попытке подтвердить причинно-следственную связь между этими событиями.

Согласно последним исследованиям лишь в сравнительно небольшом числе случаев развитие деменции при рассеянном склерозе можно связать с поражением определенных участков центральной нервной системы [9, 11].

В этом случае когнитивный дефицит развивается остро или подостро, в последующем не происходит прогрессирования, а, напротив, наблюдается частичное или полное восстановление. Но такое течение когнитивных расстройств встречается нечасто. Это и стало одним из аргументов пересмотра целесообразности применения концепции стратегических зон мозга. Наиболее часто в качестве стратегических когнитивных указывают зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего хвостатое ядро, в меньшей степени — бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина). Но концепция статичного закрепления функции за определенными зонами коры современными нейробиологами отвергнута, и на смену ей пришло учение о функциональной многозначности мозга. Согласно новым взглядам, в центральной нервной системе существуют две формы структуры и деятельности: инвариантные, генетически детерминированные и подвижные, вероятностно-детерминированные. Проявляются эти свойства центральной нервной системы на всех уровнях: поведенческом, нейронном, синаптическом и нейрохимическом. Результатом перечисленных уникальных способностей мозга являются возможности восстановления утраченных функций (в том числе и когнитивных) за счет иных, не подверженных патологическому процессу, участков [2, 10].

Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что органические изменения, как правило, являются результатом длительно протекающего аутоиммунного процесса, сопровождающегося демиелинизацией белого вещества, которое само по себе является фактором риска развития деменции [5]. Утрата миелина с образованием типичных склерозированных бляшек приводит к разобщению корково-подкорковых связей, уменьшению энергетических запасов мозга, что отрицательно сказывается на высших нервных функциях.

Классификация когнитивных нарушений

В связи со сложностью патогенетической классификации для выделения различных вариантов когнитивного дефицита при рассеянном склерозе используют степень его выраженности и распространенности. Так, наиболее часто выделяют три варианта когнитивных нарушений.

1. Монофункциональные или фокальные нарушения. Они затрагивают одну сферу высшей нервной деятельности, такую как речь (афазия), память (амнезия), нарушения восприятия (агнозии). Их, как правило, связывают с очаговыми повреждениями тех или иных зон мозга.
2. Умеренное когнитивное расстройство. Данный вид нарушений диагностируется при многофункциональном когнитивном снижении, не приводящим к деменции, но являющимся клинически значимым для пациента.
3. Деменция. Выраженные множественные нарушения когнитивных функций, которые приводят к дезадаптации пациента.

И если монофункциональные расстройства и деменция фиксируются в большинстве случаев, то умеренные когнитивные нарушения зачастую ускользают от внимания лечащего врача и остаются без должной терапии. Это приводит к постепенному нарастанию дефицита, замедляет реабилитационный процесс и усиливает дезадаптацию пациента.

Факторы риска развития когнитивных нарушений

Риск развития деменции, по данным различных авторов, не зависит ни от характера, ни от вида течения рассеянного склероза, ни от зоны поражения. Напротив, наибольшее влияние на развитие когнитивных нарушений оказывают преморбидные особенности пациента.

Возраст. Одним из самых достоверных факторов риска является возраст пациента. Согласно мета-анализу, проведенному по результатам исследований с 1950 по 2009 год, у пациентов с возрастом при заболеваниях уве-

личивается риск развития деменции [4, 10]. Безусловно, ведущим механизмом развития дефицита в данном случае является возрастное истощение так называемого церебрального резерва. Компенсаторные способности мозга базируются на уникальной способности формирования новых нейрональных связей на базе неактивных нейронов. Но естественной характеристикой старения головного мозга является апоптоз неактивных нейронов, что и приводит к уменьшению способностей к компенсации возникшего дефицита.

Низкий уровень образования и когнитивные расстройства. Предшествующий невысокий уровень интеллекта, врожденный или приобретенный, также обсуждается в качестве достоверного фактора риска когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. С одной стороны, он не обеспечивает достаточный интеллектуальный резерв, позволяющий компенсировать возникший дефицит. С другой стороны, этот фактор также является ведущим среди преморбидных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях.

Сопутствующие заболевания. Роль сопутствующих заболеваний в развитии нарушений когнитивных функций неоднозначна. Наиболее часто в литературе встречаются указания на роль сахарного диабета, повторных черепно-мозговых травм и кардиоваскулярной патологии, приводящей к гипоксии (инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, гипотензия) в качестве факторов риска когнитивных нарушений у пациентов, страдающих рассеянным склерозом. Эти же заболевания встречаются в перечне дополнительных факторов риска возникновения болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся деменцией.

Разделить и разграничить взаимосвязанные, а порой и взаимозависимые процессы не всегда возможно. Таким образом, когнитивные расстройства, возникающие при рассеянном склерозе, нельзя считать результатом только воспалительных нарушений, они развиваются под воздействием многих патологических процессов в ЦНС.

Значение когнитивных нарушений при рассеянном склерозе

Клиническая значимость возникающих когнитивных расстройств прежде всего заключается в ухудшении прогноза у пациентов при рассеянном склерозе. Для пациентов с деменцией характерна более высокая смертность. Наличие даже легких когнитивных нарушений у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы считается большинством авторов прогностически неблагоприятным [3, 5, 7].

Негативное влияние когнитивных нарушений связано с целым рядом факторов. Во-первых, менее благоприятный прогноз во многом обусловлен преморбидными особенностями пациентов, перечисленных в факторах риска, на базе которых и формируется выраженный дефект высшей нервной деятельности. С другой стороны, сам по себе развивающийся когнитивный дефицит нельзя сводить только к нарушениям памяти или внимания [6]. Ведущим звеном когнитивного дефицита как на стадии умеренного когнитивного расстройства, так и на стадии деменции чаще всего являются нарушения регуляторных функций, связанных с дисфункцией лобных долей. Поражение так называемых управляющих функций приводит к множественным нарушениям мотивации, поведения и настроения. К управляющим функциям относят формирование мотивации, выбор новой цели, контроль деятельности и другие центральные механизмы поддержания сознательного поведения. Именно их дисфункция, отражающая поражение фронтостриарных, фронтолимбических и таламокортикальных кругов, наилучшим образом коррелирует с нарушенным состоянием повседневной активности и качества жизни пациентов.

Так, нарушение мотивационной активности ведет к формированию безразличия, апатии, абулии, которые затрудняют и значительно замедляют процесс терапии. Такие пациенты характеризуются утратой прежних интересов, пессимистичной позицией, отсутствием веры в успех проводимого лечения, что приводит к активному или пассивному сопротивлению терапев-

тическим мероприятиям. При изучении приверженности лечению данной группы пациентов была выявлена обратная корреляция между степенью депрессивных проявлений, наличием апатии и выполнением врачебных рекомендаций [8]. А нарушение комплаентности пациентов, снижение их приверженности лечению является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения обострения рассеянного склероза и последующей социальной дезадаптации и инвалидизации.

Изолированное или сочетанное поражение дорсолатеральной префронтальной коры ведет к трудностям при переключении деятельности, выборе новой цели, брадифрении, инертности пациентов. При этом поражение управляющих зон может и не сопровождаться выраженным когнитивным дефицитом. Но наличие рассогласованности корково-подкорковых структур, определенная нейротрансмиттерная дефицитарность (дофаминергическая, холинергическая) приводят к тому, что когнитивные нарушения любой степени выраженности являются неблагоприятными прогностическими факторами, предвещающими плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса, низкой комплаентностью данной категории пациентов.

Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

Авторами было проведено обследование 40 пациентов с рассеянным склерозом, находившихся на наблюдении в Центре аутоиммунных заболеваний г. Волгограда.

Были проанализированы жалобы пациентов. Наиболее часто у обследованных больных встречались жалобы на:

- снижение памяти;
- ухудшение умственной работоспособности;
- трудности концентрации внимания или сосредоточенности;
- повышенную утомляемость при умственной работе;
- трудности подбора слова в разговоре или при выражении мыслей;

- трудности в профессиональной деятельности, в социуме и при взаимодействии с другими людьми, в быту и при самообслуживании.

Наибольшее значение имели активные жалобы пациента, которые они высказывали самостоятельно, без наводящего вопроса. Известно, что многие здоровые люди недовольны своей памятью и другими когнитивными способностями, поэтому в ответ на вопрос врача даже абсолютно сохранные в когнитивном отношении пациенты жалуются на плохую память. Ввиду таких особенностей спонтанные жалобы очень важны. Более того, у всех пациентов уточняли, всегда ли они имели плохую память или же только в последнее время отмечают ее значительное ухудшение.

Отсутствие жалоб когнитивного характера еще не означает отсутствия объективных когнитивных нарушений. Известно, что в большинстве случаев нарастающие когнитивные расстройства сопровождаются снижением критики, особенно на стадии деменции. Поэтому самооценку пациента всегда необходимо сопоставлять с объективной информацией.

Объективизация когнитивных нарушений проводилась с помощью Mini-Cog-теста, батареи лобных тестов и MoCA-теста. Нарушения памяти и внимания у пациентов с различными формами течения рассеянного склероза продемонстрированы в табл. 1.

Обращает внимание значительная распространенность нарушений памяти и внимания во всех группах пациентов. Но нарушения внимания встречались в подавляющем большинстве случаев и преобладали над нарушениями памяти.

Для оценки функции праксиса пациента просили выполнить то или иное действие (например: покажите, как расчесываются; как режут бумагу ножницами и т.д.). Конструктивный праксис оценивался в пробах на рисование: пациента просили нарисовать самостоятельно или перерисовать трехмерное изображение (например кубик), часы со стрелками и др. (табл. 2).

Таким образом, нарушения праксиса, которые часто остаются незамеченными при рутинном обследовании

Таблица 1
Распространенность нарушений памяти и внимания у пациентов с рассеянным склерозом

Вариант течения рассеянного склероза	Пациенты с РС		Нарушения памяти		Нарушения внимания	
	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент
Ремиттирующий	29	72,50	14	48,3	20	68,9
Первично прогрессирующий	2	5,00	1	50,0	2	100
Вторично прогрессирующий	7	17,50	5	71,4	7	100
Прогрессирующий с обострениями	2	5,00	2	100	2	100

Таблица 2
Нарушения праксиса у пациентов с рассеянным склерозом

Вариант течения рассеянного склероза	Нарушения праксиса			
	Пациенты	Процент	Пациенты	Процент
Ремиттирующий	29	72,5	2	6,9
Первично прогрессирующий	2	5,0	2	100
Вторично прогрессирующий	7	17,5	1	14,3
Прогрессирующий с обострениями	2	5,0	1	50

пациентов с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы, являются распространенными и обеспечивают значительное снижение качества жизни этих пациентов.

Лечение когнитивных нарушений

При формировании плана лечения когнитивных нарушений необходимо учитывать то, что они являются проявлением разнообразных патологических процессов, поэтому нецелесообразно возлагать надежду лишь на одну фармакологическую группу или препарат. Чрезвычайно важно обозначить задачи проводимого лечения для того, чтобы выработать терапевтическую стратегию, оптимально отвечающую потребностям пациента. В большинстве случаев когнитивных нарушений речь идет не о полном восстановлении когнитивной функции, а о компенсации имеющегося дефицита, адаптации к новым условиям и предупреждению прогрессирования деменции.

Патогенетическое лечение когнитивных расстройств также является многоплановым процессом. Оно должно включать в себя как терапию аутоиммунных расстройств, так и коррекцию нейротрансмиттерной дефицитарности. Так как при когнитивных нарушениях любого генеза имеет место дисфункция дофаминергической, глутаматергической и ацетилхоли-

нергической систем, то терапия этих нарушений также должна быть направлена на нормализацию обмена этих нейротрансмиттеров [4].

Селективные ингибиторы антихолинэстеразы представляют собой ключевую группу препаратов для коррекции когнитивных нарушений различной этиологии. Одним из наиболее изученных препаратов в этой группе является донепезил (Алзепил). Особенностью действия этого препарата является преимущественное ингибирование активности антихолинэстеразы и отсутствие влияния на пре- и постсинаптические звенья холинергической медиации. Это обуславливает лучшую переносимость терапии, меньшее количество побочных эффектов, что особенно важно для описываемой категории пациентов. Применение Алзепила при лечении пациентов с рассеянным склерозом позволяет сфокусироваться именно на коррекции когнитивной дисфункции, так как у них, как правило, отсутствуют расстройства психотического и поведенческого спектра в отличие от пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем в целом и характерны в той или иной степени для всех препаратов, влияющих на обмен ацетилхолина.

Препарат обладает высокой биодоступностью, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, при этом он имеет длительный период полувыведения — около 70 часов, что позволяет применять его однократно, что повышает комплаентность пациентов. В начале терапии доза донепезила (Алзепила) составляет 5 мг, но в дальнейшем может быть повышена до 10 мг.

В итоге донепезил (Алзепил) сегодня можно рассматривать в качестве возможного препарата выбора при доминировании в клинической картине когнитивной дисфункции.

В лечении когнитивных расстройств у пациентов с рассеянным склерозом может применяться неконкурентный антагонист глутаматных NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторов мемантин. Предполагают, что он оказывает нейропротективное действие в отношении эксайтотоксичности в коре больших полушарий и гиппокампе, обусловленное избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель. Механизм его действия связан с модулированием глутаматергической передачи, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. Мемантин можно рассматривать как препарат первого выбора при умеренной деменции в качестве монотерапии или сочетать с ингибиторами антихолинэстеразы. Потенциально

нейропротективное действие мемантина основано на том, что он способен защищать клетки от токсического эффекта возбуждающих аминокислот и тормозить образование нейрофибрилярных клубочков. Мемантин снижает эффект гиперактивированности глутаминергической системы, что обеспечивает прохождение нормальных сигналов между нейронами и в то же время предотвращает эксайтотоксичные эффекты чрезмерного выделения глутамата.

