

#1 2015

ISSN 2226-0757

# НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА  
*Atmosphere*

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

## Содержание

**Главный редактор**

С.Н. Иллариошкин

**Заместители главного редактора**

А.Н. Бойко

И.В. Литвиненко

М.М. Танащян

**Ответственный секретарь**

С.А. Клюшников

**Редакционный совет**

Л.И. Волкова (Екатеринбург)

Е.И. Гусев (Москва)

И.Н. Карабань (Киев)

Е.В. Костенко (Москва)

С.В. Котов (Москва)

О.С. Левин (Москва)

С.А. Лихачев (Минск)

М.А. Лобов (Москва)

В.В. Машин (Ульяновск)

В.А. Михайлов (Санкт-Петербург)

М.М. Одинак (Санкт-Петербург)

П.И. Пилипенко (Новосибирск)

М.А. Пирадов (Москва)

С.В. Прокопенко (Красноярск)

Р.А. Рахмонов (Душанбе)

В.И. Скворцова (Москва)

А.А. Скоромец (Санкт-Петербург)

А.И. Федин (Москва)

Н.В. Федорова (Москва)

Ф.А. Хабиров (Казань)

В.И. Шмырев (Москва)

Н.Н. Яхно (Москва)

**Технический редактор**

Н.Л. Хлебов

**Корректор**

Л.С. Бражникова

**Обработка иллюстраций**

Я.И. Терёшин

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без письменного разрешения издательства запрещено.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

ООО "АТМО"

Журнал "Нервные болезни"

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-58870 от 28 июля 2014 г.

Адрес редакции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80, ФГБНУ "Научный центр неврологии".

Тел.: (495) 490-20-43. E-mail: sni@neurology.ru

По вопросам подписки обращаться

по e-mail: atm-press2012@ya.ru

По вопросам размещения рекламы обращаться

по e-mail: hatmo@atmosphere-ph.ru

Подписано к печати 28.05.2015 г.

Отпечатано в типографии "Зетапринт"

Тираж 6000 экз.

© 2015 ООО "АТМО"

**Актуальные вопросы  
неврологии**

- 2** Болезнь Паркинсона  
и проблема дженериков  
*С.Н. Иллариошкин*

**Неврологический  
алгоритм**

- 6** Дифференциальная диагностика хорей  
*Ю.А. Селивёрстов, С.А. Клюшников*

**Научный обзор**

- 16** Когнитивные расстройства и их лечение  
при артериальной гипертензии  
*В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина*

**Клинический опыт**

- 23** Утомляемость и инсомния  
при болезни Паркинсона:  
общие механизмы и пути коррекции  
*М.Р. Нодель*

- 27** Диабетическая невропатия: опыт  
применения препарата Эспа-Липон  
*А.А. Пилипович*

**Клинический разбор  
Научного центра  
неврологии**

- 32** Трудности диагностики  
энцефалопатии Хашимото  
*И.С. Бакулин, Л.С. Адарчева,  
Л.Ш. Аскарова, Н.И. Стойда,  
О.С. Корепина, М.Н. Захарова*

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС В КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА "РОСПЕЧАТЬ" 81610



**Врачи РФ**  
Общероссийская  
социальная сеть

Генеральный интернет-партнер –  
Общероссийская социальная сеть "Врачи РФ"

# Болезнь Паркинсона и проблема дженериков

*С.Н. Иллариошкин*

Лечение болезни Паркинсона в настоящее время основывается на назначении леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и ряда дополнительных корректоров развивающегося нейротрансмиссивного дисбаланса. Комплексный характер многолетней терапии и высокая распространенность заболевания определяют серьезное экономическое бремя болезни Паркинсона как для пациента и его семьи, так и для всей системы здравоохранения. В связи с этим большое внимание уделяется внедрению препаратов-дженериков, однако их реальная терапевтическая эквивалентность оригинальным препаратам остается дискуссионной. В статье представлен предварительный опыт перевода пациентов с болезнью Паркинсона с оригинального прамипексола на его дженериковую форму. Рассматриваются возникающие при этом проблемы, делается попытка сформулировать клинические рекомендации при изменении схемы лечения, а также подчеркивается необходимость соблюдения определенной осторожности при переходе на препараты-дженерики, особенно у пациентов пожилого возраста.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, фармакоэкономика, агонисты дофаминовых рецепторов, дженерики, терапевтическая эквивалентность.

Болезнь Паркинсона является вторым по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием человека и встречается повсеместно. Основные двигательные проявления болезни Паркинсона связаны с дегенерацией дофаминергического нигростриатного пути, хотя распространенность нейродегенеративного процесса в головном мозге и полный спектр двигательных и недвигательных симптомов далеко выходят за пределы «дофаминовой парадигмы» и зависят от большого количества других центральных нейротрансмиссивных систем [12, 19]. На сегодняшний день болезнь Паркинсона представляет собой одну из основных проблем неврологии, медицинская и социальная значимость которой очевидны.

Основные успехи в лечении болезни Паркинсона связаны с заместительным подходом, предполагающим назначение предшественника дофамина леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, а также ряда дополнительных корректоров нейротрансмиссивного дисбаланса, развивающегося у таких пациентов [7, 23]. Не будет преувеличением сказать, что изучение болезни Паркинсона стало мощной движущей силой развития современной нейрофармакологии, а без всей совокупности противопаркинсонических средств сегодня уже трудно представить текущую неврологическую практику [16]. В многочисленных фармакоэкономических исследованиях выявлено, что прямые и косвенные расходы, связанные с ведением одного пациента с болезнью Паркинсона, сопоставимы в разных развитых странах мира и в зависимости от стадии болезни составляют от 5000 до 24 000 долл. США [1, 9]. Одним из естественных путей решения проблемы тяжелого экономического бремени, накладываемого этим заболеванием на

общество в целом и систему здравоохранения в частности, является использование противопаркинсонических препаратов-дженериков, как правило выигрывающих в цене по сравнению с оригинальными препаратами. Однако при этом, особенно применительно к курабельным заболеваниям и состояниям, при которых эффект препарата может быть зафиксирован буквально «по минутам» (болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень и т.п.), возникает большое количество проблем, требующих серьезного обсуждения.

Под «дженериком» («дженерическим продуктом») понимают лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как референтный препарат, и чья биозэквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности [14]. Синоним дженерика – термин «воспроизведенное лекарственное средство». По имеющимся оценкам, в мире на долю дженериков приходится от 77 до 88% всего фармрынка, а в нашей стране – свыше 90% [2, 3, 10]. Экономические преимущества дженериков в системе здравоохранения очевидны, однако вопросы терапевтической эквивалентности брендируемых и дженериковых форм до конца не решены. В большинстве случаев (хотя и не во всех странах) при регистрации дженериков требуется проведение дополнительных клинических исследований по оценке сопоставимости клинического эффекта и профиля безопасности нового и оригинального препаратов. Многими авторами подчеркивается недопустимость перенесения результатов клинических испытаний оригинальных препаратов на копии, что часто практикуется производителями дженериков [6]. Для ряда лекарственных препаратов установлено, что 70% их дженериковых форм растворяются значительно медленнее оригинала, а до 80% дженериков отличаются от оригинала по количеству действующего

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

начала в единице продукта; количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу, в большинстве воспроизведенных образцов также больше, чем в оригинале [8, 21]. Для “одинаковых” препаратов различных производителей могут различаться схемы титрования (что отражается, например, на составе блистеров и числе таблеток в упаковках, рассчитываемых на определенный период титрования – 1 нед, 21 день и т.д.), а иногда даже и рекомендуемые средние/максимальные дозы. Разумеется, всё это усложняет клиническую практику и требует от врачей накопления собственного опыта в назначении конкретных форм препарата, в том числе дифференцированного учета возможных побочных эффектов.

Очевидным преимуществом оригинальных препаратов является нередкое наличие определенной линейки лекарственных форм с различными свойствами, позволяющих проводить индивидуальную, дифференцированную терапию исходя из особенностей клинической картины болезни. Это хорошо видно на примере оригинальных форм прамипексола – стандартной и пролонгированной модификаций препарата **Мирапекс**. Наличие в арсенале врача наряду со стандартным Мирапексом формы с контролируемым высвобождением – Мирапекса ПД – позволяет обеспечивать стабильный 24-часовой эффект у пациентов с болезнью Паркинсона при однократном приеме таблетки независимо от режима питания и каких-либо других факторов [4]. Это значительно повышает комплаентность больных, упрощает схему лечения и способствует улучшению качества жизни, а также помогает добиться более стабильной дофаминергической стимуляции. Понятно, что перспектива возможного перехода на форму с контролируемым высвобождением является важным аргументом, побуждающим сделать выбор в пользу оригинального препарата с самого начала терапии.

В настоящее время твердо установлено, что режим противопаркинсонической терапии имеет чрезвычайно большое значение в поддержании стабильности достигаемого клинического эффекта и детерминировании риска развития лекарственных осложнений (дискинезий, флуктуаций) [11, 20]. Традиционно способность индуцировать такие осложнения приписывается леводопе, однако необходимо помнить, что дискинезии могут развиваться также и на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов [17]. Поэтому чувствительность пациентов к нюансам дофаминергической стимуляции препаратами-агонистами весьма велика, и риск дестабилизации хрупкого нейротрансмиттерного баланса при любом изменении общей схемы лечения или ее отдельных компонентов (особенно в развернутой стадии болезни, на фоне множества принимаемых препаратов) нельзя недооценивать. Известно, что доля “нон-респондеров” при приеме основных препаратов из группы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, ропинирола, пирибедила и др.) примерно одинакова

и составляет приблизительно 20–25% [5, 24]. Наш опыт работы с “оригинальным” Мирапексом свидетельствует о том, что симптоматическое и побочное действия препарата очевидны уже при приеме небольшой дозы в процессе титрования, а дальнейшее увеличение дозы, влияя на степень клинического эффекта, почти не изменяет зафиксированную “откликаемость” или “неоткликаемость” конкретных пациентов на препарат [5]. До тех пор, пока не будет убедительно продемонстрирована аналогичность такого “профиля индивидуальной чувствительности” для оригинального и дженериковых препаратов, говорить об их полной идентичности не представляется возможным.