Мемантин характеризуется хорошей переносимостью при сравнимой с плацебо выраженности побочных эффектов, причем как у пожилых, так и у более молодых пациентов. Тем самым определяются возможности препарата как средства эффективной и мягкой терапии для больных с когнитивными нарушениями при рассеянном склерозе.

В качестве эффективного средства коррекции нейротрансмиссивного обмена можно использовать холина альфосцерат, который является предшественником ацетилхолина. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является субстратом для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, включая необходимые компоненты клеточных мембран (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин), а также донатором метильных групп, необходимых для процессов метилирования ДНК и ресинтеза метионина. Глицерофосфат — предшественник фосфатидилхолина, одного из главных фосфолипидов клеточных мембран, при повреждении которых в результате ишемических процессов в головном мозге образуются высокотоксичные свободные радикалы. Механизм действия препарата при когнитивных нарушениях основан на усилении выделения ацетилхолина в гиппокампе, тем самым увеличивая потенциальные возможности памяти и внимания. Надо отметить, что важной особенностью холина альфосцерата является уменьшение выраженности некоторых поведенческих симптомов, прежде всего апатии, одновременно с низким риском психомоторного возбуждения по влиянию препарата. В то же время

преимуществом холина альфосцерата являются его безопасность и хорошая переносимость, в том числе больными с брадикардией, бронхиальной астмой и другими сопутствующими соматическими заболеваниями.

Улучшение настроения пациентов и устранение эмоциональной лабильности наряду с нормализацией соматического состояния под влиянием холина альфосцерата у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза приводят к повышению качества жизни в целом.

Холина альфосцерат у пациентов с когнитивными нарушениями при рассеянном склерозе может использоваться как в монотерапии, так и дополнять терапию ингибиторами холинэстеразы и мемантином.

Необходимо отметить, что вне зависимости от избранной фармакологической группы, лечение когнитивных нарушений должно быть длительным и комплексным. План лечения должен быть долговременным, рассчитанным на шесть и более месяцев терапии. Поэтому необходимо заранее планировать условия наблюдения и поддержания лечения больных как в стационарных, так и амбулаторных и санаторных условиях. Неоценимую помощь при этом могут оказать родственники пациента, которых необходимо информировать о плане лечения, возможных сложностях и задачах терапии [2].

Участие семьи и близких пациента также является неотъемлемым условием проведения немедикаментозной коррекции когнитивных нарушений. Несмотря на то что нет достоверных свидетельств эффективности специальных упражнений по развитию памяти, внимания и других отдельных когнитивных функций, в целом поддержание должного уровня мышления и настроения пациента служит залогом успеха всей реабилитационной программы. Факторами антириска развития когнитивных нарушений и одновременно мощными механизмами стимуляции выздоровления являются высокий уровень физической, социальной и интеллектуальной активности.

Заключение

Таким образом, когнитивные расстройства при рассеянном склерозе составляют важную часть клинической картины, которая оказывает значительное влияние не только на качество жизни этих пациентов, но и на их приверженность проводимому лечению, что влияет на его эффективность и прогнозы. В то же время эта группа симптомов часто остается недооцененной в реальной клинической практике, так как внимание лечащих докторов фокусируется на двигательных и координаторных расстройствах.

Список литературы

- Захаров В. В., Вахнина Н. В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений // РМЖ, 2013, № 10, с. 518–523.
- Курушина О. В., Барулин А. Е., Коновалова О. В. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 9–2. С. 50–54.
- Алексеева Т. Г., Ениколопова Е. В., Садалская Е. В. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии. — 2002. — Спецвыпуск. — С. 20–22.
- Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009.
- Лебеико Т. Я. Клинико-психологическая характеристика больных рассеянным склерозом: Дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Т. Я. Лебеико. — Гродно, 2007. 123 л.
- Friedova L, Rusz J, Motyl J et al. Slowed articulation rate is associated with information processing speed decline in multiple sclerosis: A pilot study. J Clin Neurosci. 2019 May 6. pii: S0967-5868 (19) 30528-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.04.018.
- Mayo CD, Miksche K, Attwell-Pope K, Gawryluk JR. The relationship between physical activity and symptoms of fatigue, mood, and perceived cognitive impairment in adults with multiple sclerosis. // J Clin Exp Neuropsychol. 2019 May 16: 1–8. DOI: 10.1080/13803395.2019.1614535.0.
- Noy S. et al. A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. // Compr. Psychiatry. — 1995. — Vol. 36. — № 5. — P. 390–395.
- O'Brien JT. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. VASCOG, San Antonio, 2007; p. 31.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology. — 1993. — Vol. 43, N2. — p. 250–260.
- Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL et al. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. Neurology 2004; 62: 1148–55.



Послеоперационная когнитивная дисфункция: механизмы развития и клиническая характеристика

К. Б. Манышева, ассистент^{1,3}
 М. А. Ахмедов, зав. отделением²
 А. А. Рахманова, студентка¹
 С. М. Хуталиева, студентка¹

¹Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала

²Отделение анестезиологии ГБУ РД «Республиканская клиническая больница», г. Махачкала

³Дагестанская ассоциация (союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

Postoperative cognitive dysfunction: progress mechanisms and clinical characteristics

K. B. Manyшева, M. A. Akhmedov, A. A. Rakhmanova, S. M. Khutalieva

Dagestan State Medical University, Republican Clinical Hospital, Dagestan Association (Union) of Neurologists, Neurosurgeons and Rehabilitation Specialists; Makhachkala, Russia

Резюме

Статья посвящена изучению послеоперационной когнитивной дисфункции — часто встречающегося в послеоперационном периоде синдрома, который не зависит от объема оперативного вмешательства. На основе анализа результатов современных исследований авторы приводят наиболее вероятные этиологические причины возникновения синдрома, сгруппированные в зависимости от разных категорий факторов риска. Алгоритм развития когнитивного снижения включает появление системного воспаления, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера на фоне эндотелиальной дисфункции, миграцию воспалительных агентов в центральную нервную систему и формирование оксидантного стресса. Клинические проявления когнитивного дефицита в исходе операций, проведенных под общей анестезией, авторы иллюстрируют собственными наблюдениями за пациентами нейрохирургического профиля со спинальной патологией, оперированными с применением пропофола, сопоставляя результаты нейропсихологического тестирования с оценкой уровня тревоги у них. В заключение авторы намечают стратегию профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции и рекомендуют проведение нейропсихологической реабилитации как мало-важной составляющей послеоперационного восстановления всем пациентам с диагностированным когнитивным дефицитом, возникшим после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, нейровоспаление, оксидантный стресс, нейропсихологическое тестирование, спинальная нейрохирургия, наркоз, пропофол.

Summary

The article is devoted to the study of postoperative cognitive dysfunction — a syndrome that is often found in the postoperative period and does not depend on the volume of surgeon. Based on the analysis of the results of modern studies, the authors cite the most likely etiological causes of the syndrome, grouped according to different categories of risk factors. The pathogenetic algorithm for cognitive dysfunction includes the appearance of systemic inflammation, improving blood-brain barrier permeability with the endothelial dysfunction, the migration of inflammatory agents into the central nervous system, and the formation of oxidative stress. The clinical manifestations of cognitive deficit in the outcome of surgeon performed under general anesthesia, the authors illustrate with their own observations of patients with a neurosurgical profile with spinal pathology operated on with the use of propofol anesthesia, comparing the results of neuropsychological testing with an assessment of the level of anxiety. In conclusion, the authors outline a strategy for the prevention of postoperative cognitive dysfunction and recommend conducting neuropsychological rehabilitation as an important component of postoperative recovery for all patients with a diagnosed cognitive deficit that occurred after surgery.

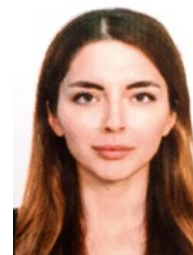
Key words: postoperative cognitive dysfunction, neuroinflammation, oxidative stress, neuropsychological testing, spinal neurosurgery, general anesthesia, propofol.



К. Б. Манышева



М. А. Ахмедов



А. А. Рахманова



С. М. Хуталиева

Синдром послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) — проблема, с которой часто сталкиваются врачи разных специальностей: хирурги, анестезиологи, реаниматологи, неврологи, психиатры.

Пациенты, у которых развивается синдром ПОКД, демонстрируют пло-

хую концентрацию, невнимательность, трудность планирования и инициирования действий, часто и легко отвлекаются. Все это снижает качество их жизни.

Концепция диагностики ПОКД основывается исключительно на результатах нейропсихологического тестирования, но универсального

алгоритма в методах, используемых для его определения, не разработано. Точная причина когнитивного дефицита после операции с применением общей анестезии остается неизвестной. Наиболее вероятным представляется, что он может быть результатом собственно анестезии, психотравми-

рующей ситуации в виде операции или патологического состояния, к ней приведшего, восприимчивости пациента или комбинации этих факторов.

Выделяют факторы риска ПОКД, связанные с:

- пациентом (пожилой возраст, низкий уровень образования, сопутствующие цереброваскулярные заболевания, депрессия, инсулинорезистентность, генетическая предрасположенность);
- операцией (обширная операция, интраоперационные осложнения, длительность экстракорпорального кровообращения);
- анестезией (длительное воздействие анестетика).

В соответствии с исследованием, проведенным с применением МРТ, предполагается, что при синдроме ПОКД нарушается взаимосвязь отдельных структур мозга, ответственных за процесс концентрации внимания [24].

Максимальный интерес для исследователей синдром ПОКД стал представлять после установления отсутствия взаимосвязи между когнитивным дефицитом, наблюдаемым у пациентов после оперативного вмешательства с применением общей анестезии, и физиологических изменений собственно наркоза, таких как гипоксемия, артериальная гипотензия и гипоперфузия. Снижение оксигенации головного мозга долгое время считалось необходимым условием, которое обуславливает множество патологических церебральных состояний. И вполне вероятно, что дефицит поступления кислорода к нейронам головного мозга приводит к патологическим состояниям церебральной и экстрацеребральной локализации, в том числе и к снижению когнитивных функций, но исследователями показано, что церебральная гипоксемия не является компонентом патогенеза когнитивного дефицита после наркоза у пожилых людей. Подтверждение этому было получено в результате исследования ISPOCD, в котором контролировали периоперационное артериальное давление и оксигенацию ткани мозга, оно продемонстрировало, что ПОКД возникает и в отсутствии периоперационной гипоксемии или гипотензии [1].

Современная теория возникновения синдрома ПОКД в исходе хирургических вмешательств, проведенных под общей анестезией, предполагает развитие воспалительной реакции на анестетик в условиях операции как стрессовой ситуации у восприимчивого пациента.

Исследования, проведенные на животных, подтверждают, что воспаление является одной из составляющих синдрома ПОКД [30]. В послеоперационном периоде происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, и они попадают в системный кровоток, вызывая воспаление в ЦНС. Исследователи полагают, что молекулярные механизмы, активирующие амфотерин и цитокины, инициируют ответ на интраоперационное повреждение ткани, приводя к нейровоспалению и последующему когнитивному снижению [26]. У хирургических пациентов отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов как в ЦНС, так и в периферической крови, степень которого может коррелировать со степенью когнитивного дефицита [8, 16].

Глобальные хирургические манипуляции, например полостные и ортопедические операции, предполагают обширную травматизацию тканей пациента, которая сопровождается кровопотерей. Продукты, образующиеся в результате этих явлений, могут вступать во взаимодействие с иммунной системой, вызывая воспалительную реакцию. Данные доклинических исследований подтверждают гипотезу о роли воспаления в патогенезе ПОКД, отдавая предпочтение интерлейкину-1 β (Ил-1 β).

Не исключено развитие ПОКД как ответной реакции на оперативные вмешательства меньшего объема, которые оказывают влияние на ЦНС посредством системного воспаления, эндотелиальной дисфункции с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейровоспаления, оксидантного стресса.

Системная воспалительная реакция

Воспаление является физиологически обусловленной защитной реакцией организма на травму, но недостаточный контроль его развития и разрешения может способствовать развитию ряда патологических состояний вплоть до нейровоспаления [17, 27, 28].

Существует предположение, что кровь с циркулирующими в ней компонентами представляет собой провоспалительную среду, способную отрицательно влиять на функцию ЦНС, вызывая торможение синаптической пластичности и когнитивную дисфункцию. Некоторое влияние на процесс формирования неврологических осложнений, включая ПОКД, способна оказывать миграция моноцитов в паренхиму головного мозга после хирургического вмешательства [31]. Амфотерин потенциально может способствовать миграции моноцитов в ЦНС с развитием нейровоспаления [13]. Аналогичную роль может играть и микроглия, которая под влиянием фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) продуцирует моноцитарный хемотаксический фактор-1 [9].

Моноциты, нейтрофилы и другие циркулирующие компоненты периферической крови могут нарушать функционирование нейронов, синаптическую пластичность и глиальный гомеостаз [20], вместе с тем принимая участие в высвобождении нейротропных факторов, способствуя послеоперационному восстановлению.

Эндотелиальная дисфункция и повышение проницаемости ГЭБ

Основными компонентами ГЭБ являются эндотелиальные клетки, перicyты и астроциты. При патологических состояниях проницаемость ГЭБ повышается, и в паренхиму мозга попадают различные иммунные клетки и системные маркеры, например белки плазмы, простагландины, цитокины и хемокины [7]. Исследования на животных продемонстрировали наличие связи миграции периферических иммунокомпетентных клеток и проникновения цитокинов через ГЭБ с ПОКД. Так, после ортопедических операций наблюдаемое повышение проницаемости ГЭБ сопровождалось паренхиматозным отложением фибриногена в гиппокампе [29].