Иллюстрацией вышеизложенному могут служить следующие клинические случаи.

Под нашим наблюдением находилось 3 пациента со смешанной формой болезни Паркинсона, III стадия по функциональной шкале Хен-Яра (2 мужчины, 1 женщина, возраст 58, 67 и 71 год соответственно), которые были переведены с приема оригинального прамипексола (Мирапекс) на одну из дженериковых форм этого препарата, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Во всех случаях прамипексол в дозе 1,5 или 3,0 мг/сут принимался в комбинации с препаратами леводопы (леводопа/карбидопа – 2 больных, леводопа/бенсеразид – 1 больной). У 2 больных была проведена одномоментная замена Мирапекса со стандартным высвобождением на прамипексол дженерик в эквивалентной дозе, а у 1 пациента – одномоментная замена Мирапекса ПД 3 мг/сут на прамипексол дженерик в эквивалентной дозе (основанием для этого послужила избыточная дневная сонливость, трактованная лечащим врачом как осложнение приема именно пролонгированной формы препарата). У 1 пациента после изменения схемы лечения на протяжении 6 нед наблюдения каких-либо изменений в состоянии не произошло. У двух других больных спустя короткое время после перехода с оригинального препарата на воспроизведенный было отмечено ухудшение состояния той или иной степени: некоторое усиление феномена истощения действия дозы леводопы (1 больной); нарастание умственной и физической утомляемости, снижение работоспособности (1 больной); усиление ночных симптомов (2 больных); появление крампи (2 больных); тенденция к снижению артериального давления (1 больной). В обоих этих случаях речь шла о пациентах более пожилого возраста (67 и 71 год), принимавших достаточно большую дозу прамипексола (3 мг/сут) на протяжении более чем 5-летнего периода (5,5 и 8 лет), при этом один из них перешел на прамипексол дженерик с препарата Мирапекс ПД. У пациента, отметившего отчетливое ухудшение состояния уже на 4-й день приема прамипексола дженерика, на протяжении длительного времени имели место запоры (иногда сменяющиеся неустойчивым стулом) и периодические эпизоды “пропуска” дозы леводопы (хронический субатрофический гастрит в анамнезе).

Оба указанных пациента с болезнью Паркинсона вернулись к приему оригинальной формы прамипексола спустя 15–25 дней от момента изменения схемы лечения, после чего их состояние стабилизировалось.

Таким образом, согласно нашему опыту, на замену препарата хуже реагировали пожилые пациенты, которые в нашей серии случаев принимали более высокую дозу прамипексола (3 мг). Хорошо известно, что риск осложнений при применении агонистов дофаминовых рецепторов увеличивается с возрастом, а у пациентов старше 70 лет назначение агонистов дофаминовых рецепторов обычно не рекомендуется [7, 24]. Очевидно, у таких больных в силу повышенной чувствительности к прямой дофаминергической стимуляции тем более не может быть рекомендован переход с оригинальной формы дофаминового агониста на дженерик. Плохо перенес переход на дженерик со стандартным высвобождением прамипексола пациент, получавший ранее пролонгированную форму препарата – Мирапекс ПД.

Интересно, что наиболее отчетливое и быстрое ухудшение в 1 случае было ассоциировано с многолетним нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, и это не случайно. Вегетативной иннервации желудочно-кишечного тракта и кишечной абсорбции в настоящее время придается большое значение не только в фармакокинетике противопаркинсонических средств (в первую очередь леводопы), но и в патогенезе самого заболевания в связи с возможным центрипетальным распространением патологической изоформы  $\alpha$ -синуклеина от нейронов мейсснерова и ауэрбахова сплетений кишечника по волокнам п. vagus в стволовые структуры мозга [18]. Состояние желудочно-кишечного тракта является значимым фактором, во многом определяющим при болезни Паркинсона результат лечения, поэтому очевидно, что какие-либо нарушения в этой сфере могут осложнить процесс перехода с одного препарата на другой, даже близкий по своим свойствам [22].

Для пациентов с болезнью Паркинсона, так же как и для больных с другими хроническими неврологическими заболеваниями, в той или иной степени характерен плацебо-эффект. Интересно, что в недавней работе A.J. Esray et al. (2015) был проанализирован результат приема плацебо при болезни Паркинсона с двигательными флуктуациями в зависимости от озвученной стоимости препарата, который принимал пациент. Если больной при назначении плацебо думал, что это новый “дорогой” агонист дофаминовых рецепторов, клинический эффект был почти в 2 раза выше (и даже приближался к таковому леводопы), чем в случаях, когда пациенту говорили о назначении ему “дешевого” средства [15]. Эти различия наблюдались даже в паттернах активации мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии [15]. В этой связи характерно, что в наших наблюдениях ни у кого из больных, переведенных со “старой” оригинальной формы прамипексола на “новый”

дженерик, не было отмечено улучшения – напротив, у двоих наблюдалось определенное ухудшение симптоматики. Другими словами, элемент “новизны” никак не способствовал лучшей переносимости проводимого лечения, что может свидетельствовать в пользу оригинального прамипексола (Мирапекса).

Анализ данных литературы, многолетняя клиническая практика и наш собственный предварительный опыт позволяют сделать несколько выводов.

1. Переход на дженерик нецелесообразен у пациентов, принимающих оригинальный противопаркинсонический лекарственный препарат в течение длительного времени, а также в случаях приема высоких доз оригинального противопаркинсонического препарата.

2. Переход на дженерик у пациентов пожилого возраста сопряжен с риском субъективного ухудшения и усугубления клинической картины, поэтому такое изменение терапии лучше, по-видимому, осуществлять у более молодых пациентов, особенно принимающих препарат относительно недавно.

3. Риск ухудшения при переходе на дженериковую форму выше у пациентов с запорами и гастропарезом.

4. Необходимо стремиться сохранять режим постоянной дофаминергической стимуляции, достигнутый при приеме оригинального препарата – агониста дофаминовых рецепторов с пролонгированным (24-часовым) действием.

5. Общие закономерности титрования дозы, установленные для оригинального лекарственного препарата, не вполне применимы при использовании дженерика. Каждый дженерик, относящийся к группе противопаркинсонических средств, должен проходить свой собственный путь клинических исследований, с последующей выработкой детальных рекомендаций по дозировкам и режиму титрования.

6. Профиль побочных эффектов и переносимость дженериков могут по ряду тонких признаков отличаться от аналогичных характеристик оригинальных препаратов.

Всё вышеуказанное требует от врача большой осторожности, ответственности и терпения при принятии решения о, казалось бы, “равноценной” замене агониста дофаминовых рецепторов или другого противопаркинсонического средства на дженериковую форму. По возможности такого перехода следует избегать, особенно при многолетнем приеме конкретного лекарственного препарата, приеме больших доз препарата, у пациентов старших возрастных групп и у пациентов с определенными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. При приеме пролонгированной формы оригинального агониста дофаминовых рецепторов (Мирапекса ПД) перевод на дженерик со стандартным режимом абсорбции чаще всего не оправдывается.

Современные возможности терапии болезни Паркинсона позволяют существенно увеличить ожидаемую про-



должительность жизни, в силу чего внимание к изложенным долговременным факторам ведения пациентов, влияющим на качество их жизни, комплаентность и прогноз, является особенно значимым [13].

### Список литературы

- Гехт А.Б., Попов Г.Р. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 223.
- Государственный реестр лекарственных средств // <http://grls.rosminzdrav.ru>
- Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // [http://www.remedium.ru/section/state/detail.php?ID=46319&SHOWALL\\_1=1](http://www.remedium.ru/section/state/detail.php?ID=46319&SHOWALL_1=1)
- Иллариошкин С.Н. // Фарматека. 2013. № 13. С. 28.
- Иллариошкин С.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 26.
- Карпов О.И. // Фарматека. 2004. № 3/4. С. 15.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2014.
- Панюшин Р. // Фармацевт. вестн. 2003. № 16. С. 23.
- Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н. // Журн. неврол. и психиатр. 2013. № 11. С. 100.
- Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. // Кач. клин. практ. 2013. № 2. С. 63.
- Aquino C.C., Fox S.H. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 80.
- Brefel-Courbon C. // Presse Med. 2002. V. 31. P. 1240.
- Clarke C.E. // Mov. Disord. 1995. V. 10. P. 250.
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use // [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf)
- Espay A.J. et al. // Neurology. 2015. V. 84. P. 1.
- Fahn S., Poewe W. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1.
- Hauser R.A. et al. // Arch. Neurol. 2006. V. 63. P. 1756.
- Jellinger K.A. // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 107.
- Jenner P. et al. // J. Parkinson's Dis. 2013. V. 3. P. 1.
- Manson A. et al. // J. Parkinson's Dis. 2012. V. 2. P. 189.
- Nightingale C.H. // Clin. Drug Invest. 2000. V. 19. P. 293.
- Poewe W. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 14.
- Poewe W. // Clin. Interv. Aging. 2010. V. 7. P. 229.
- Rascol O. et al. // Handb. Clin. Neurol. 2007. V. 84. P. 73.



### Продолжается подписка на научно-практический журнал

## “НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 420 руб., на один номер – 210 руб. Подписной индекс 81610.



### Продолжается подписка на научно-практический журнал

## “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 37211.



### Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования

## “ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 480 руб., на один номер – 240 руб. Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на эти и любые другие журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51

# Дифференциальная диагностика хореи

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников

Хорея относится к гиперкинетическим двигательным расстройствам и характеризуется избыточными беспорядочными резкими неритмичными насильственными движениями. Ее выраженность может варьировать от легкого двигательного беспокойства с периодически усиливающейся жестикуляцией и чрезмерной двигательной экспрессией (например, беспокойные движения в руках и неуверенная походка с пританцовыванием) до непрекращающихся выраженных насильственных движений во всем теле, приводящих к значительной инвалидизации. Настоящая статья посвящена различным причинам хореи как двигательного расстройства и вопросам диагностики состояний, сопровождающихся рассматриваемым гиперкинезом.

**Ключевые слова:** наследственная хорея, приобретенная хорея, причины, сбор анамнеза, осмотр, лабораторно-инструментальные обследования, генетическое тестирование и консультирование, медикаментозная коррекция.

## Историческая справка

Термин “хорея” происходит от греческого слова χορεία, означающего “танец”. Впервые в медицинском контексте его использовал алхимик Парацельс (1493–1541) при описании Chorea Sancti Viti (пляска святого Витта), которая, возможно, была эпидемическим вариантом истерической хореи у людей, впадавших в религиозный экстаз [24]. Позднее Т. Сиденгам (Т. Sydenham, 1624–1689) в процессе изучения пляски святого Витта выделил форму детской хореи, которая теперь носит его имя. В 1872 г. Дж. Гентингтон (G. Huntington, 1850–1916; в русской транскрипции его фамилия встречается также как Хантингтон) спустя год после получения диплома врача описал наследственный вариант хореи с дебютом во взрослом возрасте, сопровождающийся когнитивными и психическими нарушениями. Впоследствии это заболевание получило название “болезнь Гентингтона” (БГ) (в литературе она нередко обозначается также как “хорея Гентингтона”). На сегодняшний день БГ является наиболее частой причиной наследственной хореи. Мутация, приводящая к ее развитию, была выявлена в 1993 г. благодаря усилиям международной исследовательской группы [19].

Хорея может быть наследственной и приобретенной (табл. 1).

## Причины наследственной хореи

### Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона является неуклонно прогрессирующим аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеванием и самой частой причиной наследственной хореи. Как правило, БГ манифестирует во взрослом возрасте (средний возраст дебюта примерно 40 лет), однако описаны формы этого заболевания с дебютом в детском и пожилом возрасте. Смерть наступает спустя 15–20 лет

В неврологическое отделение ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Юрий Александрович Селивёрстов** – аспирант.

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

после появления симптомов заболевания. Болезнь Гентингтона встречается повсеместно. Распространенность ее в популяции Западной Европы составляет в среднем 4–10 случаев на 100 000 населения, что позволяет отнести это заболевание к орфанным [1].

**Таблица 1.** Причины наследственной и приобретенной хореи (адаптировано из [41])

Причины наследственной хореи
Болезнь Гентингтона (наиболее частая причина наследственной хореи) Хореоакантоцитоз Синдром Маклеода Дентаторубропаллидолюисова атрофия Доброкачественная наследственная хорея Спинаocerebellарные атаксии 1-го, 2-го и 17-го типов Митохондриальные заболевания Наследственные прионные заболевания, включая гентингтоноподобное заболевание 1-го типа Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа – связано с мутацией в гене юнктофилина (junctophilin) Гентингтоноподобное заболевание 3-го типа – мутация неизвестна, очень редкое заболевание Болезнь Вильсона Болезнь Фридрейха Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге Атаксия-телеангиэктазия Нейроферритинопатия Лизосомальные болезни накопления Нарушения обмена аминокислот Туберозный склероз
Причины приобретенной хореи
Очаговые поражения вещества головного мозга (например, вследствие инсульта или новообразования) Применение некоторых лекарственных препаратов (табл. 2) Хорея беременных Тиреотоксикоз Системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром Постинфекционный синдром: <ul style="list-style-type: none"> <li>• хорея Сиденгама (вследствие инфекции, вызванной стрептококком группы А);</li> <li>• детские аутоиммунные нейропсихические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией;</li> <li>• энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса</li> </ul> Истинная полицитемия Инфекционные заболевания (СПИД, вариантная болезнь Крейтцфельда–Якоба)

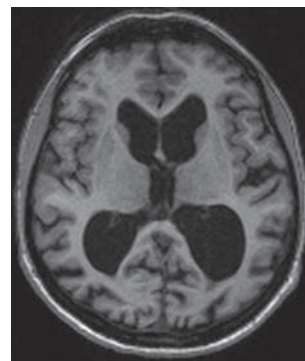
Таблица 2. Генетические заболевания с фенотипом, близким к БГ (адаптировано из [41])

Заболевание	Причина
<b>Истинные фенокопии БГ</b>	
Гентингтоноподобное заболевание 1-го типа	Увеличение числа так называемых октапептидных повторов в гене, кодирующем прионный белок
Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем юнктофилин-3
Гентингтоноподобное заболевание 3-го типа	Мутация не идентифицирована
Спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем TATA-связывающий белок
Другие наследственные прионные заболевания	Мутации в гене, кодирующем прионный белок
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атаксин-1
Спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атаксин-3
Дентаторубропаллидолюисова атрофия	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атрофин-1
Хореоакантоцитоз	Мутация в гене, кодирующем хореин
Нейроферритинопатия	Мутация в гене, кодирующем легкую цепь ферритина
Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге/пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация	Мутации в гене <i>PANK2</i>
<b>Заболевания, клиническая картина которых может быть схожа с БГ</b>	
Болезнь Вильсона	Мутация в гене, кодирующем АТФазу 7В, переносящую медь
Доброкачественная наследственная хорей	Мутация в гене, кодирующем тиреоидный фактор транскрипции-1
Болезнь Фридрейха	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем фратаксин
Митохондриальные заболевания	Мутации в митохондриальной ДНК или генах ядерной ДНК, кодирующих митохондриальные белки

Суть мутации, приводящей к развитию БГ, заключается в экспансии CAG-повторов (кодирующих глутамин) в 1-м экзоне гена *HTT*, ответственного за синтез белка гентингина [2, 19]. Такой “полиглутаминовый” тип мутации характерен также для спиноцеребеллярной атаксии (СЦА) 1-го типа и ряда других наследственных нейродегенеративных заболеваний [22]. В норме число CAG-повторов в гене *HTT* варьирует от 10 до 29 копий, в то время как при БГ их количество составляет 36 и более. Следует отметить, что при экспансии в 36–39 повторов заболевание имеет неполную пенетрантность [35]. Размер CAG-экспансии имеет тенденцию к увеличению из поколения в поколение, особенно если передача мутации происходит по отцовской линии [25]. Это явление лежит в основе антиципации – усиления выраженности проявлений заболевания в последующих поколениях. Интересно, что в популяции может наблюдаться и явление, обратное антиципации, с уменьшением величины CAG-экспансии в последующем поколении. Существует корреляция между количеством CAG-повторов и возрастом дебюта БГ – чем больше величина этой тринуклеотидной экспансии, тем раньше манифестирует заболевание [5]. У большинства носителей мутации более чем с 50 CAG-повторами симптомы болезни, как правило, развиваются в возрасте до 30 лет. Вместе с тем величина CAG-экспансии определяет возраст дебюта БГ лишь на 60% и не позволяет судить о возможных фенотипических особенностях и темпах прогрессирования заболевания [27]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у симптомных носителей мутации выявляется выраженная заместительная гидроцефалия (ex vacuo) за

счет прогрессирующей атрофии вещества головного мозга, в частности хвостатых ядер (рис. 1).

Болезнь Гентингтона характеризуется большим фенотипическим разнообразием. Ее проявления могут изменяться по мере развития патологического процесса. Так, прогрессирование заболевания может сопровождаться постепенным уменьшением выраженности хорей и усилением иных симптомов [26]. Нередко бывает сложно четко определить дебют БГ: у многих пациентов психические и



**Рис. 1.** Атрофия вещества головного мозга при БГ: МРТ пациентки И., 46 лет. Величина CAG-экспансии – 43 повтора, длительность заболевания – 10 лет. На T1-взвешенном изображении (аксиальный срез) отмечается выраженная внутренняя заместительная гидроцефалия за счет атрофии вещества головного мозга; на представленном срезе видна в том числе атрофия головок хвостатых ядер. Здесь и на рис. 2, 3: наблюдение V неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”.



когнитивные нарушения могут предварять двигательные. Формально клинический диагноз БГ принято выставлять при наличии двигательных симптомов болезни, которые могут манифестировать общим двигательным беспокойством, беспокойными движениями в руках и ногах, про-воцируемыми стрессом или ходьбой. Глазодвигательные нарушения являются обязательным и нередко самым ранним двигательным симптомом (например, увеличение латентности и замедление скорости саккадических движений глазных яблок и пр.). По мере прогрессирования заболевания возникают грубые нарушения следящих движений глазных яблок, больному становится практически невозможно зафиксировать взгляд на чем-либо, а к хорее различной степени выраженности присоединяются иные экстрапиримидные нарушения, такие как дистония и паркинсонизм. Одним из ключевых двигательных нарушений является невозможность полностью произвольно контролировать двигательную активность, удерживать какую-либо позу вследствие грубых насильственных движений. На развернутых стадиях БГ больным сложно выполнять движения, требующие тонкой координации; общий темп двигательной активности замедляется; значительно нарушается ходьба; развиваются постуральные нарушения, приводящие к падениям; характерны также дизартрия и дисфагия [41].

Когнитивные нарушения возникают уже на ранних этапах заболевания и служат практически универсальным проявлением БГ, варьируя по своей выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия, а также импульсивное поведение. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе [14].

Психические нарушения при БГ характеризуются в первую очередь депрессией и тревогой. Также у таких пациентов нередко наблюдается раздражительность, которая иногда является причиной агрессивного поведения. Развитие обсессивно-компульсивных расстройств может значительно ухудшать качество жизни лиц, живущих вместе с такими больными. Реже у больных БГ могут наблюдаться психозы. Реализованные суициды и суицидальные попытки встречаются при БГ в 4 раза чаще, чем в общей популяции, и в 5% случаев являются причиной смерти при этом заболевании [17]. Коррекцию психических нарушений следует проводить с помощью соответствующих лекарственных препаратов, применяемых в психиатрии [4].

Особая форма заболевания – ювенильная БГ: она протекает значительно тяжелее и характеризуется меньшей продолжительностью жизни больных. Наиболее частым вариантом ювенильной БГ является акинетико-ригидный (форма Вестфаля), при котором проявления хорей минимальны, а на первый план выходят паркинсонический и дистонический синдромы. У пациентов с ювенильной формой БГ выше ве-

роятность развития эпилептических приступов, чем у больных с дебютом заболевания во взрослом возрасте [26].