Нейровоспаление

Микроглия представляет собой сложную систему клеток с небольшими ядрами и тонкими отростками, которые в условиях нарушения проницаемости ГЭБ и развития воспаления могут дифференцироваться в один из двух активированных фенотипов — M1 и M2. Фе-

нотип М1 является провоспалительным и обладает высокими фагоцитарными свойствами, он секретирует провоспалительные цитокины (включая ИЛ-1 и ФНО- α), активные формы кислорода, глутамат, аденозинтрифосфат, белок — предшественник амилоида и другие патологические белки, хемокины и нейротоксины. Фенотип М2 — противовоспалительный, он участвует в репаративных процессах и ремоделировании тканей, высвобождая нейротрофические и противовоспалительные молекулы [15, 6].

Как правило, послеоперационная нейровоспалительная ответная реакция обладает способностью к самоограничению. Формирование стойкого воспалительного процесса возможно в пожилом возрасте, а также при наличии системного заболевания. В этих условиях микроглия может индуцировать активацию астроцитов, что приводит к гибели нейронов с образованием токсичных продуктов [14]. Послеоперационная активация астроцитов подтверждена в периоперационных моделях нейрокогнитивных расстройств после крупных хирургических вмешательств [32]. Активированные микроглиальные клетки способны ингибировать нейрогенез в гиппокампе, нарушая синаптическую пластичность и усугубляя нейрональную дисфункцию.

Формирование памяти в гиппокампе обеспечивается путем синаптической пластичности в виде долгосрочной потенциации. В гиппокампе имеется большое количество цитокиновых рецепторов, в связи с чем он чрезвычайно восприимчив к повышению уровня ИЛ-1 и ФНО- α при нейровоспалении [22, 25]. Провоспалительные цитокины вызывают сбой в регуляции нейромедиаторной сигнализации в гиппокампе: происходит снижение регуляции метаболитных рецепторов Glu2, вызывающих усиленную сигнализацию AMPA/NMDA, и нарушается процесс долгосрочной потенциации [23]. Амфотерин может потенцировать действие глутамата, взаимодействуя с NMDA-рецепторами, приводя к увеличенному притоку глутамата в нейроны гиппокампа, который в конечном счете приводит к токсичности глутамата [19]. А ФНО- α может усиливать токсичность глутамата через блокирование рецепторов ГАМК-А [21]. Эти эффекты усугубляются опосредованным Т-клетками

высвобождением глутамата из активированной микроглии через отдельный подтип переносчика глутамата [10]. Все это приводит к токсическому повреждению нейронов и, как следствие, развитию когнитивных нарушений.

Оксидантный стресс

Оперативное вмешательство может вызвать оксидантный стресс и истощить антиоксидантную систему организма. Хирургические операции в эксперименте на грызунах способствуют повышению уровня НАДФ-Н в ЦНС, которая в ответ на стресс продуцирует супероксидный радикал [5]. Супероксидный радикал производит другие активные формы кислорода, способные повреждать нервную ткань. Периферический оксидантный стресс может нарушать целостность ГЭБ [4].

Нейроны гиппокампа, участвующие в формировании памяти и ориентации в пространстве, являются метаболически высокоактивными, поэтому они наиболее чувствительны к оксидантному стрессу [18].

Клинические характеристики

Нами проведено исследование с участием 30 человек, из них 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 31 до 66 лет, которым в плановом порядке выполнялись оперативные вмешательства по поводу дорсопатий различной локализации в отделении хирургической вертебрологии.

Для внутривенного наркоза во всех случаях использовался пропофол. Пропофол — производное фенола, используемое для индукции и поддержания наркоза, оказывает тормозящее влияние на ЦНС. Он напрямую активирует рецепторы ГАМК-А, ингибирует NMDA-рецепторы и способствует притоку кальция по медленным кальциевым каналам. В дозах, не вызывающих седации, оказывает анксиолитическое действие. Он также обладает иммуномодулирующей активностью и может уменьшать системный воспалительный ответ. Предположительно оказывает нейропротективное действие.

Всем пациентам дважды — в сутки, предшествующие операции, и на 5-й день послеоперационного периода — выполнялось нейропсихологическое тестирование с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных

функций (МОСА), пяти таблиц Шульте, теста Исаака и теста повторения цифр. Для выявления зависимости частоты и степени выраженности синдрома ПОКД от уровня тревожности всех пациентов тестировали с применением шкалы тревоги Спилберга-Ханина.

В ходе исследования было установлено, что после операции у 26 пациентов когнитивные функции снизились в различной степени от исходных преимущественно за счет показателей шкалы МОСА и общего времени, затраченного на подсчет пяти таблиц Шульте.

В шкале МОСА отрицательная динамика в виде уменьшения суммы баллов на 1–5 единиц отмечалась за счет снижения баллов за задания, определяющие (по убыванию) внимание, речь, зрительно-конструктивные навыки, отсроченное воспроизведение, называние, ориентацию. Задания на абстрактное мышление выполнялись одинаково плохо пациентами как до проведения оперативного вмешательства, так и после него. Запоминание слов в тесте МОСА нарушалось в меньшей степени, что говорит о преимущественной роли нарушения концентрации внимания в проявлениях ПОКД.

При выполнении теста на повторение цифр за 30 с у тех же пациентов результаты после операции ухудшились на 3–8 единиц при тотальном суммировании прямых и обратных баллов, но у четырех исследуемых они превосходили первоначальные результаты. В тесте Исаака при повторном исследовании в ряде случаев наблюдалось незначительное снижение скорости ответа пациентов, общее количество называемых слов как до, так и после операции в каждой из категорий составляло от 7 до 10. При использовании таблиц Шульте все без исключения протестированные пациенты на 5-е сутки продемонстрировали увеличение общего времени, затрачиваемого на поиск последовательностей чисел с максимальным приростом в 43 с на всю серию из пяти таблиц (см. диагр.).

Несмотря на то что у всех пациентов наблюдалась личностная тревога, а 25 пациентов испытывали ситуативную тревогу разной степени, следует отметить, что ее наличие и выраженность не оказывали никакого влияния на уровень когнитивных функций в нашем исследовании. На 5-е сутки

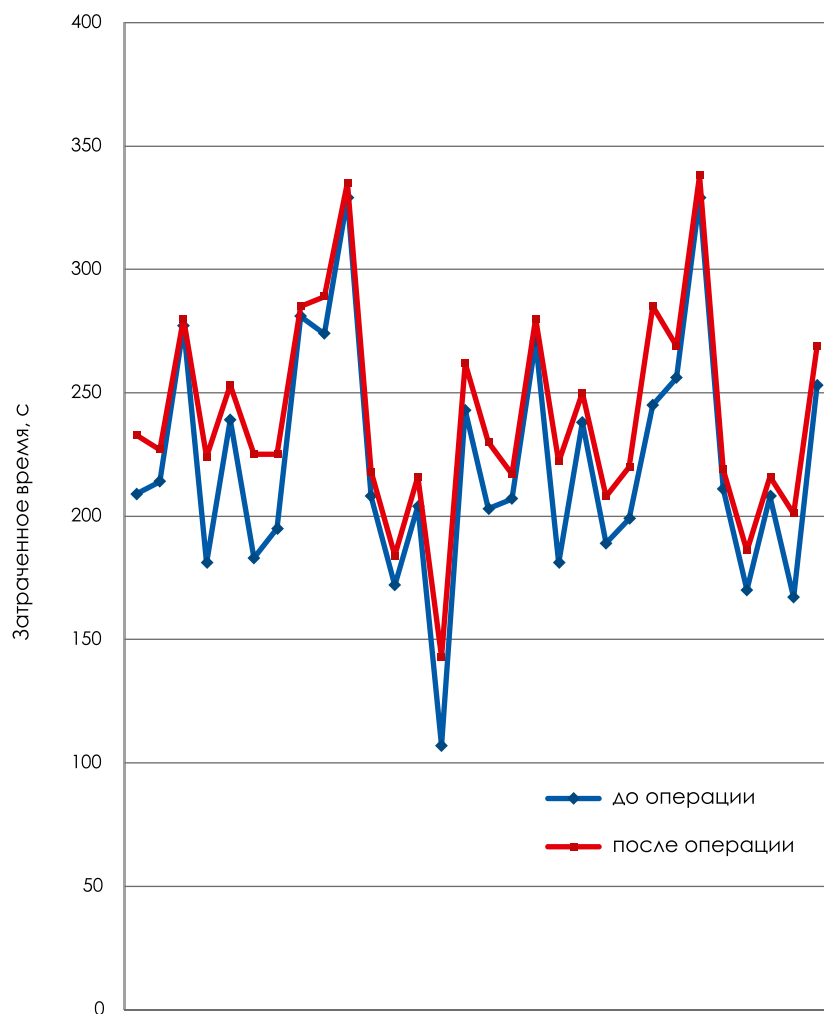


Диаграмма. Динамика изменений суммарного результата исследований с использованием таблиц Шульте.

после успешно проведенной операции уровень ситуативной тревоги изменялся в пределах 1–6 баллов (как в сторону повышения, так и снижения).

Заключение

Синдром ПОКД возникает весьма часто. Парадоксально, но результаты проспективных наблюдений не обнаруживают различий в ПОКД у пациентов отделений хирургии, оперированных под общей и спинальной анестезией [12]. Не отмечается различий в частоте развития ПОКД между общей внутривенной анестезией и ингаляционным наркозом [33]. Однако рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее пропофол и ингаляционный наркоз при эндоскопических операциях, выявило более мягкие ПОКД и более низкий уровень провоспалительных показателей при ингаляционном наркозе [11].

Синдрому ПОКД врачи часто не уделяют достаточного внимания, считая его второстепенной проблемой на фоне основной патологии, хотя жалобы на когнитивные нарушения встречаются почти у каждого перенесшего наркоз пациента. Для объективизации его диагностики необходимо разработать универсальный алгоритм. В случае развития когнитивного дефицита целесообразно включать в план послеоперационного ведения пациентов нейропсихологическую реабилитацию. Изучение этиопатогенеза когнитивного дефицита способствует созданию адекватных мер его профилактики, которые предполагают три направления: противовоспалительное — предупреждение развития воспалительных реакций путем блокирования медиаторов воспаления, антиоксидантное — предотвращение оксидантного стресса как компонента

воспаления, нейропротекторное — предоперационная подготовка с целью повышения устойчивости нейронов и интраоперационная их защита.

Список литературы

1. Новицкая-Усенко А. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога // Медицина неотложных состояний. — 2017. № 4 (86). — С. 9–15.
2. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкин Г. Ю., Кожемякина М. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. Т. 16. № 1. — С. 19–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28
3. Шнайдер Н. А., Салмина А. Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции // Неврологический журнал. — 2007. — Т. 12. № 2. — С. 41–47.
4. Abdul-Muneer P. M., Chandra N., Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury // Molecular Neurobiology. — 2015. Vol. 51 (3). — P. 966–979. DOI: 10.1007/s12035-014-8752-3
5. Chung K., Deisseroth K. CLARITY for mapping the nervous system // Nature Methods. — 2013. Vol. 10 (6). — P. 508–513. DOI: 10.1038/nmeth.2481
6. Colonna M., Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration // Annual Review of Immunology. — 2017. Vol. 35 (1). — P. 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
7. Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease // Annals of Neurology. — 2012. Vol. 72 (5). — P. 648–672. DOI: 10.1002/ana.23648.
8. Degos V., Vacas S., Han Z. et al. Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction // Anesthesiology. — 2013. Vol. 118. — P. 527–536. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182834d94.
9. D'Mello C., Le T., Swain M. G. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor alpha signaling during peripheral organ inflammation // Journal of Neuroscience. — 2009. Vol. 29 (7). — P. 2089–2102. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3567-08.2009.
10. Evonuk K. S., Baker B. J., Doyle R. E. et al. Inhibition of system Xc(–) transporter attenuates autoimmune inflammatory demyelination // Journal of Immunology. — 2015. Vol. 195 (2). — P. 450–463. DOI: 10.4049/jimmunol.1401108.
11. Geng Y.-J., Wu Q.-H., Zhang R.-Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial // Journal of Clinical Anesthesia. — 2017. Vol. 38. — P. 165–171. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007.
12. Hirsch J., Vacas S., Terrando N. et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery // Journal of neuroinflammation. — 2016. Vol. 13 (1). DOI: 10.1186/s12974-016-0681-9.
13. Jack C. R. Jr., Albert M. S., Knopman D. S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. — 2011. Vol. 7 (3). — P. 257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.