### Гентингтоноподобные синдромы

Сочетание прогрессирующей хорей, когнитивных нарушений, психических расстройств и аутосомно-доминантного типа наследования в свое время являлось достаточным для диагностирования БГ. Однако с внедрением в рутинную практику генетического тестирования обнаружилось, что примерно в 1% случаев при подозрении на БГ этот диагноз генетически не подтверждался – такие случаи стали относить к фенокопиям БГ (см. табл. 2). Генетическое подтверждение той или иной фенокопии БГ является успешным лишь в 2% случаев [38]. Существует ряд заболеваний, меньше напоминающих БГ, но тем не менее сопровождающихся в ряде случаев хореей с когнитивными и (или) психическими нарушениями.

### Гентингтоноподобные заболевания 1–3-го типа

Гентингтоноподобное заболевание (Huntington's disease-like – HDL) 1-го типа (HDL1) является редким наследственным прионным заболеванием (см. ниже). Развитие HDL2 обусловлено CAG/CTG-экспансией в гене, кодирующем юнктофилин-3 (junctophilin-3); это заболевание является еще более редким – исключение составляют жители Африки, где HDL2 встречается почти так же часто, как и БГ [29]. HDL3 – крайне редкое заболевание; мутация, приводящая к его развитию, до сих пор не идентифицирована.

### Спиноцеребеллярные атаксии

Спиноцеребеллярные атаксии составляют обширную группу нейродегенеративных заболеваний, ряд из которых имеет аутосомно-доминантный тип наследования и сопровождается мозжечковой атаксией в сочетании с широким спектром других нарушений, включая такой гиперкинез, как хорей. В клиническую картину СЦА 17-го типа входят когнитивные и нейропсихические нарушения – это заболевание, также известное как HDL4, является наиболее частой фенокопией БГ в европейской популяции [36, 38]. Среди прочих атаксий СЦА 1-го и 3-го типов наиболее часто сопровождаются хореей.

### Дентаторубропаллидолюисова атрофия

Это заболевание приводит к развитию атаксии, хорей и когнитивных нарушений, но, как правило, отличается от БГ наличием миоклонической эпилепсии [36].

### Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в головном мозге

Нейроферритинопатия является редким аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в гене *FTL*, кодирующем легкую цепь ферритина. Оно сопровождается патологическим накоплением железа в базальных ядрах, что приводит к развитию хорей и иных двигательных расстройств, а также когнитивных нарушений [12]. Ней-

родегенерация с накоплением железа в головном мозге (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация), ранее известная как болезнь Галлервордена–Шпатца, развивается вследствие мутации в гене *PANK2*, кодирующем пантотенаткиназу-2, имеет аутомно-рецессивный тип наследования и может сопровождаться хореей [21]. При этом заболевании при МРТ головного мозга выявляется характерная картина, носящая название “глаз тигра” (рис. 2).

### Нейроакантоцитоз

Нейроакантоцитоз включает в себя группу неврологических заболеваний, при которых в периферической крови выявляются акантоциты – эритроциты с шипообразными отростками [41].

**Хореоакантоцитоз** – редкое аутомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене *CHAC*, кодирующем белок хореин [40]. Оно характеризуется дебютом во взрослом возрасте с двигательными, когнитивными и психическими нарушениями, которые могут напоминать БГ. Из двигательных расстройств могут наблюдаться хорее, дистония и тики. Характерной является орофациальная дистония с выведением языка и прикусыванием языка и губ. Психические и когнитивные нарушения схожи с таковыми при БГ, однако в отличие от последней у половины пациентов встречаются эпилептические приступы; нередко также отмечаются дистальные амиотрофии или полиневропатия с повышением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови [15].

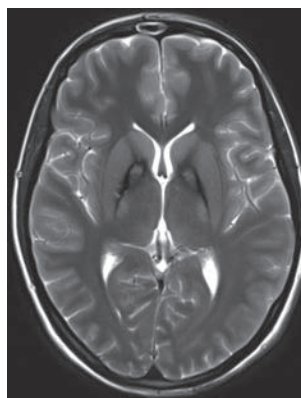
**Синдром Маклеода** – X-сцепленное рецессивное заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене *HK*, кодирующем белок, необходимый для экспрессии на поверхности эритроцитов антигенов группы Kell. При этом заболевании часто наблюдаются хорее с вовлечением конечностей и лицевые тики, а выраженная дистония встречается реже, чем при хореоакантоцитозе. Синдром Маклеода может также сопровождаться аксональной полиневропатией, деменцией подкоркового типа, психическими нарушениями, кардиомиопатией и гемолитической анемией [15].

### Прионные заболевания

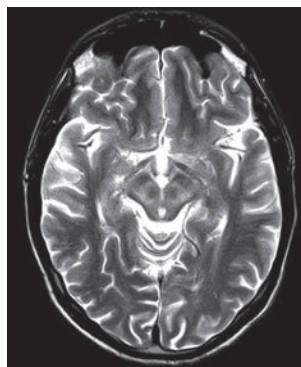
HDL1 – особое заболевание из группы семейных прионных болезней, обусловленное увеличением числа так называемых октапептидных повторов в гене, кодирующем прионный белок (*PRNP*). Вместе с тем иные мутации в гене *PRNP* также могут приводить к развитию хорей и когнитивных нарушений и напоминать фенотип БГ.

### Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона (болезнь Вильсона–Коновалова, или гепатолентикулярная дегенерация) является аутомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся нарушением обмена меди вследствие мутации в гене *ATP7B*, кодирующем медьтранспортирующую АТФазу. Чаще всего неврологические проявления этого заболевания включают



**Рис. 2.** Феномен “глаз тигра”: МРТ головного мозга пациентки Р., 23 года, с мутацией в гене *PANK2*. “Глазами тигра” называют участки гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях (аксиальный срез) от области бледных шаров с гиперинтенсивным вкраплением в центре (в обоих полушариях большого мозга).



**Рис. 3.** Феномен “морды большой панды”: МРТ головного мозга пациента П., 27 лет, с болезнью Вильсона. На T2-взвешенном изображении (аксиальный срез) отмечаются участки гиперинтенсивного сигнала от структур среднего мозга, что создает картину, напоминающую, по мнению некоторых исследователей, морду большой панды.

в себя акинетико-ригидный синдром, дизартрию, дистонию, тремор и атаксию. Примерно в 15% случаев может наблюдаться хореоформный гиперкинез. У большинства пациентов с неврологической симптоматикой при обследовании выявляются кольца Кайзера–Флейшера в роговице, изменения в головном мозге при МРТ (при их локализации в области структур среднего мозга картина на МРТ может напоминать морду большой панды – рис. 3). Диагноз подтверждается низким содержанием церулоплазмينا в плазме крови, повышенной экскрецией меди с мочой и высоким содержанием меди в паренхиме печени (при биопсии) [28].

### Доброкачественная наследственная хорее

Доброкачественная наследственная хорее является доминантно наследуемым заболеванием, связанным с мутацией в гене *TITF1*, кодирующем тиреоидный фактор транскрипции-1. Эта болезнь характеризуется медленно прогрессирующей хореей с дебютом в раннем возрасте в отсутствие когнитивных нарушений и иных неврологических расстройств [6]. В то же время в ряде случаев могут наблюдаться дистония, миоклонии, дизартрия, нарушения походки и интеллекта [37].

### Болезнь Фридрейха

Болезнь Фридрейха – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся в большинстве случаев прогрессирующей мозжечковой атаксией, полиневропатией, сердечными нарушениями и сахарным диабетом. Хорее является редким неврологическим проявлением этого заболевания [20].

**Таблица 3.** Лекарственные препараты, применение которых может вызывать хорею [41]

Нейролептики  
Леводопа  
Противоэпилептические препараты:  
• фенитоин;  
• карбамазепин;  
• препараты вальпроевой кислоты;  
• габапентин  
Психостимуляторы:  
• амфетамины;  
• кокаин;  
• метилфенидат  
Бензодиазепины  
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы  
Препараты лития  
Агонисты дофаминовых рецепторов

## Митохондриальные заболевания

Мутации в генах, кодирующих митохондриальные белки, нередко могут приводить к неврологическим нарушениям. Наиболее частыми из последних являются миоклонии и дистония, однако хорея также может наблюдаться в клинической картине подобных заболеваний, напоминая БГ [7].

## Причины приобретенной хорей

Если клиническая картина заболевания позволяет предполагать приобретенный характер хорей, причину двигательного расстройства, как правило, удастся идентифицировать (см. табл. 1) [41]. Относительно недавно проведенный анализ случаев приобретенной хорей среди жителей Италии показал, что наиболее частыми причинами этого гиперкинеза были инсульт, применение лекарственных препаратов, СПИД и метаболические нарушения (гипергликемия, гипонатриемия и гипоксия) [34]. Тем не менее наиболее частые причины приобретенной хорей могут варьировать в зависимости от региона: например, в Бразилии таковой является хорея Сиденгама [9].

## Сосудистая хорея

Сосудистые очаги в области базальных ядер могут приводить к хорее с острым началом в конечностях на противоположной очагу стороне. Хорея вследствие инсульта чаще всего самостоятельно регрессирует [18].

## Постинфекционное аутоиммунное поражение центральной нервной системы

Хорея и нейропсихические нарушения входят в клиническую картину хорей Сиденгама и заболеваний из группы детских аутоиммунных нейропсихических расстройств, ассоциированных со стрептококковой инфекцией (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – PANDAS). Хорея Сиденгама является одним из основных проявлений ревматической лихорадки. Она развивается у детей, преимущественно у девочек, и в настоящее время в развитых странах встречается редко в связи с широким применением противомикробных препаратов. Для этого расстройства характерны хорея, тики,

поведенческие нарушения и обсессивно-компульсивный синдром. Чаще всего хорея Сиденгама разрешается самостоятельно в течение 6 мес, однако в 20% случаев она может иметь возвратное течение. В плазме крови при этом определяются антитела к клеткам базальных ядер [13]. Механизм развития заболевания связывают с перекрестной реакцией антистрептококковых антител с нейронами базальных ядер. В случаях с рефрактерной хореей эффективным может быть применение глюкокортикостероидов, внутривенное введение иммуноглобулина и обмен плазмы [10, 33]. Описаны случаи хорей с антителами к клеткам базальных ядер после перенесенного герпетического энцефалита [30].