14. Liddel S. A., Gutfenplan K. A., Clarke L. E. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia // *Nature*. — 2017. Vol. 541 (7638). — P. 481–487. DOI: 10.1038/nature21029.
15. Martinez F. O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annual Review of Immunology*. — 2009. Vol. 27 (1). P. 451–483. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532.
16. McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia*. — 2011. Vol. 7 (3). — P. 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
17. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation // *Cell*. — 2010. Vol. 140 (6). — P. 871–882. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
18. Netto M. B., de Oliveira Junior A. N., Goldim M. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats // *Brain, Behavior and Immunity*. — 2018. Vol. 73. — P. 661–669. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.07.016.
19. Pedrazzi M., Aversa M., Sparatore B. et al. Potentiation of NMDA receptor-dependent cell responses by extracellular high mobility group box 1 protein // *PLoS ONE*. — 2012. Vol. 7 (8): e44518. DOI: 10.1371/journal.pone.0044518.
20. Perry V. H., Newman T. A., Cunningham C. The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2003. Vol. 4 (2). — P. 103–112. DOI: 10.1038/nrn1032.
21. Pribiag H., Stellwagen D. TNF-alpha down regulates inhibitory neurotransmission through protein phosphatase 1-dependent trafficking of GABA(A) receptors // *Journal of Neuroscience*. — 2013. Vol. 33 (40). — P. 15879–15893. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0530-13.2013.
22. Rachal Pugh C., Fleshner M., Watkins L. R. et al. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1beta // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2001. Vol. 25 (1). — P. 29–41. DOI: 10.1016/S0149-7634(00)00048-8.
23. Riaz K., Galic M. A., Kentner A. C. et al. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation // *Journal of Neuroscience*. — 2015. Vol. 35 (12). — P. 4942–4952. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4485-14.2015.
24. Rosenberg M. D., Finn E. S., Scheinost D. A. A biomarker of sustained attention from whole-brain functional connectivity // *Nature Neuroscience*. — 2016. — Vol. 19 (1). — P. 165–171. DOI: 10.1038/nn.4179.
25. Rothwell N. J., Luheshi G., Toulmond S. Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology // *Pharmacology & Therapeutics*. — 1996. Vol. 69 (2). — P. 85–95. DOI: 10.1016/0163-7258(95)02033-0.
26. Rudolph J. L., Schreiber K. A., Culley D. J. et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2010. Vol. 54 (6). — P. 663–677. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
27. Steinman L. Inflammatory cytokines at the summits of pathological signal cascades in brain diseases // *Science Signaling*. — 2013. Vol. 6 (258). DOI: 10.1126/scisignal.2003898.
28. Mrak R. E., Griffin W. S. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration // *Neurobiology of Aging*. — 2005. Vol. 26 (3). — P. 349–354. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010.
29. Terrando N., Eriksson L. I., Ryu J. K. et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline // *Annals of Neurology*. — 2011. Vol. 70 (6). — P. 986–995. DOI: 10.1002/ana.22664.
30. Terrando N., Monaco C., Ma D. et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. Vol. 107 (47). — P. 20518–20522. DOI: 10.1073/pnas.1014557107.
31. Vacas S., Degos V., Tracey K. J., Maze M. High-mobility group box 1 protein initiates postoperative cognitive decline by engaging bone marrow-derived macrophages // *Anesthesiology*. — 2014. Vol. 120 (5). — P. 1160–1167. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000045.
32. Wan Y., Xu J., Meng F. et al. Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, β -amyloid accumulation, and τ phosphorylation in old mice // *Critical Care Medicine*. — 2010. Vol. 38 (11). — P. 2190–2198. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17bcb.
33. Zhang J., Tan H., Jiang W., Zuo Z. The choice of general anesthetics may not affect neuroinflammation and impairment of learning and memory after surgery in elderly rats // *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. — 2015. Vol. 10 (1). — P. 179–189. DOI: 10.1007/s11481-014-9580-y.

Для цитирования. Манышева К. Б., Ахмедов М. А., Рахманова А. А., Хуталиева С. М. Послеоперационная когнитивная дисфункция: механизмы развития и клиническая характеристика // *Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия»*. — 2019. — Т. 2. — 19 (394). — С. 29–33.



Психическое здоровье детей XXI века

Большая часть населения мира — это дети и подростки моложе 15 лет; около 40% — это молодежь до 25 лет. В соответствии с данными ВОЗ, 10–20% населения этих возрастных категорий страдают от психических расстройств, половина которых начинается в возрасте до 14 лет, а три четверти — до 20 лет.

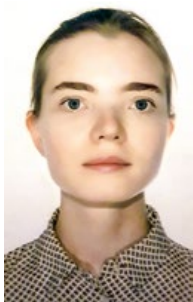
В соответствии с исследованиями ВОЗ, около 10% беременных женщин и 13% женщин, которые только что родили, страдают психическими расстройствами, к которым в первую очередь относится депрессия, что в ряде ситуаций приводит к самоубийству или нарушениям нормального функционирования ребенка. Более миллиона детей умирают каждый год из-за осложнения преждевременных родов, и многие выжившие имеют потери, связанные с физическим, когнитивным, эмоциональным и поведенческим развитием. В возрасте 3–7 лет каждый пятый ребенок может иметь проблемы, связанные с психическим здоровьем, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), оппозиционное поведение, беспокойство, депрессию или страхи. Известно, что 50% психических расстройств возникают до окончания детства, при этом наиболее распространенными являются тревожность (6,9%) и СДВГ (8,2%). 75% психических расстройств возникают до окончания подросткового возраста. В соответствии с данными исследований, 1,3 млн подростков в 2012 году умерли по причинам, связанным в том числе с этими заболеваниями, включая самоубийства и межличностное насилие. У 80% подростков выявлена недостаточная физическая активность, что влияет на развитие нежелательных последствий, включая ненаркотические зависимости (например, интернет-зависимость, пищевые нарушения). Одной из наиболее распространенных причин смертности девочек-подростков являются самоубийства, связанные с нежелательной беременностью,

сексуальным насилием. Поведенческие расстройства имеют тенденции развития в подростковом возрасте и связаны с употреблением наркотиков, преступлениями, антиобщественным поведением, проблемами в семье, межличностными проблемами, плохим состоянием физического здоровья. Отдельно следует отметить, что подростковый возраст является также периодом манифестации таких тяжелых психических заболеваний, как шизофрения и биполярное аффективное расстройство.

Это определяет особую значимость профилактической и реабилитационной деятельности на ранних этапах жизни человека для сохранения его психического здоровья, развития индивидуальных духовных, физических, социальных и экономических возможностей, которые, в свою очередь, являются основной ценностью для любых социально-экономических систем современного общества, его благополучия и процветания.

Теме охраны психического здоровья детей и подростков посвятил свою работу **III конгресс «Психическое здоровье человека XXI века»** (mental-health-congress.ru), который пройдет 26–28 июня 2020 года при поддержке ведущих российских и международных экспертных организаций, объединяющих медицинских и немедицинских специалистов. Это престижное международное мероприятие продолжит традиции II конгресса, прошедшего в 2018 году и ставшего авторитетной международной платформой для обмена лучшим мировым опытом в сфере охраны психического здоровья.





А. С. Беденко

Системное головокружение в практике невролога: редкие причины — сложные решения

А. С. Беденко, врач-невролог дифференциально-диагностического отделения

ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» РАН, г. Санкт-Петербург

Vertigo in neurological practice: rare causes and difficult decisions

A. S. Bedenko

Institute of Human Brain n.a. N. P. Bekhtereva, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Головокружение является мультидисциплинарной проблемой в поле деятельности врачей различных специальностей: неврологов, оториноларингологов, врачей общей практики. Первой клинической задачей является дифференцирование центрального и периферического вестибулярного синдромов, затем необходимо выделить конкретную нозологическую форму, что может оказаться затруднительным при редко встречающихся формах. В таких случаях не удается ограничить терапию применением вестибулярной реабилитации с использованием вертиголитиков. В зависимости от нозологической формы могут потребоваться хирургические методы лечения, прием антиконвульсантов, глюкокортикоидов и цитостатиков.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярные расстройства, нистагм, вестибулярная мигрень.

Summary

The dizziness is a multidiscipline problem in management of neurologists, otorhinolaryngologists, general practitioners. The first clinical goal seems to be the differentiation between central and peripheral vestibular syndrome. After that doctor should search the nosological form. It may become the challenge if the disease is rare. In such cases it is impossible to limit the therapy with vestibular rehabilitation with usement of the vertigolitic drugs. Accordingly to nosological form surgical methods, anticonvulsants, glucocorticoids or cytostatics may be needful.

Key words: dizziness, vestibular disorder, nysthagmus, vestibular migraine.

Головокружение или вертиго является распространенной жалобой среди пациентов прежде всего неврологического профиля. Традиционно его подразделяют на системное и несистемное. Системное головокружение — это ощущение мнимого вращения предметов или собственного тела в любой из плоскостей трехмерного пространства, а также ощущение вращения внутри головы [6], оно является признаком страдания вестибулярного анализатора на различных уровнях.

При выявлении вестибулярного (системного) головокружения одной из первых задач представляется необходимость разграничить центральный (при вовлечении проводящих путей и проекционных зон вестибулярного анализатора) и периферический вестибулярные синдромы [1, 3]. Ниже приведены их основные дифференциально-диагностические критерии.

Однако, выполнив эту задачу, невролог сталкивается с необходимостью дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. Ниже приведен список нозологических форм, манифестирующих вестибулярным головокружением:

- вестибулярный нейронит;
- болезнь Меньера;
- доброкачественное позиционное головокружение (ДППГ);
- вестибулярная мигрень;
- лабиринтит;
- вестибулярная пароксизмия;
- опухоли мосто-мозжечкового угла;
- перилимфатическая фистула;
- арахноидит мосто-мозжечкового угла;
- отосклероз;
- инфаркт лабиринта;
- синдром Когана.

Если доброкачественное позиционное головокружение (ДППГ) и болезнь Меньера широко освещены за счет высокой встречаемости, более редкие причины могут представлять клинко-диагностические трудности как для врачей-неврологов амбулаторного, так и стационарного звена. На некоторые из них следует обратить особое внимание.

Вестибулярный нейронит характеризуется поражением вестибулярного ганглия. Этиология неизвестна, часто выявляется связь с респиратор-

ной инфекцией. Типичный возраст заболевания 30–60 лет. Мужчины и женщины страдают одинаково часто. Клиническая картина манифестирует остро развивающимся приступом системного головокружения, длящимся от нескольких часов до нескольких суток. Кроме типичного нистагма, неврологический статус не меняется. Выявляется положительная калорическая проба. Характерно наличие вегетативных симптомов в виде тошноты и рвоты. Заболевание полностью регрессирует: вестибулярная компенсация наступает в течение нескольких дней или нескольких недель, хотя описаны случаи затяжного восстановления функций до нескольких месяцев [2, 1]. Кроме стандартных мероприятий, направленных на ускорение вестибулярной реабилитации (комплекс упражнений), целесообразно применение глюкокортикостероидов.

Лабиринтит — воспалительное заболевание внутреннего уха, возникает в результате проникновения патогенных микроорганизмов или их токсинов. По способу проникновения патогенов подразделяется на тимпаногенный (со стороны среднего уха),

Таблица 1

Дифференциально-диагностический признак	Периферический вестибулярный синдром	Центральный вестибулярный синдром
Пораженные структуры	Рецепторные образования внутреннего уха, вестибулярный ганглий и корешок VIII пары ЧН	Вестибулярные ядра и пути, вестибулярные корково-подкорковые отделы мозга
Характер нистагм	Горизонтальный или горизонтально-ротаторный спонтанный нистагм, быстрая фаза направлена в сторону здорового уха, отклонение рук и туловища в сторону медленного компонента	Спонтанный нистагм отсутствует или является разнонаправленным
Временные характеристики	Приступообразное течение, головокружение имеет внезапные начало и конец, ограниченность приступа во времени (приступ редко превышает 24 часа)	Тенденция к хронизации, отсутствие четких временных границ
Интенсивность	Выраженная	Умеренная
Характер течения	Быстрое наступление компенсации за счет включения центральных компенсаторных механизмов, продолжительность остаточной вестибулярной дисфункции редко превышает месяц	Длительное присутствие остаточной вестибулярной дисфункции из-за ограниченности компенсаторных возможностей при центральном поражении
Нарушения слуха	Характерны	Не характерны
Сопутствующие вегетативные симптомы	Характерны выраженные вегетативные симптомы	Не характерны
Сопутствующие симптомы поражения других отделов ЦНС	Не характерны	Характерны
Основные нозологические формы	Болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), лабиринтит, острый инфаркт лабиринта, вестибулярный нейронит	Вестибулярная мигрень, ОНМК с поражением ствола мозга, височная эпилепсия, РС, герпетический энцефалит

менингогенный (полость черепа), гематогенный (через кровеносную систему). Чаще его встречается тимпаногенный лабиринтит. Заболевание манифестирует лабиринтной атакой, характеризующейся внезапным системным головокружением высокой интенсивности с тошнотой и рвотой, нарушением равновесия. Наблюдаются шум в ухе и снижение слуха. При серозном лабиринтите острый период длится 3–5 дней, симптомы сохраняются 2–3 недели. Стойкое снижение слуха и выпадение функций пораженного лабиринта характерны для гнойного лабиринтита. Хронизация процесса при серозном лабиринтите требует исключения его туберкулезной или сифилитической природы. Подтвердить диагноз может помочь МРТ-исследование. При аудиометрии выявляют признаки кондуктивной тугоухости. Спонтанный нистагм при электронистагмографии сохраняется до 2–3 недель [1, 7].

Перилимфатическая фистула — дефект костного лабиринта или круглого либо овального окна. Подразделяется на врожденный (дисплазия внутреннего уха, дегисценция верхнего полукружного канала) и приобретенный в результате травмы (взрывная

волна, перфорирующая рана, баротравма), осложнений хирургического вмешательства, заболевания с деструкцией лабиринта (холестеатома) [3, 4]. Редко наблюдают спонтанные фистулы, возникающие после физического напряжения у лиц с субклиническими аномалиями лабиринта [7]. Вестибулярное головокружение носит рецидивирующий характер. Может провоцироваться подъемами на высоту, пробой Вальсальвы, громкими звуками (симптом Туллио). Наблюдается положительная фистульная проба: появление нистагма при изменении давления в ухе (введении отоскопа). Патология костного лабиринта подтверждается на КТ [2]. Хирургический метод лечения наиболее эффективен.

Опухоли мосто-мозжечкового угла

Наиболее частым гистологическим вариантом является доброкачественная невринома VIII пары, чаще всего растущая из оболочки вестибулярной порции этой пары. Составляет 12–13 % от всех опухолей головного мозга, а среди опухолей задней черепной ямки составляет треть. Женщины страдают в два раза чаще мужчин [1]. Первой жалобой чаще всего становится одностороннее снижение слуха. В неврологическом статусе первым

симптомом становится спонтанный нистагм, с ростом опухоли он часто приобретает вертикальный компонент. По мере роста опухоли вовлекаются тройничный и лицевой нервы. При тональной аудиометрии выявляется снижение слуха вначале на высокие тона, аудиограмма имеет полого нисходящий вид. Информативно исследование вестибулярных миогенных вызванных потенциалов [2, 1]. Наиболее информативный метод диагностики — МРТ с контрастным усилением. В случае выявления опухолей мосто-мозжечкового угла хирургический метод является методом выбора. При опухолях менее 3 см в диаметре предпочтительно использование радиохирургических методик, более 3 см — открытые оперативные вмешательства [1].