## Лекарственная хорея

В неврологической практике наиболее частой причиной лекарственной хорей является применение нейролептиков (поздние дискинезии) и леводопы. Тем не менее целый ряд прочих лекарственных препаратов может вызывать этот гиперкинез (табл. 3). Как правило, лекарственная хорея регрессирует при отмене соответствующего препарата, однако в некоторых случаях может персистировать в течение нескольких месяцев и лет (например, при поздних дискинезиях) [41]. Хорея вследствие применения пероральных контрацептивов связана с хореей Сиденгама у детей – ее патогенез также может быть обусловлен выработкой антител к нейронам базальных ядер [31].

## Прочие причины приобретенной хорей

- В ряде случаев у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) может развиваться хорея, чаще всего в начале заболевания; она может предшествовать иным проявлениям СКВ на несколько лет. Группу повышенного риска по развитию хорей составляют больные, у которых выявляются антитела к фосфолипидам.
- Антифосфолипидный синдром, характеризующийся сочетанием образования антител к фосфолипидам с повторными тромбозами, невынашиванием беременности и тромбоцитопенией, может наблюдаться независимо от СКВ и являться отдельной причиной возникновения у больного хорей [11].
- В редких случаях хорея может развиваться при тиреотоксикозе, что напрямую связано с повышенной выработкой гормонов щитовидной железы. В этом случае гиперкинез, как правило, регрессирует на фоне лечения основного заболевания [23].
- У больных СПИДом может развиваться гемихорея как первое клиническое проявление заболевания, что чаще всего является следствием формирования токсоплазменного абсцесса [34]. К более редким причинам относятся криптококковая инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-энцефалит и лекарственная терапия основного заболевания [39].
- Хорея беременных, как правило, развивается в I триместре беременности и не сопровождается какими-либо дру-

гими нарушениями. Факторами риска ее развития являются наличие в анамнезе ревматической лихорадки, образования антител к клеткам базальных ядер и антифосфолипидного синдрома [16].

- Крайне редко хорей может наблюдаться при истинной полицитемии – миелопролиферативном заболевании, приводящем к увеличению массы циркулирующих эритроцитов и, как следствие, к неврологическим нарушениям [32]. Примечательно, что хорей не наблюдается при вторичной полицитемии. Этот факт свидетельствует в пользу молекулярных нарушений, лежащих в основе хорей при истинной полицитемии [8].

### Подходы к обследованию

В основе диагностики этиологии хорей, как и любого другого расстройства, лежат подробно собранный анамнез, детальный осмотр (как общий, так и неврологический) и выстроенный с учетом этого план лабораторно-инструментального обследования.

### Особенности сбора анамнеза

В первую очередь необходимо попросить пациента детально описать свои жалобы на насильственные движения. У пациента с легкой хореей на приеме выявить гиперкинез может быть несколько затруднительно, поэтому следует расспросить больного, испытывает ли он чувство двигательного беспокойства или потребность в постоянном движении. Наличие когнитивных нарушений может влиять на оценку больным симптомов своего заболевания. Так, при БГ пациенты часто не замечают за собой каких-либо нарушений и могут всячески отрицать наличие очевидных избыточных движений. Большинство наследственных заболеваний, сопровождающихся хореей, характеризуются медленным, незаметным развитием и постепенным нарастанием гиперкинеза. Его острое, внезапное начало, напротив, наблюдается в случае приобретенной хорей, например вследствие сосудистого заболевания или применения лекарственных препаратов.

Наличие в клинической картине падений иногда может свидетельствовать о наличии сопутствующих нарушений, например атаксии или полиневропатии. Эпиприступы могут наблюдаться при дентаторубропаллидолюисовой атрофии. Миоклонус характерен для клинической картины наследственных и приобретенных прионных заболеваний, а нарушения сна, дизартрия и дисфагия часто отмечаются у пациентов с БГ.

Наличие в анамнезе ряда заболеваний, таких как СКВ с сыпью и артралгиями или тиреотоксикоз, может дать ключ к верному диагнозу. Важно расспросить пациента о возможных факторах риска ВИЧ-инфекции. Недавно перенесенная стрептококковая инфекция или ревматическая лихорадка в анамнезе свидетельствуют в пользу хорей Сиденгама.

Обязательным при осмотре пациента с хореей является сбор семейного анамнеза. При этом следует при-

мать во внимание ряд особенностей. Отягощенность по заболеванию в трех поколениях (т.е. включая родителей и бабушек/дедушек пробанда) является минимально необходимым условием для предположения аутосомно-доминантного типа наследования болезни, в то время как выявить аутосомно-рецессивный тип наследования нередко затруднительно, поскольку в нескольких поколениях этого заболевания может не наблюдаться; не следует забывать и о расспросе на предмет близкородственных браков и браков между дальними родственниками. Митохондриальные заболевания чаще всего передаются по материнской линии, а не отцов.

Полностью исключить генетический характер хорей довольно сложно – всегда имеется вероятность возникновения мутаций *de novo* и ложного отцовства. И наоборот, наличие отягощенного семейного анамнеза не исключает альтернативную приобретенную причину хорей. Очень важно принимать эти аспекты во внимание и стараться объективно оценивать анамнестические сведения. Проведение ДНК-тестирования должно предваряться надлежащим генетическим консультированием, что более подробно рассмотрено ниже.

Выяснение фармакологического анамнеза может помочь в выявлении лекарственной хорей (см. табл. 3), однако не следует забывать, что лекарственные препараты могут лишь усугублять уже имеющуюся симптоматику: примером может служить назначение нейролептиков по поводу психических проявлений БГ. В этом случае важно выяснить точную хронологическую последовательность появления симптомов относительно начала приема лекарственного препарата.

Необходимым является уточнение психиатрического анамнеза, при этом особое внимание следует уделить нарушениям, характерным для лобно-подкорковой демении, таким, например, как трудности в организации и планировании своих действий, повышенная раздражительность и сложности в одновременном выполнении нескольких задач. Выяснение подробностей психиатрического анамнеза может помочь в выявлении депрессии, тревоги или раздражительности, характерных для БГ и ее фенкопий.

### Осмотр

Общий и неврологический осмотр является обязательным при обследовании любого пациента с вновь появившимися жалобами. В табл. 4 отражены основные моменты, на которые следует обратить внимание при сборе анамнеза и осмотре, а в табл. 5 представлены сводные данные по дифференциальной диагностике хорей.

В первую очередь необходимо удостовериться в наличии у пациента именно хореического гиперкинеза, который, как правило, виден при наблюдении за пациентом даже во время беседы. При этом полезно обратить внимание на такие детали, как, например, двигательное беспокойство



Таблица 4. Клиническое обследование пациента с хореей

Этап обследования	Содержание этапа обследования	Комментарии
Сбор анамнеза	Описание хореи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дебют (острый/подострый/исподволь)</li> <li>Прогрессирование</li> <li>Замечает ли хорею сам пациент?</li> </ul>
	Сопутствующие неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эпиприступы</li> <li>Падения</li> <li>Миоклонии</li> <li>Нарушения сна</li> <li>Дисфагия</li> <li>Дизартрия</li> </ul>
	Перенесенные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высыпания</li> <li>Метаболические нарушения</li> <li>Факторы риска ВИЧ-инфекции</li> </ul>
	Семейный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>Детализированный анамнез (предпочтительно собрать информацию по меньшей мере о трех поколениях)</li> <li>Наличие браков между родственниками</li> </ul>
	Лекарственный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нейролептики</li> <li>Леводопа</li> <li>Противоэпилептические препараты</li> </ul>
	Психиатрический анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>Раздражительность</li> <li>Депрессия</li> <li>Тревога</li> </ul>
	Когнитивные функции	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рекомендуется расспросить человека, часто общающегося с пациентом</li> <li>Нарушение способности концентрироваться на деятельности и организовывать ее</li> </ul>
Осмотр	Подтверждение и характеристика хореи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжесть</li> <li>Степень вовлеченности в гиперкинез различных частей тела</li> <li>Симметричность</li> </ul>
	Наличие дополнительных вариантов двигательных расстройств	<ul style="list-style-type: none"> <li>Атаксия</li> <li>Паркинсонизм</li> <li>Дистония</li> <li>Миоклонус</li> </ul>
	Нарушения движений глаз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нистагм</li> <li>Прерывистые следящие движения</li> <li>Увеличение латентности саккадических движений глаз и их замедление</li> </ul>
	Полиневропатия	
	Амиотрофии	

Таблица 5. Сводная таблица по дифференциальной диагностике хореи в зависимости от сопутствующих ей симптомов (адаптировано из [41])

Заболевание	Полиневропатия	Мозжечковые знаки	Амиотрофии	Глазодвигательные нарушения	Двигательное беспокойство	Тики/вокализации	Паркинсонизм	Дистония	Миоклонус	Оролингвальная дистония	Психические нарушения
Болезнь Гентингтона	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хореоакантоцитоз	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Синдром Маклеода	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Болезнь Фридрейха	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Митохондриальное заболевание	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Атаксия-телеангиэктазия	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Спинальные атрофии	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Дентаторубропаллидолюсисовая атрофия	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Прионное заболевание	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Болезнь Вильсона	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\* Ювенильная форма и вариант Вестфала.

\*\* Как правило, СЦА 2-го типа.

\*\*\* Как правило, СЦА 17-го типа.



**Таблица 6.** Хорея и схожие с ней по феноменологии гиперкинезы

Гиперкинез	Описание гиперкинеза
Хорея	Неритмичные, отрывистые, кажущиеся произвольными движения
Атетоз	Замедленные, извивающиеся, червеобразные движения
Баллизм	Резкие, размашистые движения, как правило, вовлекающие конечность целиком
Дистония	Неритмичные медленные мышечные сокращения, часто приводящие к формированию патологической позы
Миоклонус	Внезапные, отрывистые движения по типу удара электрическим током

стопы во время разговора, усиливающееся при волнении. Нередко первые проявления хореи отмечаются в пальцах кистей в виде их суетливых движений и (или) щелчков пальцами. Хорею следует отличать от ряда схожих в некоторых случаях гиперкинетических расстройств (табл. 6), однако нельзя забывать и о том, что иногда эти гиперкинезы могут сочетаться друг с другом у одного и того же пациента (особенно при БГ).