Арахноидит мостомозжечкового угла клинически может не отличаться от невриномы слухового VIII пары черепных нервов. В анамнезе — хронический воспалительный процесс. Головокружение, как и при опухолях мосто-мозжечкового угла, носит умеренный характер. Спонтанный нистагм выражен слабо. При проведении калорической пробы выявляется супратенториальный характер вестибулярных реакций [1].

Вестибулярная пароксизмия представляет собой нейроваскулярный конфликт. Эта патология обусловлена компрессией корешка преддверно-улиткового нерва передней или нижней задней мозжечковой артерии [2, 7, 4]. Характерны снижение слуха, периодический шум в ухе, что обуславливает трудности дифференциального диагноза с болезнью Меньера. Однако, в отличие от данной нозологии, приступы головокружения длятся от нескольких секунд до нескольких минут, провоцирующим фактором является определенное положение головы [8]. Помогает подтвердить диагноз магнитно-резонансная ангиография. Карбамазепин является препаратом выбора при консервативном лечении вестибулярной пароксизмии [10].

Аутоиммунное поражение внутреннего уха является редкой причиной рецидивирующего системного головокружения, сопровождается быстро прогрессирующей потерей слуха, подтверждаемой тональной аудиометрией. Может возникнуть как в структуре диффузного заболевания соединительной ткани (СКВ, синдром Шегрена), системного васкулита (гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета), так и быть самостоятельным заболеванием. Так, синдром Когана проявляется поражением внутреннего уха и интерстициальным кератитом. В этом случае используют следующую схему терапии: преднизолон из расчета 1 мг/кг в течение 4 недель с последующим снижением дозировки. При неэффективности применяют циклофосфан, метотрексат [2].

Другой редкой причиной периферического вестибулярного синдрома является отосклероз (изолированный или на фоне болезни Педжета). Эпизоды вестибулярного головокружения обусловлены разрастанием костной ткани в области среднего уха. Сопровождаются симптомами кондуктивной тугоухости [10].

Вестибулярная мигрень

Вестибулярная мигрень (встречаются термины «мигрень-ассоциированное головокружение», «мигренозная вести-

булопатия») считается второй по частоте после ДППГ причиной возникновения системного головокружения. Данная нозология встречается у женщин в пять раз чаще, чем у мужчин, при этом часто вестибулярная симптоматика впервые возникает в перименопаузе [5]. Системное головокружение может выступать как в качестве мигренозной ауры при базилярной мигрени, так и не соответствовать критериям понятия мигренозной ауры. Длительность системного головокружения переменчива и может длиться от нескольких минут до нескольких дней. При отоневрологическом обследовании одностороннее снижение вестибулярных функций встречается, по разным оценкам, у 10–20% пациенток. Снижение слуха и шум в ушах не характерны.

На сегодняшний день Обществом Барани совместно с Обществом по изучению головной боли разработаны критерии мигрень-ассоциированного головокружения [4, 9]:

1. не менее пяти приступов вестибулярного головокружения умеренной или высокой интенсивности длительностью от 5 минут до 72 часов;
2. установленный диагноз мигрени в соответствии с критериями Международного общества по изучению головной боли;
3. по крайней мере в 50% приступов головокружения наблюдаются следующие симптомы: характерная для мигрени головная боль, фото- или фонофобия, зрительная аура;
4. отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

Эпилепсия с вестибулярными пароксизмами чаще всего возникает при эпилептогенном очаге в области стыка височной и теменной доли и прилегающей задней части островка. Продолжительность приступа головокружения варьирует от 30 с до 3 мин. При отсутствии признаков вторичной генерализации диагноз может быть затруднен. Для уточнения диагноза необходимо провести МРТ и ЭЭГ (для выявления структурных и функциональных

изменений в зонах предполагаемого эпилептогенеза) [2]. Препаратами выбора являются антиконвульсанты (чаще всего карбамазепин), также хорошие клинические результаты демонстрируют некоторые антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин)

Заключение

Головокружение — междисциплинарная клиническая проблема, зачастую попадающая в поле зрения не только неврологов, но и терапевтов, врачей общей практики, оториноларингологов и, несколько реже, представителей других медицинских специальностей. Первоочередной задачей для клинициста является уточнение системного (вестибулярного) характера головокружения. Значительное количество пациентов с различными нозологическими формами вестибулярного головокружения, влияние этой симптоматики на качество жизни, возможное ограничение трудоспособности и потенциальная курабельность многих нозологий обуславливают важность данной клинической проблемы и диктуют необходимость дальнейшего совершенствования методик диагностики и лечения.

Список литературы

5. Алексеева Н. С. Головокружение отоневрологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
6. Бронштейн А. М., Лемперт. Головокружение. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Веселого О. В. Головокружение в неврологической практике. 2010; Лечащий врач 5: 12.
8. Замерград М. В., Парфенов В. А., Мельников О. А. Лечение вестибулярного головокружения. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2008; 108 (11): 86–92.
9. Замерград М. В. Головокружение: роль сосудистых факторов. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия, 2013; 4 (45): 4–5.
10. Под ред. Кадыкова А. С., Манвелова А. С., Шведкова В. В. Практическая неврология: руководство для врачей. М: Гэотар-Медиа, 2014; 36–52.
11. Степанченко А. В., Петухова Н. А., Трушелев С. А. Головокружение: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
12. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2nd Ed. London 2000.
13. Furman J., Marcus D., Balaban. Vestibular migraine: Clinical aspects and pathophysiology. The Lancet Neurology. 2013; 12 (7): 706–715.
14. Uncie H., SirmanMs S., James E. Dizziness: Approach to evaluation and management. American Family Physician. 2017; 95 (3): 154–162.



Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью

Т. В. Потупчик, к.м.н., доцент кафедры
О. Ф. Веселова, к.м.н., доцент, зав. кафедрой
И. В. Гацких, к.м.н., доцент кафедры



Т. В. Потупчик



О. Ф. Веселова



И. В. Гацких

Кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск.

Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence

T. V. Potupchik, O. F. Veselova, I. V. Gatskikh

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

В фармакотерапии хронического алкоголизма значительное место отводится ноотропным препаратам. В настоящее время нейродегенеративные процессы связывают с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. Важным преимуществом применения нейропептидных препаратов (церебролизин, семакс, кортексин) при лечении хронического алкоголизма является то, что они обладают органо-специфическим мультимодальным действием на головной мозг: обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность. Их рекомендуют при купировании острого абстинентного синдрома, а также в постабстинентном периоде при астеническом синдроме и восстановлении мнестических функций.

Ключевые слова: этанол, хронический алкоголизм, нейропептиды, церебролизин, семакс, кортексин.

Summary

In the pharmacotherapy of chronic alcoholism a significant place is given to nootropic drugs. Currently, neurodegenerative processes are associated with the activity of various neurotrophic factors of the brain and neuropeptides. An important advantage of the use of neuropeptide drugs (cerebrolysin, semax, cortexin) in the treatment of chronic alcoholism is that they have an organ-specific multimodal effect on the brain: provide metabolic regulation, neuroprotection, functional neuromodulation and neurotrophic activity. They are recommended for relief of acute withdrawal syndrome, as well as in the post-abstinent period in asthenic syndrome and restoration of mnemonic functions.

Key words: ethanol, chronic alcoholism, neuropeptides, cerebrolysin, semax, cortexin.

Введение

Хронический алкоголизм — заболевание, вызванное систематическим употреблением напитков, содержащих этанол, что приводит к развитию психических, соматических и неврологических расстройств, нарушений социального функционирования. Алкоголизм прежде всего поражает людей молодого и среднего возраста и является по-прежнему большой социально-медицинской проблемой. Широкое распространение алкоголизма, доступность алкоголя, а также применение суррогатных алкогольных напитков приводит к хронической интоксикации и личностной деградации [1]. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при алкогольной зависимости проявляется специфическими неврологическими, когнитивными и аффективными расстройствами [8].

Развитие когнитивных нарушений у лиц с алкогольной зависимостью характеризуется значительной вариабельностью и проявляется в виде нарушения регуляторных и зрительно-пространственных функций, снижения способности к вербальному и невербальному абстрагированию и концентрации внимания, нарушения памяти [18, 23].

Действие этанола на ЦНС

ЦНС наиболее чувствительна к воздействию этанола. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) этанол быстро всасывается, проникает в головной мозг и вступает в контакт с нейронами. Этанол обладает выраженной органотропностью: в головном мозге его концентрация превосходит содержание в крови. Доказано влияние острого и хронического потребления алкоголя на функцию нейрхимических систем мозга [13],

что обуславливает нарушения эмоциональной сферы и поведенческих реакций, вызывает развитие алкогольной зависимости, абстинентного синдрома, изменение критического отношения к алкоголю [22].

Важную роль в алкогольном поражении головного мозга играют нейротрансмиттерные нарушения. Этанол является агонистом ГАМК-рецепторов и антагонистом NMDA-рецепторов. Употребление алкоголя приводит к супрессии NMDA-рецепторов, а избыточная активация постсинаптических ГАМК-рецепторов приводит к развитию характерных симптомов алкогольной интоксикации, также считается, что эти процессы лежат в основе уменьшения уровня тревожности при употреблении алкоголя [2].

Необходимо отметить, что поражение ЦНС при алкоголизме может появляться на различных стадиях заболевания. В исследованиях было

показано, что механизм алкогольной нейродегенерации может быть обусловлен ингибирующим влиянием этанола на постоянный процесс нейрогенеза в тканях головного мозга [8, 15].

При прогрессировании заболевания возникает глубокая социальная, физическая и психическая деградация. Происходят изменения эмоционально-волевой сферы, которые проявляются лабильностью настроения. Снижение интеллектуально-мнестических функций проявляется ухудшением памяти и внимания, снижением критической оценки своего поведения, утратой способности к производительному труду. Более чем у 50 % лиц с алкогольной зависимостью встречаются когнитивные нарушения, у 10 % они носят выраженный характер и проявляются тяжелыми мнестическими расстройствами или деменцией [8].

Применение ноотропов при хроническом алкоголизме

Фармакотерапия алкогольной зависимости направлена на звенья патогенеза и дополнительные факторы, вызывающие неврологические расстройства. При поражении ЦНС необходимость применения метаболитических препаратов, улучшающих обменные процессы в клетках головного мозга, не вызывают сомнения [12, 13, 17].

Ноотропный лекарственный препарат пирацетам применяется в комплексе средств, купирующих алкогольную абстиненцию (снижает выраженность церебральных сосудистых расстройств, уменьшает головокружение, способствует устранению головных болей), в постабстинентном периоде (уменьшает апатию, сонливость), уменьшает патологическое влечение к алкоголю при астенических проявлениях [5]. При алкогольном абстинентном синдроме препарат назначают в дозе 12 г в сутки, поддерживающая доза — 2,4 г в сутки. Взрослым назначают пирацетам, начиная с суточной дозы 1,2 г (по 0,4 г три раза в сутки), и доводят ее до 2,4 г, иногда до 3,2 г. Отчетливый терапевтический эффект в этих случаях отмечается, как

правило, через 2–3 недели лечения. В последующем дозу снижают до 1,2–1,6 г (по 0,4 г 3–4 раза в сутки). При предделириозном состоянии, алкогольном делирии и состоянии наркотической абстиненции пирацетам вводят внутримышечно или внутривенно. Это ускоряет разрешение делириозных состояний, уменьшает количество осложнений, астенических проявлений в постделириозном периоде. При парентеральном введении суточная дозировка составляет от 3–4 г (при алкогольном абстинентном синдроме) до 10–15 г (при коматозных состояниях). При купировании алкогольного делирия пирацетам вводят парентерально в дозе до 4 г [7].

В составе комбинированной фармакотерапии у лиц с алкогольной зависимостью применяют ноотропные препараты, влияющие на систему ГАМК. Таким лекарственным препаратом является гамма-аминомасляная кислота (аминалон), которая применяется при астенических состояниях в постабстинентном и постделириозном периоде, астенодепрессивных, апатических и депрессивных состояниях, а также при алкогольной энцефалопатии [7]. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) рекомендуется пациентам с астеноневротическими расстройствами, эмоциональной лабильностью, напряженностью, гиперестезией, неустойчивым фоном настроения. Отмечена эффективность курсового применения пикамилаона у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму, и с проявлениями энцефалопатии [10]. Аминофенилмасляная кислота (фенибут) — ноотропный препарат с анксиолитическим и антиоксидантным эффектом, особенно показан больным в период алкогольного абстинентного синдрома, протекающего с тревожным компонентом, а также для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств [7].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) является одним из наиболее эффективных и широко используемых энергокорректоров. Благодаря наличию в формуле

янтарной кислоты, принимающей участие в синтезе АТФ, мексидол улучшает энергетический обмен в клетках, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран, улучшает синаптическую передачу. Его применение способствует повышению запасов дофамина в головном мозге и, таким образом, улучшению дофаминергической передачи. Существенными преимуществами препарата являются его малая токсичность и большая широта терапевтического действия. Препарат практически не дает побочных эффектов, характерных для нейропротективных средств, что крайне актуально при лечении пожилых пациентов [19]. Мексидол оказывает выраженное антиоксидантное действие при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления при острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушение поведения, вегетативные функции, когнитивные нарушения, которые значительно выражены при длительном приеме этанола. Применяется для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетосудистых расстройств, при постабстинентных расстройствах. Назначают по 200–500 мг внутривенно капельно или внутримышечно 2–3 раза в сутки, в таблетках — по 250 мг три раза в день в течение 5–7 дней [7].

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При его применении у пациентов с хроническим алкоголизмом отмечалось значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Клини-

ческий опыт применения цитиколина при алкоголизме не столь обширен, хотя есть несколько свидетельств его эффективности [28]. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании А. Chinchilla и соавт. [24] изучали эффекты цитиколина у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших цитиколлин, в конце исследования (через два месяца) было отмечено значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Как отметили авторы, данное наблюдение свидетельствует о том, что препарат может быть полезен в лечении хронического алкоголизма. В ряде работ показана эффективность применения цитиколина у наркозависимых людей, в том числе употреблявших этанол. Так, Р. Renshaw и соавт. [27] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния цитиколина на улучшение функционального состояния ЦНС. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности цитиколина при назначении его в дозе 1000–2000 мг в сутки, что важно учитывать при лечении больных алкоголизмом. Применение цитиколина может стать альтернативой в лечении энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями.

Мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. По данным Е. М. Крупицкого и соавт. [25], мемантин оказывает дозозависимое редуцирующее влияние на индуцированное влечение к алкоголю, что позволяет авторам ставить вопрос о необходимости дальнейшего изучения роли антагонистов NMDA-рецепторов с хорошей переносимостью в лечении алкогольной зависимости. Возможно, антикрейвинговое (от англ. *craving* — влечение) действие мемантина объясняется сходством его субъективных эффектов с субъективными эффектами алкоголя, в той или иной мере свойственным всем антагонистам глутамата [20]. Мемантин препятствует алкогольному повреждению нервной ткани и предотвращает вызванное алкоголем угнетение процессов нейrogenеза [4].

Ноотропный препарат с выраженным антиамнестическим эффектом фонтурацетам (фенотропил) действует на большинство нейромедиаторных систем, оказывает прямое активирующее влияние на интегративную деятельность головного мозга, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность. Кроме того, фонтурацетам повышает устойчивость тканей головного мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, обладает анксиолитической активностью, регулирует процессы активации и торможения ЦНС, улучшает настроение. Стимулирующее действие фонтурацетама проявляется в его способности оказывать умеренно выраженный эффект в отношении двигательных реакций, повышении физической работоспособности, выраженном antagonизме каталептического действия нейролептиков, а также ослаблении выраженности снотворного действия этанола. При алкогольной зависимости его применяют с целью уменьшения явлений астении, депрессии, интеллектуально-мнестических нарушений [3]. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фонтурацетама подтвердили его положительное действие. В составе комплексного лечения препарат было отмечено положительное действие на психопатологическую, соматовегетативную и неврологическую симптоматику при абстинентном синдроме и постабстинентном состоянии — у всех пациентов отмечено значительное улучшение состояния к 3–7-му дню терапии. Кроме того, препарат оказывает влияние на осознанное влечение к алкоголю. Редукция данного компонента синдрома быстрее достигается при использовании фенотропила в дозе 300 мг. Результаты экспериментально-психологического исследования показали положительное влияние фонтурацетама на мнестические функции (оперативное запоминание, отсроченное воспроизведение) и свойства внимания (концентрацию, устойчивость, распределение, объем). Собственно ноотропный эффект фенотропила у больных с за-

висимостью от алкоголя становился клинически заметным не ранее чем через четыре недели терапии. Высокая эффективность и оптимальный профиль безопасности фонтурацетама позволяют рекомендовать его для использования в комплексных терапевтических программах в стационарных и амбулаторных условиях при лечении больных с зависимостью от алкоголя [11].

Нейротрофическая терапия при хроническом алкоголизме

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической или нейротрофической терапии нейродегенеративных заболеваний. Исходная идеология связывает нейродегенеративные процессы с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе были разработаны ряд препаратов, успешно применяемых в терапии широкого спектра неврологических расстройств: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс); полипептиды коры головного мозга скота: кортексин, церебролизин.

Нейропептиды (трофические белки) — эндогенные регуляторы функций ЦНС, они свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии очень малой их концентрации в организме. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул — предшественников ферментами протеолиза (процессинг) лишь в нужном месте и в нужное время в зависимости от потребностей организма. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регу-

лироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или ингибировать выход ряда других пептидов. Нейропептиды взаимодействуют с G-белком, обладают более широким спектром действия: они могут влиять на генную экспрессию, местный кровоток, образование синапсов и морфологию клеток нейроглии. Кроме того, в отличие от нейромедиаторов, они обладают продолжительным действием [26].

Церебролизин обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг. Метаболическая регуляция заключается в повышении эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга, внутриклеточного синтеза белка в головном мозге. Нейропротективный эффект связан с защитой нейронов от повреждающего действия лактацидоза и образования свободных радикалов, предотвращением гибели нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижением повреждающего нейротоксического действия возбуждающих аминокислот (глутамата). Функциональная нейромодуляция церебролизина заключается в улучшении когнитивных функций, концентрации внимания, процессов запоминания [26]. Церебролизин — единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF), но проявляющейся в условиях периферического введения [16].

Препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс) обладает прямой нейротрофинсинтезирующей активностью. В различных структурах мозга в 3–7 раз повышает содержание наиболее важных мозговых нейротрофинов: фактора роста нервов (NGF), фактора дифференцировки и развития мозга (BDNF), а также

NF 3–5. Вероятно, нейротрофическая активность семакса и лежит в основе механизма его терапевтической активности при лечении нейродегенеративных поражений различных неврологических структур [21]. В ходе клинических исследований были показаны безопасность (отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость) применения семакса при купировании острого абстинентного синдрома, а также эффективность при восстановлении мнестических функций, сопоставимая с эффектом пирacetama. Полученные данные позволяют определить безопасную курсовую дозировку препарата семакс (до 50 мг/кг) в условиях хронической алкоголизации и рекомендовать включение данного ноотропа в комплексную схему терапии больных с алкогольной зависимостью [14].

Кортексин — полипептидный препарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Препарат снижает интенсивность свободнорадикального окисления, проявляет антиоксидантное действие, обладает нейропротекторным и антиапоптозным действием, воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов. Установлено, что кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата в синаптической щели. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь и др.), содержащиеся в препарате, участвуют в поддержании активности более тысячи внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза. Представленные экспериментальные свидетельства о том, что кортексин *in vitro* оказывает выраженный антиапоптотический эффект на лимфоциты периферической крови здоровых людей, защищая их от пагубного воздействия активных форм кислорода и этанола [9].

Проведенные исследования эффективности кортексина в качестве антиастенического средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом показали высокую эффективность кортексина у паци-

ентов со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентный период. Снижение влечения к алкоголю в период назначения кортексина позволяло в дальнейшем более эффективно проводить курс стационарного лечения и формировать у этих больных ремиссию [6].

Заключение

Таким образом, ноотропные препараты занимают значительное место в комплексной терапии хронического алкоголизма. Важным преимуществом применения нейропептидных препаратов при лечении хронического алкоголизма является то, что они обладают органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг: обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность. Их рекомендуют при купировании острого абстинентного синдрома, а также в постабстинентном периоде при астеническом синдроме и восстановлении мнестических функций.

Список литературы

1. Алкоголизм, наркомания, токсикомания: учеб. пособие / А. М. Барденштейн, Н. П. Герасимов, Ю. Б. Можгинский [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 55 с.
2. Андрианова Е. Д., Дамулин И. В., Сивопал Ю. П. Когнитивные расстройства при алкоголизме. *Наркология*. 2013; 12 (6): 79–85.
3. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила. *Фарматека*. 2005; 13: 12–3.
4. Ахрамейко А. В. Современные аспекты лечения алкоголизма. *Молодой ученый*. 2015; 19: 255–9.
5. Востриков В. В. Место пирacetama в современной практической медицине. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017; 15 (1): 14–25.
6. Востриков В. В., Цыган В. Н., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д., Сорокин В. В. Кортексин в терапии постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом. *Лечащий врач*. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.lvrach.ru/2005/06/4532712.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.
8. Ерышев О. Ф. Алкогольная зависимость: Формирование. Течение. Противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 189 с.
9. Жернова Е. В., Лосенков И. С., Вялова Н. М., Иванова С. А. Протективный эффект кортексина в условиях индуцированного окислительного стресса и под влиянием этанола

на модели лимфоцитов периферической крови здоровых лиц // Фундаментальные исследования. 2012; 7 (2): 314–8.

10. Зозуля И. С., Мартынюк В. Ю., Майструк О. А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. К., 2005. — 130 с.
11. Иванец Н. Н., Винникова М. А., Мохначев С. О., Козырева А. В., Усманова Н. Н., Сивач Т. В. Терапевтическая эффективность и безопасность использования фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя. Вопросы наркологии. 2008; 4: 16–32.
12. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 4: 52–6.
13. Кулагин, А. В. Научные основы создания системы реабилитации лиц с различными формами зависимости (никотиновая, алкогольная, наркомания, токсикомания) и медико-экономические оценки ее эффективности: автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Кулагин. — СПб.: Б.и., 2005. — 21 с.
14. Ловат М. А., Винникова М. А., Козырева Н. А., Кушнир Е. А. Влияние ноотропного препарата семакс на поведенческие признаки абстинентного синдрома и влечение к ал-

коголю у белых крыс, а также оценка его клинической эффективности и безопасности у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Нейрохимия. 2008; 25 (1–2): 49–56.

15. Надеждин А. В. Возрастные особенности наркологических заболеваний // Руководство по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. М., Медпрактика-М, 2002. Т. 1. С. 408–422.
16. Петрухин А. С., Пылаева О. А. Церебролизин в педиатрической и неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 1–2: 75–80.
17. Потупчик Т. В., Веселова О. Ф., Эверт А. С. Фармакодинамические аспекты применения ноотропных средств при когнитивных нарушениях. Фарматека. 2014; 13: 90–5.
18. Разводовский Ю. Е. Медико-социальные аспекты алкоголизма. — Гродно, 2005. 128 с.
19. Румянцева С. А., Федин А. И., Сохова О. Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова. — 2011; 4: 28–31.
20. Сиволоп Ю. П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 6 (3): 4–9.
21. Страхов В. В., Попова А. А., Федоров В. Н. Результаты исследования нейропротектор-

ной эффективности препарата «Семакс» Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (4): 43–51.

22. Сыропятов О. Г., Дзержинская Н. А. Патогенез и биологическое лечение алкоголизма (Пособие для врачей): УВМА. 2000. 46 с.
23. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2016; 6: 4–12.
24. Chinchilla A., Lopez-Ibor J. J., Vega M., Camarero M. CDP-colina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // Psiquiatria Biologica. 1995; 2: 171–5.
25. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. Am J Psychiatry. 2007; 164 (3): 519–23.
26. Neuropeptide Y: Its multiple effects in the CNS and potential clinical significance Neurology. 2009; 72 (11): 1016–20.
27. Renshaw P. F., Daniels S., Lundahl L. H. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report. Psychopharmacology. 1999; 142: 132–8.
28. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. Rev Neurol. 2011; 52 (2): 1–62.

Для цитирования. Потупчик Т. В., Веселова О. Ф., Гацких И. В. Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 2. — 19 (394). — С. 37–41.



Дагестанский государственный медицинский университет
Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и
нейрохирургии

Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и
специалистов по реабилитации

IV междисциплинарные ДОБРОХОТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Махачкала, 4 октября 2019 г.



E-mail: neurokonfdsma@gmail.com



Т. В. Павлова



К. И. Прощаев



Э. Е. Сатардинова



Н. Б. Пилькевич



Л. А. Павлова

Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у женщин пожилого возраста

Т. В. Павлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой патологии¹

К. И. Прощаев, д.м.н., проф., директор²

Э. Е. Сатардинова, к.м.н., доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии³

Н. Б. Пилькевич, д.м.н., проф. кафедры патологии¹

Л. А. Павлова, д.м.н., проф. кафедры патологии¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр „Геронтология“», г. Москва

³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, Россия

Assessment of anxiety-depressive disorders and quality of life indicators in elderly women

T. V. Pavlova, K. I. Proshchayev, E. E. Satardinova, N. B. Pilkevich, L. A. Pavlova

Belgorod State National Research University, Belgorod; 'Gerontology' Scientific Research Medical Centre, Moscow; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; Russia

Резюме

Цель. Оценить тревожно-депрессивные расстройства и показатели качества жизни у женщин пожилого возраста. **Материалы и методы.** В исследование было включено 540 женщин с нарушениями гормонального фона в виде предклимактерического или климактерического синдрома: 270 женщин в возрасте 44–54 лет (средний возраст $49,1 \pm 2,2$ года), из них 150 женщин с «–» и 120 с «+» вариантом биологического возраста, и 270 женщин в возрасте 55–64 лет (средний возраст $57,2 \pm 2,4$ года), из них 150 с «–» и 120 человек с «+» вариантом биологического возраста. Все пациенты в зависимости от предлагаемого варианта нутритивной поддержки и физической активности были разделены на три группы: первая (стандартные рекомендации), вторая (стандартные рекомендации, скандинавская ходьба и ежедневные прогулки не менее 30 минут) и третья (стандартные рекомендации, скандинавская ходьба, ежедневные прогулки не менее 30 минут и нутритивная поддержка). Оценка степени депрессии проводилась по шкале Бека. Качество жизни определялось по шкале-опроснику SF-36 Health Status Survey, визуально-аналоговой шкале для оценки тревожно-депрессивного синдрома. **Результаты.** По шкале оценки уровня депрессии, уровня тревожно-депрессивного синдрома у женщин были получены данные о достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки и физической активности. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «–» и «+» вариантом биологического возраста. По шкале оценки уровня психологического здоровья у женщин нами были получены данные об улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки и физической активности, однако достоверная разница была обнаружена только по сравнению с пациентами, не получавшими ни нутритивной поддержки, ни физической активности. **Заключение.** Применение нутритивной поддержки и физической активности у женщин пожилого возраста улучшает параметры качества жизни, особенно по уровню общего здоровья, степени депрессии и уровню социального функционирования.

Ключевые слова: женщины, качество жизни, пожилой возраст, тревожно-депрессивный синдром.