В большинстве случаев хорея проявляется с двух сторон и является симметричной. Гемихорея, как правило, наблюдается вследствие наличия сосудистых очагов в контралатеральном полушарии большого мозга (включая СПИД-ассоциированную хорею). Важно обращать внимание на наличие других сопутствующих двигательных расстройств у обследуемого пациента. Мозжечковая атаксия нехарактерна для БГ с началом во взрослом возрасте и может свидетельствовать в пользу иных диагнозов, таких как СЦА, болезнь Фридрейха или хореоакантоцитоз. Дистонический синдром и паркинсонизм развиваются на стадии умеренных клинических проявлений БГ, при ювенильной БГ и форме Вестфала. Оролингвальная дистония более или менее характерна для хореоакантоцитоза.

#### Лабораторно-инструментальные обследования

План лабораторно-инструментального обследования следует выстраивать на основании сформировавшейся гипотезы о наиболее вероятной причине хореи (рис. 4, табл. 7). При остром/подостром развитии хореи рекомендуется начинать с проведения исследований крови и нейровизуализации. В случае медленно нарастающей хореи и при отягощенном семейном анамнезе, безусловно, необходимо начать с ДНК-тестирования. В некоторых сложных диагностических случаях требуется проведение широкого спектра обследований. Генетическому тестированию должна предшествовать процедура генетического консультирования.

#### Генетическое тестирование и консультирование

Рекомендуется использовать структурированный, последовательный подход к проведению генетического

**Таблица 7.** Методы обследования, рекомендуемые для проведения при наличии хореи

Метод	Комментарии
Магнитно-резонансная томография головного мозга	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исключение инсульта или очагового поражения вещества головного мозга иного характера</li> <li>При заболеваниях с накоплением железа изменения выявляются на T2*-взвешенных изображениях</li> <li>Режим FLAIR полезен для исключения прионного заболевания</li> <li>При болезни Вильсона выявляется гиперинтенсивный сигнал от различных структур головного мозга на T2-взвешенных изображениях</li> </ul>
Общий анализ крови (в том числе определение гематокрита, массы циркулирующих эритроцитов, определение акантоцитов, скорости оседания эритроцитов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гематокрит повышается при полицитемии</li> <li>Определение массы циркулирующих эритроцитов – специфичный тест для диагностики истинной полицитемии</li> <li>Для исключения нейроакантоцитоза необходимо исследование нескольких мазков крови</li> </ul>
Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови	Снижен при болезни Вильсона
Определение экскреции меди с мочой	Повышена при болезни Вильсона
Биопсия печени	Необходима в ряде случаев для диагностики болезни Вильсона
Тест на беременность	Исключение хореи в I триместре беременности
Тест на ВИЧ	СПИД может дебютировать хореей
Определение антиядерных антител	Чувствительный тест для выявления СКВ
Определение антител к двухцепочечной ДНК	Относительно специфичны для СКВ
Определение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину	Исключение антифосфолипидного синдрома
Определение тиреоидного профиля	Исключение тиреотоксикоза
Определение антистрептолизина-О	Недавно перенесенная стрептококковая инфекция может свидетельствовать в пользу хореи Сиденгама/синдрома PANDAS
Определение антител к базальным ядрам	Ассоциированы с постинфекционной хореей, хореей беременных и хореей вследствие применения пероральных контрацептивов
Биопсия мышц	Исследование на предмет рваных красных волокон и нарушений в дыхательной цепи, характерных для митохондриальных заболеваний
Анализ цереброспинальной жидкости	Выполняется с целью исключения воспалительного или неопластического процесса в центральной нервной системе

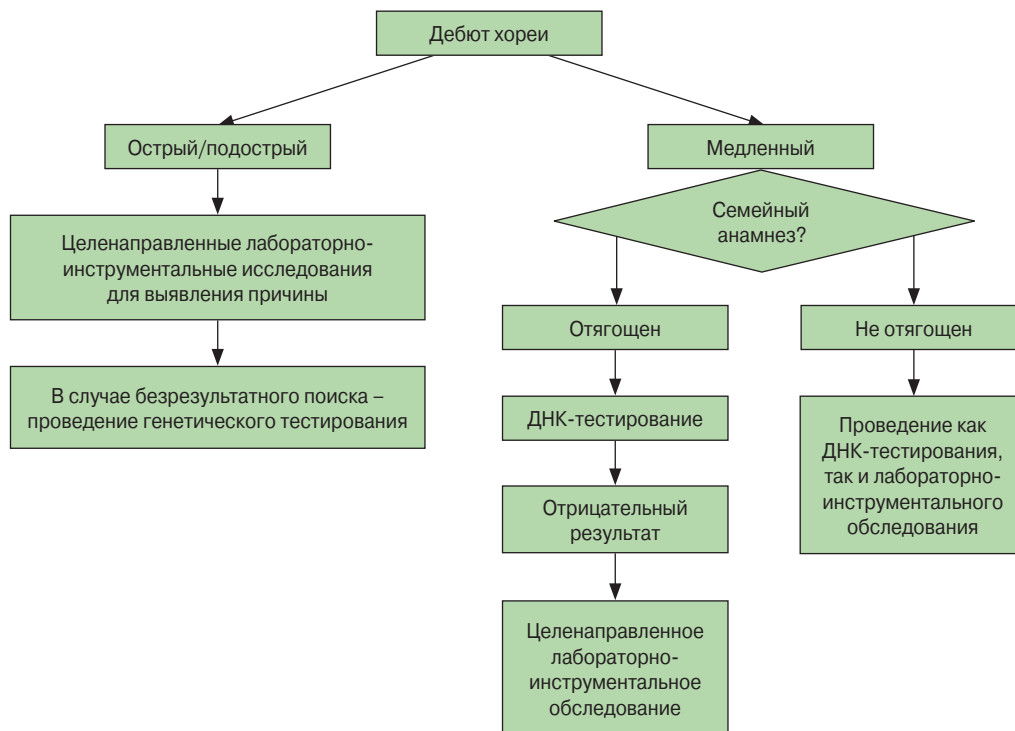


Рис. 4. Формирование диагностического подхода к пациенту с хореей.

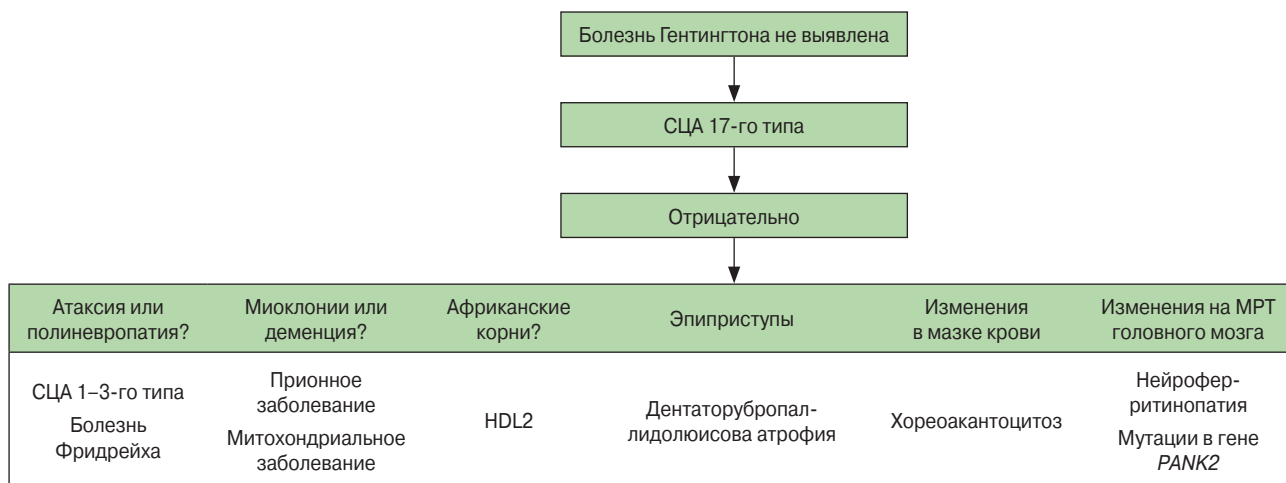


Рис. 5. Генетическое тестирование в случае отсутствия мутации БГ.

тестирования с учетом имеющихся клинических данных (рис. 5). Важным аспектом этой процедуры является то, что подтверждение генетической причины хореи автоматически делает причастным к заболеванию не только самого пациента, но также и членов его семьи. Положительный результат ДНК-тестирования на БГ у человека без отягощенного семейного анамнеза означает, что у всех его братьев/сестер и детей имеется 50% вероятность наличия такого же заболевания. Процедура генетического тестирования на любое заболевание является потенциальным источником для сильного стресса; она не должна проводиться без предварительного генетического консультирования.

Большинство врачей помнят о его необходимости при работе с клинически здоровыми лицами из группы риска по носительству мутации, однако не следует забывать, что это же правило применимо и к уже больным пациентам. Нередко генетическое консультирование и тестирование проводятся при участии невролога – важно помнить, что о положительном результате ДНК-тестирования пациенту следует сообщать только после предварительной подготовительной беседы.

В табл. 8 представлены наиболее важные рекомендации касательно генетического тестирования – из нее видно, что эта процедура требует затрат времени, которого

**Таблица 8.** Рекомендации по проведению медико-генетического консультирования по БГ и иным аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеваниям

- ДНК-тестирование на БГ не является рутинным методом обследования при хорее – необходимо предложить пациенту пройти тестирование, представив надлежащую информацию об этом исследовании и самом заболевании, подготовив тем самым обследуемого к возможному положительному результату анализа
- Следует предложить пациенту выбрать для себя сопровождающее лицо – человека, который будет сопровождать обследуемого на всех этапах тестирования
- Необходимо проинформировать пациента и членов его семьи о том, как положительный результат ДНК-тестирования отразится на существовании потенциального риска носительства мутации другими членами семьи
- Следует согласовать план дальнейшего наблюдения за пациентом
- Крайне важными при проведении ДНК-тестирования являются получение от обследуемого письменного информированного согласия, подписанного пациентом и врачом, и соблюдение строгой конфиденциальности (так, для участия в процессе медико-генетического консультирования членов его семьи необходимо согласие обследуемого)
- Пациент имеет право отказаться от сообщения ему результатов ДНК-тестирования или от его проведения вообще
- Спустя примерно 1 мес после сообщения положительного результата ДНК-тестирования рекомендуется проведение повторной встречи для обсуждения возможных появившихся у пациента вопросов
- В случае положительного результата ДНК-тестирования следует предоставить пациенту более подробную информацию относительно клинических проявлений БГ (или иного подтвержденного заболевания), социальных и психологических последствий выставляемого диагноза, подходов к планированию семьи, доступных на текущий момент методов лечения заболевания

может быть недостаточно при рутинном поликлиническом приеме.