Summary

Objective. To assess anxiety-depressive disorders and indicators of quality of life in elderly women. **Materials and methods.** The study included 540 women with hormonal disorders in the form of a premenopausal or menopausal syndrome: 270 women, aged 44–54 years (mean age 49.1 ± 2.2), of whom 150 women with '–' and 120 with '+' variant of the biological age and 270 women aged 55–64 years (mean age 57.2 ± 2.4), of which 150 with '–' and 120 people with '+' version of biological age. All patients, depending on the proposed variant of nutritional support and physical activity, were divided into three groups: the 1st (standard recommendations), the 2nd (standard recommendations, scandinavian walking and daily walks for at least 30 minutes), the 3rd (standard recommendations, scandinavian walking, daily walks for at least 30 minutes and nutritional support). Assessment of the degree of depression was carried out on the basis of the Beck scale. The quality of life was determined by the SF-36 Health Status Survey, a visual analogue scale for assessing the anxiety-depressive syndrome. **Results.** On the scale of assessing the level of depression, the level of anxiety-depressive syndrome in women, data were obtained on a reliable improvement of this indicator with the use of nutritional support and physical activity. The maximum difference was noted in older persons with '–' and '+' variant of biological age. On the scale of assessing the level of psychological health in women, we obtained data on improving this indicator with nutritional support and physical activity, but a significant difference was found only in comparison with patients who received neither nutritional support nor physical activity. **Conclusion.** The use of nutritional support and physical activity in elderly women improves the parameters of quality of life, especially in terms of general health, depression and social functioning.

Key words: women, quality of life, elderly age, anxiety-depressive syndrome.

Введение

По данным ВОЗ, за период с 2015 по 2050 год число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет с 900 млн до 2 млрд (с 12 до 22 % общей численности населения мира). По прогнозам, к 2050 году число пожилых людей, нуждающихся в поддержке в повседневной жизни, в развивающихся странах возрастет в четыре раза [1]. Термин «качество жизни» (QoL или LQ) приобретает все большее признание и используется в формировании гуманистической социальной политики и решении ее проблем в связи с необходимостью адаптации человека к изменившимся условиям существования при старении, появлении и прогрессировании заболеваний, свойственных старости [2]. Происходит возрастание значения понятия «качество жизни» для людей пожилого и старческого возраста [3–5].

В свою очередь, директор Российского геронтологического научно-клинического центра Минздрава РФ, академик РАН В. Н. Шабакин относит изучение роли качества жизни пожилых людей в формировании здоровья к числу приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований [6].

Процесс старения человека сопровождается ухудшением всех форм нейropsychической деятельности, что связано с уменьшением массы головного мозга и его дегенеративно-дистрофическими изменениями [7]. Как следствие происходит ухудшение всех форм нейropsychической деятельности. Частота возникновения адинамии, сонливости и депрессивных состояний возрастает за счет снижения синтеза биологически активных веществ [7]. Согласно литературным данным, симптомы тревоги и депрессии наблюдаются у 25–30 % лиц старше 65 лет, на фоне сопутствующей соматической патологии эта цифра достигает 50 % [5], это приводит к снижению показателей качества жизни [5, 7, 8].

Материалы и методы

Всего в наше исследование было включено 540 женщин. Всем пациентам определялся биологический возраст (БВ) — его позитивный («+») и негативный («–») варианты. Негативный вариант БВ свидетельствует о признаках преждевременного старения. Пациенты с нормальным вариантом БВ в исследование включены не были. Группы подбирались однородные в течение 5 лет для активизации данных исследования.

Все обследуемые нами пациенты были распределены следующим образом: из 540 женщин с нарушениями гормонального фона в виде предклимактерического или климактерического синдрома — 270 человек в возрасте 44–54 лет (средний возраст $49,1 \pm 2,2$ года), из них 150 человек с «–» и 120 с «+» вариантом БВ, и 270 женщин в возрасте 55–64 лет (средний возраст $57,2 \pm 2,4$ года), из них 150 человек с «–» и 120 человек с «+» вариантом БВ.

Все пациенты в зависимости от предлагаемого варианта нутритивной поддержки и физической активности были разделены на три группы:

- первая группа (контрольная) — пациенты получали стандартные рекомендации врача без нутритивной поддержки и режима физической активности;
- вторая группа — дополнительно к стандартным рекомендациям пациенты занимались аэробными видами тренировок в виде скандинавской ходьбы (два раза в неделю по 60 минут под руководством инструктора) и ежедневных прогулок продолжительностью не менее 30 минут, без нутритивной поддержки;
- третья группа — дополнительно к стандартным рекомендациям пациенты занимались аэробными видами тренировок в виде скандинавской ходьбы (два раза в неделю по 60 минут под руководством инструктора), ежедневных прогулок продолжительностью не менее 30 минут с нутритивной поддержкой в виде приема Nutridrink Compact Protein по одной порции три раза в день и Resurs[®] 2,0 + Faiber по одной порции три раза в день.

В каждую из групп было включено по 90 женщин в возрасте 45–54 лет (40 с «+» и 50 с «–» вариантом БВ) и 90 женщин в возрасте 55–64 лет (40 с «+» и 50 с «–» вариантом БВ).

Оценка степени депрессии проводилась по шкале Бека [9], тревожно-депрессивный синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале.

Качество жизни определялось по российской версии стандартного вопросника, разработанного John E. Ware, SF 36 Health Status Survey [10]. В его основе лежат субъективная оценка пациентом своего физического и психического здоровья, а также удовлетворенность и общее благополучие. Опросник MOS SF-36 является распространенной краткой формой оценки здоровья, которая не ограничена гендерными и возрастными особенностями, соматической патологией и спецификой лечения. Данный метод исследования делает возможным изучение и сопоставление уровня качества жизни как неспецифического, так и специфического контингента.

Анкета включает в себя 11 пунктов с вопросами и вариантами ответа, которые группируют восемь шкал. Их количественная оценка характеризует 10 основных критериев (показателей) физического и психического здоровья. Числовой диапазон результатов исследования по каждой из шкал находится в пределах от 0 до 100, причем чем выше оценка, тем выше уровень качества жизни. При этом физический компонент здоровья отражает в себе четыре других показателя: физическое и ролевое функционирование, интенсивность боли и общее состояние здоровья. Психический компонент здоровья формируют остальные четыре показателя: социальное и ролевое функционирование, жизненная активность и психическое здоровье (см. схему).

В основе статистических методов обработки данных лежал метод статистических регистров с динамической рандомизацией по исследуемым признакам. При этом в нашей работе при обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t > 2$; $p < 0,05$).

Качество жизни (КЖ)

Физический компонент здоровья (Physical health, PH):	Психический компонент здоровья (mental health, MH):
1) физическое функционирование (physical functioning, PF);	1) социальное функционирование (social functioning, SF);
2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical, RP);	2) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role-emotional, RE);
3) интенсивность боли (bodily pain, BP);	3) жизненная активность (vitality, VT);
4) общее состояние здоровья (general health, GH)	4) психическое здоровье (mental health, MH)

Схема. Опросник MOS SF-36.

Результаты

Нами была проведена оценка показателей качества жизни, уровня депрессии и тревожно-депрессивного синдрома в группах наблюдения (см. табл.). Оценка общего здоровья у женщин имела особенности.

Так, у женщин в возрасте 45–54 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $66,1 \pm 1,1$ балла при оценке общего здоровья, во второй группе — $74,0 \pm 0,7$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $83,4 \pm 1,4$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп. Таким образом, в группе, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены максимальные значения оценки общего здоровья (см. табл.).

У женщин в возрасте 45–54 лет при «—» варианте БВ в первой группе было выявлено $59,6 \pm 0,3$ балла при оценке общего здоровья, во второй группе — $68,2 \pm 1,4$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в третьей группе — $83,0 \pm 1,1$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $54,1 \pm 2,2$ балла при оценке общего здоровья, во второй группе — $55,2 \pm 2,1$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $66,8 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55–64 года, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены минимальные значения оценки общего здоровья среди аналогичных групп (см. табл.).

У женщин в возрасте 55–64 лет при «—» варианте БВ в первой группе было выявлено $48,1 \pm 1,2$ балла при оценке общего здоровья, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «—» вариант БВ разного возраста, во второй группе — $52,2 \pm 2,1$ балла, $p > 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «—» вариант БВ разного возраста, в третьей группе — $79,8 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценка общего здоровья у женщин нами были получены данные о значительном достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки и физической активности. Максимальная разница была отмечена у женщин старшего возраста с «—» вариантом БВ. Достоверной разницы между пациентами молодого возраста третьей группы с «+» и «—» БВ достигнуто не было. Данные, приведенные в таблице, подтверждают факт, что нутритивная поддержка улучшает параметры общего здоровья.

Оценка уровня депрессии по шкале Бека у женщин показала следующее (см. табл.).

У женщин в возрасте 45–54 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $45,2 \pm 2,8$ балла при оценке уровня депрессии, во второй группе — $58,1 \pm 0,3$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $77,0 \pm 1,3$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп. Таким образом, в группе, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены достоверные максимальные положительные значения по оценке уровня депрессии.

У женщин в возрасте 45–54 лет при «—» варианте БВ в первой группе было выявлено $36,6 \pm 2,8$ балла при оценке уровня депрессии, во второй группе — $59,1 \pm 1,1$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в третьей группе — $85,2 \pm 2,1$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $41,2 \pm 3,1$ балла при оценке уровня депрессии, во второй группе — $63,3 \pm 2,1$ балла, $p <$

Таблица

Сравнительный анализ показателей качества жизни, уровня депрессии и тревожно-депрессивного синдрома у женщин (баллы)

Группа	Женщины 45–54 лет (n = 90)		Женщины 55–64 лет (n = 90)	
	«+» вариант БВ (n = 40)	«-» вариант БВ (n = 50)	«+» вариант БВ (n = 40)	«-» вариант БВ (n = 50)
Общее здоровье				
1-я	66,1 ± 1,1	59,6 ± 0,3 *	54,1 ± 2,2 **	48,1 ± 1,2 ***
2-я	74,0 ± 0,7 1-2	68,2 ± 1,4 1-2	55,2 ± 2,1 **	52,2 ± 2,1 ***
3-я	83,4 ± 1,4 1-3, 2-3	83,0 ± 1,1 1-3, 2-3	66,8 ± 1,6 **, 1-3, 2-3	79,8 ± 1,6 1-3, 2-3
Оценка уровня депрессии по шкале Бека				
1-я	45,2 ± 2,8	36,6 ± 2,8 *	41,2 ± 3,1	34,4 ± 2,3 *
2-я	58,1 ± 0,3 1-2	59,1 ± 1,1 1-2	63,3 ± 2,1 1-2	62,2 ± 3,1
3-я	77,0 ± 1,3 2-3, 1-3	85,2 ± 2,1 *, 2-3, 1-3	75,2 ± 3,1 2-3, 1-3	86,3 ± 2,1*, 2-3, 1-3
Оценка тревожно-депрессивного синдрома				
1-я	48,4 ± 1,1	47,4 ± 1,1	45,3 ± 2,0	38,2 ± 1,3*, ***
2-я	55,1 ± 1,6 1-2	58,1 ± 1,6 1-2	59,2 ± 1,7 1-2	57,8 ± 1,8 1-2
3-я	66,9 ± 2,2 1-3, 2-3	67,9 ± 2,2 1-3, 2-3	68,9 ± 2,0 2-3, 1-3	68,6 ± 1,5 2-3, 1-3
Психологическое здоровье				
1-я	68,2 ± 1,7	67,3 ± 1,4	67,3 ± 2,0	67,2 ± 2,0
2-я	71,2 ± 2,8	70,2 ± 2,4	70,1 ± 2,4	70,4 ± 2,4
3-я	74,2 ± 3,9 1-3	75,2 ± 2,5 1-3	73,1 ± 1,2 1-3	74,1 ± 1,2 1-3
Роль эмоционального функционирования				
1-я	65,2 ± 1,9	65,8 ± 1,9	62,2 ± 1,8	64,2 ± 1,8
2-я	66,4 ± 1,9	66,0 ± 1,9	65,2 ± 1,9	66,2 ± 2,5
3-я	69,4 ± 2,1	72,2 ± 2,8 1-3	68,2 ± 1,9 1-3	73,2 ± 3,0 1-3
Социальное функционирование				
1-я	63,1 ± 2,8	62,1 ± 2,8	61,4 ± 1,8	60,3 ± 2,1
2-я	81,6 ± 3,0 1-2	79,6 ± 3,0 1-2	79,4 ± 3,0 1-2	81,2 ± 3,0 1-2
3-я	88,5 ± 2,8 2-3, 1-3	97,5 ± 3,2 *, 2-3, 1-3	88,9 ± 2,8 2-3, 1-3	98,1 ± 3,2*, 2-3, 1-3

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы; *** — $p < 0,05$ по сравнению с показателем «-» вариант БВ другой возрастной группы; 1-2 — $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями 1-й и 2-й групп; 2-3 — $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями 2-й и 3-й групп; 1-3 — $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями 1-й и 3-й групп.

0,05 — достоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $75,2 \pm 3,1$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55–64 года, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены наихудшие значения оценки уровня депрессии среди аналогичных групп.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «-» варианте БВ в первой группе было выявлено $34,4 \pm 2,3$ балла при оценке уровня депрессии, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во второй группе — $62,2 \pm 3,1$ балла, $p > 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, $p < 0,05$ по сравнению

с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в третьей группе — $86,3 \pm 2,1$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня депрессии у женщин нами были получены данные о значительном достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки и физической активности. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «-» вариантом БВ, что подтверждает факт того, что нутритивная поддержка снижает уровень депрессии.

Как видно из таблицы, при оценке тревожно-депрессивного синдрома были получены результаты ниже, чем при оценке по шкале депрессии во всех исследуемых группах.

Так, у женщин в возрасте 45–54 лет при «+» варианте БВ в пер-

вой группе было выявлено $48,4 \pm 1,1$ балла при оценке уровня тревожно-депрессивного синдрома, во второй группе — $55,1 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $66,9 \pm 2,2$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп. Таким образом, в группе, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены достоверные положительные значения по оценке уровня тревожно-депрессивного синдрома.