### Медикаментозная коррекция хореи

Хорея может приводить к значительному ограничению повседневной активности больных не только из-за двигательных нарушений *per se* – пациенты с хореей могут чувствовать себя неловко и даже стесняться своего состояния. Тем не менее в первую очередь о необходимости корректировать двигательное расстройство заявляют, как правило, родственники пациентов. К назначению препаратов для уменьшения выраженности хореи следует подходить крайне осторожно из-за потенциальных нежелательных реакций от их применения. Нередко более важным является лечение сопутствующих психических и когнитивных нарушений, нежели симптоматическая коррекция хореи. Более подробно вопросы медикаментозной коррекции хореи освещены нами в статье “Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона” [3].

### Список литературы

1. Бунятян Н.Д. и др. // Ремедиум. 2013. № 11. С. 47.
2. Иллариошкин С.Н. и др. // Генетика. 1995. № 31. С. 1478.
3. Селивёрстов Ю.А. и др. // Нервные болезни. 2014. № 3. С. 24.
4. Bonelli R.M. et al. // Expert Opin. Pharmacother. 2007. V. 8. P. 141.
5. Brandt J. et al. // Neurology. 1996. V. 46. P. 527.
6. Breedveld G.J. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 579.
7. Caer M. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 490.
8. Cao M. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. V. 130. P. 1126.
9. Cardoso F. et al. // Mov. Disord. 1997. V. 12. P. 701.
10. Cardoso F. et al. // Mov. Disord. 2003. V. 18. P. 1374.
11. Cervera R. et al. // Medicine (Baltimore). 1997. V. 76. P. 203.
12. Chinnery P.F. et al. // Brain. 2007. V. 130. P. 110.
13. Church A.J. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 227.
14. Craufurd D., Snowden J. Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease // Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. / Ed. by G. Bates et al. N.Y., 2002. P. 62–94.
15. Danek A. et al. // Curr. Opin. Neurol. 2005. V. 18. P. 386.
16. Dike G.L. // Md. Med. J. 1997. V. 46. P. 436.
17. Farrer L.A. et al. // Am. J. Med. Genet. 1986. V. 24. P. 305.
18. Ghika-Schmid F. et al. // J. Neurol. Sci. 1997. V. 146. P. 109.
19. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group // Cell. 1993. V. 72. P. 971.
20. Hanna M.G. et al. // Mov. Disord. 1998. V. 13. P. 339.
21. Hartig M.B. et al. // Ann. Neurol. 2006. V. 59. P. 248.
22. Ilarioshkin S.N. et al. // J. Neurol. 1996. V. 243. P. 506.
23. Isaacs J.D. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 1656.
24. Krack P. // Neurology. 1999. V. 53. P. 2169.
25. Kremer B. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 57. P. 343.
26. Kremer B. Clinical neurology of Huntington's disease // Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. / Ed. by G. Bates et al. N.Y., 2002. P. 30.
27. Li J.L. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. P. 682.
28. Machado A. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 2192.
29. Margolis R.L. et al. // Ann. Neurol. 2004. V. 56. P. 670.
30. Marschitz I. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. V. 78. P. 105.
31. Miranda M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. V. 75. P. 327.
32. Nazabal E.R. et al. // Postgrad. Med. J. 2000. V. 76. P. 658.
33. Perlmutter S.J. et al. // Lancet. 1999. V. 354. P. 1153.
34. Piccolo I. et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. P. 429.
35. Rubinshtein D.C. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. P. 16.
36. Schöls L. et al. // Lancet. Neurol. 2004. V. 3. P. 291.
37. Schrag A. et al. // Mov. Disord. 2000. V. 15. P. 280.
38. Stevanin G. et al. // Brain. 2003. V. 126. P. 1599.
39. Tse W. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2004. V. 10. P. 323.
40. Ueno S. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 28. P. 121.
41. Wild E.J. et al. // Pract. Neurol. 2007. V. 7. P. 360.

# Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии

*В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина*

Когнитивные расстройства (КР) входят в число наиболее частых неврологических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Когнитивные расстройства у пациентов с АГ возникают вследствие сосудистого (клинически явный инсульт, “немые” лакунарные инфаркты, лейкоареоз) и дегенеративного поражения головного мозга (болезнь Альцгеймера). В статье изложены критерии диагностики легких, умеренных и выраженных (деменция) КР. Отмечается, что нормализация артериального давления на основе антигипертензивной терапии – главное направление профилактики развития и прогрессирования КР. При деменции у пациентов с АГ могут быть эффективны ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. В качестве курсового лечения у пациентов с АГ возможно применение Церебролизина, эффективность и безопасность которого продемонстрированы как при сосудистых, так и при дегенеративных поражениях головного мозга.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные расстройства, деменция, антигипертензивная терапия, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин, Церебролизин.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечается почти у каждого 4-го взрослого человека и более чем у половины пожилых людей; она существенно повышает риск развития инсульта и когнитивных расстройств (КР), при этом эффективное лечение АГ снижает риск инсульта и КР и поэтому представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в современной медицине [1–3].

## Артериальная гипертензия как фактор риска развития КР

Артериальная гипертензия, увеличение возраста, наследственная отягощенность, перенесенный инсульт и сахарный диабет – основные независимые факторы риска развития КР [2, 4, 5]. Пациенты с АГ имеют более низкие показатели по различным нейропсихологическим тестам, чем люди с нормальным артериальным давлением (АД) [6]. Чем выше систолическое АД (САД) в пожилом возрасте, тем ниже средний балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) [7]. Повышенное диастолическое АД (ДАД) представляет собой фактор риска развития КР независимо от возраста и пола, при этом высшее образование и проводимое антигипертензивное лечение снижают риск развития КР [1, 2, 6].

При длительном наблюдении пациентов с АГ выявлено, что повышение АД негативно влияет на когнитивные функции. В Фремингемском исследовании в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет и установили отрицательную обратную связь между уровнями САД, ДАД, длительностью АГ и показателями

слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов [8]. При наблюдении в течение приблизительно 30 лет почти 5000 пациентов с АГ было отмечено, что повышение САД в среднем возрасте является независимым фактором риска развития КР в пожилом возрасте, причем развитие деменции ассоциируется с повышением САД [9].

## Патогенез КР при АГ

Развитие КР у пациентов с АГ может быть вызвано инсультами, включая клинически “немые” инфаркты, поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз), а также ускорением дегенеративных (атрофических) процессов в коре головного мозга [2–5].

Поражение белого вещества головного мозга при АГ обусловлено патологическим изменением корково-медулярных артерий и имеет типичную картину при рентгеновской компьютерной томографии – снижение интенсивности сигнала и при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях неспецифического характера. Этот феномен, выявляемый обычно в зонах так называемого терминального кровоснабжения, особо чувствительных к колебаниям АД, получил название “гипертоническая лейкоэнцефалопатия”, или “лейкоареоз” [10]. Артериальная гипертензия – второй после возраста фактор риска развития лейкоареоза, который приводит к разобщению связей коры головного мозга и подкорковых ганглиев, кортикостриопаллидоталамических связей, играющих важную роль в обеспечении когнитивных и двигательных функций [11].

Лакунарные инфаркты локализуются преимущественно в базальных ганглиях, внутренней капсуле, таламусе, основании моста мозга, в белом веществе полушарий мозга и мозжечке; наличие “немых” инфарктов, особенно множественных, ассоциируется с общим ухудшением когнитивной деятельности и более чем в 2 раза увеличивает риск развития деменции в последующие несколько лет [12].

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Владимир Анатольевич Парфенов** – профессор, зав. кафедрой.

**Юлия Александровна Старчина** – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Инсульт у пациента с АГ существенно повышает риск развития КР даже в тех случаях, когда полностью регрессируют возникшие во время инсульта двигательные, речевые и другие неврологические нарушения; деменция диагностируется у 6–32% больных, перенесших инсульт [2, 4, 5].

Развитие сосудистой деменции у пациентов с АГ возможно вследствие различных патологических состояний, таких как [2–5]:

1) повторные инфаркты головного мозга (мультиинфарктная деменция), возникающие обычно вследствие закупорки крупной церебральной артерии и локализующиеся в коре головного мозга и (или) в субкортикальной области;

2) одиночные ограниченные инфаркты в стратегически важных для когнитивных функций областях головного мозга, например, в левом полушарии в области лобной доли, угловой извилины, зрительного бугра и (или) полосатого тела;

3) множественные лакунарные инфаркты вследствие поражения небольших церебральных артерий;

4) диффузное поражение (лейкоареоз) 1/3 или более белого вещества головного мозга;

5) гиперперфузия головного мозга, вызванная общей ишемией мозга вторично в результате остановки сердца, или ограниченная ишемия, происходящая на границе зон между двумя крупными артериальными бассейнами и вызванная гемодинамическими нарушениями (резким снижением АД);

6) последствие кровоизлияния в головной мозг и (или) его оболочки, часто на фоне амилоидной ангиопатии;

7) комбинация перечисленных выше и других, пока недостаточно хорошо изученных факторов.

В клинической практике наиболее часто встречаются мультиинфарктная деменция и деменция, обусловленная множественными лакунарными инфарктами и (или) выраженным лейкоареозом. Гиперперфузионная сосудистая деменция в определенной степени представляет собой мультиинфарктную деменцию [4].

Причиной КР у пациентов с АГ могут быть также болезнь Альцгеймера (БА), токсические поражения центральной нервной системы (алкоголизм, отравление угарным газом, токсическое действие лекарств), метаболические расстройства (дефицит витамина В<sub>12</sub>, тиамина, уремия, печеночная недостаточность), эндокринные нарушения (гипотиреоз), инфекционные заболевания центральной нервной системы, васкулиты, посттравматические и постгипоксические состояния, опухоли головного мозга, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия [2, 4, 5].