У женщин в возрасте 45–54 лет при «-» варианте БВ в первой группе было выявлено $47,4 \pm 1,1$ балла при оценке тревожно-депрессивного синдрома, во второй группе — $58,1 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой

и второй групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в третьей группе — $67,9 \pm 2,2$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $45,3 \pm 2,0$ балла при оценке тревожно-депрессивного синдрома, во второй группе — $59,2 \pm 1,7$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $68,9 \pm 2,0$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55–64 лет, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены наилучшие значения оценки уровня тревожно-депрессивного синдрома среди аналогичных групп (см. табл.).

У женщин в возрасте 55–64 лет при «–» варианте БВ в первой группе было выявлено $38,2 \pm 1,3$ балла при оценке тревожно-депрессивного синдрома, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «–» вариант БВ разного возраста, во второй группе — $57,8 \pm 1,8$ балла, $p > 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и второй групп, $p < 0,05$ по сравнению с показателем «–» вариант БВ разного возраста, в третьей группе — $68,6 \pm 1,5$ балла, $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня тревожно-депрессивного синдрома у женщин нами были получены данные о достоверном улучшении этого по-

казателя при применении нутритивной поддержки и физической активности. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «–» и «+» вариантом БВ, что подтверждает факт того, что нутритивная поддержка улучшает параметры тревожно-депрессивного синдрома.

При оценке психологического здоровья у женщин с предклимактерическим и климактерическим синдромом нами были обнаружены достоверные различия только между группами, не получавшими ни физической активности, ни нутритивной поддержки (первая группа), и между группами, получавшими физическую активность и нутритивную поддержку (третья группа).

Как видно из таблицы, у женщин в возрасте 45–54 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $68,2 \pm 1,7$ балла при оценке уровня психологического здоровья, во второй группе — $71,2 \pm 2,8$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей группе — $74,2 \pm 3,9$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп. У женщин в возрасте 45–54 лет при «–» варианте БВ в первой группе было выявлено $67,3 \pm 1,4$ балла при оценке психологического здоровья, во второй группе — $70,2 \pm 2,4$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями первой и второй групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в третьей группе — $75,2 \pm 2,5$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «+» варианте БВ в первой группе было выявлено $67,3 \pm 2,0$ балла при оценке уровня психологического здоровья, во второй группе — $70,1 \pm 2,4$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями первой и второй групп, в третьей

группе — $73,1 \pm 1,2$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55–64 лет, где применялись физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ были обнаружены наилучшие значения оценки уровня психологического здоровья среди аналогичных групп, однако разница показателей достоверна только между первой и третьей группами и недостоверна между группами разного возраста и результатами БВ.

У женщин в возрасте 55–64 лет при «–» варианте БВ в первой группе было выявлено $67,2 \pm 2,0$ балла при оценке уровня психологического здоровья, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «–» вариант БВ разного возраста, во второй группе — $70,4 \pm 2,4$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями первой и второй групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «–» вариант БВ разного возраста, в третьей группе — $74,1 \pm 1,2$ балла, $p > 0,05$ — недостоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$ — достоверные различия между показателями первой и третьей групп, $p > 0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня психологического здоровья у женщин нами были получены данные об улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки и физической активности, однако достоверная разница была обнаружена только по сравнению с пациентами, не получавшими ни нутритивной поддержки, ни физической активности.

Выводы

Применение нутритивной поддержки и физической активности у женщин пожилого возраста улучшает параметры качества жизни, особенно по уровню общего здоровья, степени депрессии и уровню социального функционирования.

Список литературы

1. Чирков В. А., Бреутов А. В., Бреутова Р. А. Социально-гигиеническое исследование качества жизни лиц пожилого возраста, проживающих в различных социальных условиях. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2012; 12 (20): www.sisp.nkras.ru.
2. Дворецкий А. И. Качество жизни пожилого человека. Руководство по геронтологии и гериатрии: В IV т. Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. — Т. II. Введение в клиническую гериатрию. Часть I. Глава 11. М. 2005; 154–160.
3. Гуликова Н. Г. Качество жизни населения в старших возрастных группах. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005; 1: 12–13.
4. Малыхин Ф. Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Качественная клиническая практика. 2011; 1: 11–18.
5. Капустенская Ж. И., Шпрах В. В., Зайцева О. И. Аффективные и когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2010; 2 (72): 52–54.
6. Руководство по геронтологии. Под ред. академика РАМН В. Н. Шабалина. М. 2005. 800 с.
7. Гусев Е. И., Ярыгин В. Н., Мишнев О. Д. Особенности и семиотика морфо-функциональных изменений нервной системы стареющего человека. Руководство по геронтологии и гериатрии: в IV т. Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. Т. IV. Клиническая гериатрия. Часть I. Глава 1. М. 2003; 15–19.
8. Малыхин Ф. Т. Проблемы качества жизни у пациентов старших возрастных групп. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012; 2: 96–101.
9. Beck A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression // Archives of general psychiatry. 1961; 4 (6): 561–571.
10. John E., Ware J. E. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. The Health Institute. New England Medical Center. Boston. Mass. 1993.

Для цитирования. Павлова Т. В., Прошчаев К. И., Сатардинова Э. Е., Пилькевич Н. Б., Павлова А. А. Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у женщин пожилого возраста // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 2. — 19 (394). — С. 42–47

В России стало доступным принципиально новое лечение людей с психическими расстройствами

4 июня 2019 года фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» объявила о выходе на российский рынок своего инновационного препарата для лечения шизофрении. Совместно с Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ) она представила результаты опроса жителей страны об их осведомленности о заболевании и отношении к пациентам, которые живут с таким диагнозом.

Согласно полученным данным 63% опрошенных считают, что они не в состоянии контролировать болезнь, а 38% сказали, что таким людям стоит находиться подальше от большинства. Среди проблем, с которыми сталкиваются пациенты, сложность с трудоустройством (40%) и лекарственным обеспечением (33%). Новый антипсихотик, над созданием которого компания трудилась почти 20 лет, призван принципиально изменить существующие подходы к лечению шизофрении и (вернуть) людей, которые живут с этим диагнозом, в социум.

Шизофрения — хроническое и инвалидизирующее психическое заболевание, для которого характерно нарушение мышления и восприятия. По статистике, им страдают около 1% населения планеты, ему в равной степени подвержены как мужчины, так и женщины. Симптомы заболевания делятся на три основных категории. Это позитивные: галлюцинации, бред, умственные и двигательные расстройства; и негативные: потеря мотивации, апатия, скудность речи, асоциальность. Выделяют также когнитивную симптоматику: расстройства мышления, восприятия, памяти и внимания.

Петр Морозов, д.м.н., профессор кафедры психиатрии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова подчеркивает: «Проблема пациентов, страдающих шизофренией в том, что они не осознают того, что больны. Они не понимают, что их заболевание — это огромное бремя как для них самих, так и для их родственников и общества в целом. Бремя, которое можно уменьшить за счет применения лекарственной терапии. Долгое время у нас в арсенале не было препаратов, которые воздействовали не только на позитивную, но и на негативную симптоматику, которая возникает у 60% пациентов и ведет к дезсоциализации пациентов. Кроме того, прежние терапевтические решения сопровождались большим количеством побочных эффектов. Появление нового препарата, который может одновременно снимать и ту, и другую симптоматику, вызывает значительно меньшее количество нежелательных явлений, мы приветствуем, поскольку видим за этим значительное улучшение качества оказания медицинской помощи».

Препарат, с которым связывают новые надежды пациентов и их родственников специалисты, — оригинальная разработка компании. За его создание она получила национальный грант-приз в области инноваций. Препарат уже пользуется значительным спросом в США, и выведен на рынки стран Западной и Восточной Европы.

Габор Орбан, генеральный директор компании, отмечает: «Мы гордимся тем, что мы — первая венгерская фармацевтическая компания, чья разработка так востребована на мировом рынке. Теперь мы видим, как наш препарат помогает многим пациентам с психическими расстройствами в США и Европе вернуться в социум. Мы чувствуем особое удовлетворение от того, что можем значительно изменить к лучшему жизни миллионов людей с шизофренией и их родственников. Мы уверены, что наш флагманский продукт будет не менее востребован и в России — одним из ключевых рынков для компании «Гедеон Рихтер»».

Говорит Атилла Варади, полномочный представитель компании «Гедеон Рихтер» в России: «Мы продолжим совместную работу с медицинским сообществом, сделаем все, что в наших силах, чтобы помочь

и пациентам, и их родственникам. Уверен, что вместе мы изменим отношение общества к пациентам с особенностями развития, психическими расстройствами, сделаем его еще более толерантным».

Согласно полученным в результате исследования ВЦИОМ данным среди проблем, с которыми сталкиваются пациенты с шизофренией, были названы трудности с трудоустройством (40%), а также с лекарственным обеспечением (33%). Причем среди тех, кто имеет родственников, страдающих этим заболеванием, этот процент выше: почти половина респондентов (45%) отметили, что главной сложностью является именно возможность получить необходимые препараты. Негатив со стороны общества (34%) был также назван в числе трудностей, через которые проходят пациенты. И несмотря на то что большинство опрошенных россиян (52%) не считают, что людям с шизофренией следует находиться подальше от остальных, все же более трети (38%) говорят об обратном — изоляции таких пациентов.

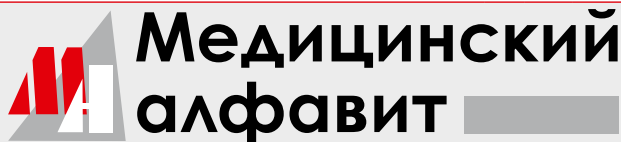
Кирилл Родин, директор по работе с органами государственной власти Всероссийского центра изучения общественного мнения утверждает: «С социологической точки зрения, данное заболевание относится к стигматизированным общественным явлениям. Выражаясь проще, это метка, которая делает человека изгоем для значительной части общества. Каково основное социальное последствие этой проблемы? Ее локализация внутри отдельной семьи или личности, резкое сокращение механизмов помощи данной категории больным со стороны общества и профилактики данного явления, что приводит к новым опасным инцидентам, связанным с асоциальными проявлениями и к еще большему усилению стигматизация заболевания. Как разорвать этот круг? Способ один: внимательное отношение со стороны общества к людям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации, повышение уровня информированности об этом заболевании и помощь близким и родственникам тех, кто столкнулся с подобным диагнозом».

В результате опроса было также выявлено:

- 90% россиян знают о таком психическом расстройстве, как шизофрения, причем 20% утверждают, что хорошо знакомы с его симптомами;
- каждый пятый (20%) знает о людях с расстройством «шизофренией» в своем окружении: у 4% есть родственники с таким расстройством, еще 16% знакомы с больными шизофренией лично или знают о таком диагнозе у кого-то из друзей или родственников знакомых;
- по мнению опрошенных, большинство россиян относятся к людям с психическими расстройствами так: с сочувствием (38%), с жалостью (34%), со страхом (26%), с недоверием (18%), с презрением (9%);
- наиболее характерными признаками шизофрении, по мнению опрошенных, являются: сильные перемены настроения (29%), раздвоение личности (27%), галлюцинации (17%);
- барьеры для обращения за психиатрической помощью со стороны родственников или знакомых человека с явными признаками шизофрении таковы: 38% опрошенных отметили страх огласки — они опасаются, что в случае визита к врачу о болезни узнают знакомые, 29% респондентов-родственников боятся отправки больного шизофренией в интернат или больницу.

В опросе ВЦИОМ приняли участие россияне в возрасте от 18 лет. Метод опроса — телефонное интервью по стратифицированной двухосновной случайной выборке стационарных и мобильных номеров объемом 1 600 респондентов. Для данной выборки максимальный размер ошибки с вероятностью 95% не превышает 2,5%.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



XXI КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ **ДАВИДЕНКОВСКИЕ** **ЧТЕНИЯ 26-27/09/2019**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

к 95-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки
РФ профессора В.С. Лобзина

ТЕМАТИКА ЗАСЕДАНИЙ

- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Нейроинфекции
- Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния
- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Гериатрия

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
 - Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
 - Отделение медицинских наук РАН
 - Всероссийское общество неврологов
 - Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
 - Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
 - Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
 - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
 - ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- | | |
|---------------------------|--|
| ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 | ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ |
| ДО 15 МАЯ 2019 | ПРИЕМ ТЕЗИСОВ |
| ДО 15 АВГУСТА 2019 | ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ |

В КАЧЕСТВЕ ПРИГЛАШЕННЫХ ЛЕКТОРОВ ВЫСТУПАЮТ ВЕДУЩИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ЭКСПЕРТЫ В РАЗНЫХ ОБЛАСТЯХ НЕВРОЛОГИИ



**ЧЕЛОВЕК
И ЕГО ЗДОРОВЬЕ**

Подробная информация на сайте: www.congress-ph.ru



**INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE**

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

бессонница

Здоровый сон -

десинхроноз (резкая смена часовых поясов)

метеочувствительность

бодрость
днем!

Отпускают
без рецепта!

Северная
ЗВЕЗДА
Мелотонин-С3
мелатонин
30 таблеток по 3 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МНН: Мелатонин Фармгруппа: адаптогенное средство ● 3 мг №20, 30, 60

Мелотонин-С3 способствует:

- организации биологического ритма и нормализации ночного сна*;
- улучшению качества сна, ускорению засыпания*;
- нормализации циркадных ритмов*;
- регулировке цикла «сон-бодрствование»*;
- адаптации организма метеочувствительных людей к резким изменениям погодных условий*.



www.melatonin-sz.ru

Препарат отпускают **без рецепта**

Регистрационный номер: ЛП-004758

* Из инструкции по мед. применению лек. препарата Мелатонин-С3

Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом или ознакомьтесь с инструкцией