Артериальная гипертензия в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к БА [2, 4, 5]. Примерно в 8% случаев БА ассоциируется с АГ, возникшей в среднем возрасте [2]. Периодическая или хроническая ишемия головного мозга, возникающая при АГ, вызывает гипоксию, к которой особенно чувствительны нейроны гиппокампа височной доли головного мозга [4].

## Легкие, умеренные и выраженные КР у пациентов с АГ

По степени выраженности когнитивных нарушений и связанных с ними нарушений адаптации в профессиональной, общественной и бытовой деятельности выделяют выраженные (деменция), умеренные и легкие КР [13]. В настоящее время в мире деменцией страдает более 20 млн. человек. Распространенность деменции среди людей старше 65 лет составляет 5–10%, умеренных КР – до 20% [2, 5].

Легкие КР характеризуются неспецифическими жалобами пациентов (повышенная забывчивость, снижение концентрации внимания, быстрая истощаемость при умственной работе), которые во многих случаях беспокоят постоянно, обычно при утомлении или эмоциональном стрессе [13]. При нейропсихологическом обследовании не выявляются отклонения от среднестатистических возрастных норм даже при использовании высокочувствительных методик. Тем не менее пациент предъявляет жалобы когнитивного характера, так как ощущает снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем. Легкие КР не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента, даже на наиболее сложные ее виды. Они могут оставаться стабильными или прогрессировать в умеренные КР, а далее в деменцию. При легких КР целесообразно провести оценку эмоционального статуса, исключить наличие депрессии и (или) повышенной тревожности, так как эффективное лечение этих состояний может способствовать улучшению как эмоционального статуса, так и когнитивных функций. В международных классификациях КР легкие КР обычно не выделяются и расцениваются как жалобы пациентов без объективного подтверждения [2, 4, 5].

Умеренные КР характеризуются нарушением когнитивных функций, показатели которых по данным нейропсихологического обследования достоверно выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [2–5]. Пациенту приходится прилагать больше усилий для решения задач, с которыми раньше он легко справлялся, что вызывает дискомфорт.

Диагностические критерии умеренных КР были предложены в 1999 г. и первоначально предназначались для обозначения додементных когнитивных нарушений неизвестной этиологии, предположительно связанных с продromальной стадией БА [14]:

- снижение памяти со слов пациента и (или) окружающих его лиц;
- объективные свидетельства нарушений памяти по данным нейропсихологических методов исследования;
- относительная сохранность других когнитивных функций;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- отсутствие деменции.



Однако вскоре диагноз умеренных КР стал использоваться более широко, применительно как к неопределенным, так и к установленным заболеваниям головного мозга с клинической картиной когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции. При умеренных КР сосудистой природы, более характерных для АГ, на первое место ставят нарушения управляющих лобных функций, а не памяти [5]. В 2006 г. были приняты новые диагностические критерии умеренных КР [15], согласно которым наличие нарушений памяти не является обязательным условием, возможно снижение других познавательных функций (праксис, гнозис, речь, управляющие функции):

- наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;
- жалобы когнитивного характера у пациента или свидетельства о когнитивных нарушениях со стороны третьих лиц;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.

В настоящее время выделяют 4 клинических варианта синдрома умеренных КР: полифункциональный (нарушение нескольких когнитивных функций) тип с нарушением памяти; полифункциональный тип без нарушения памяти; монофункциональный тип без мнестических расстройств, с нарушением какой-либо другой когнитивной функции; монофункциональный тип с нарушением памяти [3, 16]. Из них только последний тип предположительно связан с продромальным периодом БА.

В течение года у 3–26% пациентов с умеренными КР наблюдается прогрессирование расстройств до степени деменции [17]. Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов пожилого возраста, с низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена апополипротеина E<sub>4</sub> и при наличии параклинических признаков БА – атрофии медиальных отделов височных долей по данным МРТ, гипометаболизма в височно-теменных отделах по данным позитронно-эмиссионной томографии, специфических нейрохимических изменений в цереброспинальной жидкости [18]. Риск развития деменции наиболее высок у пациентов с амнестическим типом умеренных КР, в то же время у 4% пациентов с умеренными КР нейропсихологические показатели нормализуются в течение года [16, 17].

Деменция включает в себя полифункциональные КР, когда отмечается выраженное снижение показателей по меньшей мере в двух когнитивных доменах. Согласно рекомендациям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагноз деменции правомерен при наличии следующих признаков [4]:

- нарушения памяти, которые проявляются в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более

тяжелых случаях – также в затруднении припоминания ранее усвоенной информации. Нарушения проявляются как в вербальной, так и в невербальной модальности. Расстройства памяти должны быть подтверждены с помощью нейропсихологических методов исследования;

- нарушение других когнитивных функций, таких как способность к вынесению суждений, мышление (планирование, организация) и переработка информации. Эти нарушения должны быть подтверждены с помощью соответствующих нейропсихологических методов. Необходимое условие для установления диагноза “деменция” – снижение когнитивных функций по сравнению с исходным интеллектуальным уровнем;
- нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания;
- нарушение эмоционального контроля, мотивации или изменение социального поведения, по меньшей мере одно из следующих – эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение;
- перечисленные признаки наблюдаются в течение по меньшей мере 6 мес; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным.

Диагностические критерии деменции МКБ-10 в последние годы всё чаще подвергаются критике в связи с чрезмерной привязанностью к клинической картине БА. Расстройства памяти, которые составляют основу проявлений БА, могут отсутствовать или иметь незначительную степень при сосудистой деменции и других заболеваниях головного мозга. Более правильно было бы определить деменцию как выраженные нарушения в разных когнитивных сферах, которые часто, но не всегда затрагивают сферу памяти [3].

У пациентов с АГ среднего и пожилого возраста без инсульта в анамнезе значительно чаще встречаются легкие и умеренные КР, чем выраженные (деменция). Умеренные КР встречаются у 4–23% лиц в возрасте старше 60 лет, легкие КР отмечаются еще чаще [3]. Когнитивные расстройства служат критерием ранней диагностики хронического сосудистого поражения головного мозга, в то время как жалобы пациентов на головную боль, головокружение, снижение работоспособности в большинстве своем отражают наличие тревожно-депрессивных расстройств и сочетанных неврологических заболеваний, например первичных головных болей [3, 19].

## Лечение и профилактика КР

При всех КР большое значение имеет профилактика развития первого или повторного инсульта, которая включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточной массы тела, достаточная физическая активность, рациональное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные и антитромботические средства, статины) [2–5]. На стадии деменции необходимы психосоциальные и поведенческие воздействия; они должны проводиться как

можно раньше после установления диагноза. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например, приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Рекомендуется регулярная физическая активность в виде прогулок и лечебной гимнастики, интенсивность и длительность которых определяются функциональными возможностями пациента, наличием сопутствующих заболеваний. Для сохранения и поддержания когнитивных функций у пациентов с умеренными и выраженными КР большое значение имеет стимуляция умственной деятельности. Когнитивный тренинг может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое воздействие и должен быть направлен на различные когнитивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной из функций, например памяти [20].

Лечение АГ – ведущее направление в профилактике развития и прогрессирования КР [21]. Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов [22].

Эффективность антигипертензивной терапии как средства профилактики развития и прогрессирования КР продемонстрирована в нескольких исследованиях. Снижение частоты развития КР и деменции было достигнуто преимущественно за счет снижения частоты развития инсультов.

В исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) у 2000 пожилых пациентов с изолированной систолической АГ изучали эффективность применения блокатора кальциевых каналов нитрендипина в течение 2 лет с оценкой когнитивных функций. В конце исследования у 32 больных была установлена деменция, при этом она почти в 2 раза реже возникала в группе пациентов, получавших лечение нитрендипином [23].

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) изучалась эффективность применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла (в комбинации с индапамидом) для предупреждения развития повторного инсульта и КР у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [24]. За 4-летний период наблюдения помимо снижения риска развития повторного инсульта на 28% было зафиксировано достоверное снижение риска развития деменции и умеренных КР на 34 и 45% соответственно в сравнении с группой плацебо.

В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) у 4937 пожилых пациентов с АГ (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 90–99 мм рт. ст.) изучалась эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II кандесар-

тана [25]. В группе плацебо и в группе кандесартана для нормализации АД использовались и другие антигипертензивные средства. В течение почти 4 лет лечения АД в обеих группах снизилось в среднем на 20/10 мм рт. ст., более значительное его снижение наблюдалось в группе кандесартана. В целом не установлено достоверного снижения частоты развития КР на фоне лечения кандесартаном. Однако у пациентов с исходно низкими когнитивными функциями при лечении кандесартаном отмечалось менее значительное их снижение, чем в группе плацебо, что указывает на эффективность антигипертензивной терапии, основанной на кандесартане, в отношении замедления прогрессирования КР у пожилых пациентов с АГ.

В исследовании MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention) изучалась динамика развития когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, при лечении АГ с помощью блокатора кальциевых каналов нитрендипина или блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана [26]. За весь период лечения как в группе эпросартана, так и в группе нитрендипина не отмечено существенного ухудшения когнитивных функций, что может быть расценено как положительный результат, учитывая, что за это время больные постарели на 4 года и некоторые из них перенесли инсульт.

Нейропсихологические исследования у пациентов с АГ показывают, что устойчивая нормализация АД вследствие антигипертензивной терапии приводит к улучшению когнитивных функций даже при относительно небольших (3–6 мес) сроках лечения [19]. Результаты длительного наблюдения (9–12 лет) пожилых пациентов, страдающих АГ, также свидетельствуют о том, что снижение САД способно предупреждать КР, при этом положительный эффект от нормализации АД отмечался даже у пациентов, у которых за период наблюдения не было инсульта [27].

При наблюдении 848 пожилых пациентов с АГ (средний возраст 77 лет) в течение 7 лет была отмечена эффективность антигипертензивных средств в предупреждении КР [28]. Длительность применения антигипертензивных средств была ассоциирована со снижением риска развития деменции и прогрессирования КР. У пациентов, принимавших антигипертензивные средства более 12 лет, снижался риск развития деменции, и в частности БА, в сравнении с пациентами, которые страдали АГ, но не получали антигипертензивной терапии.

В одном из последних метаанализов, включавшем 1346176 пациентов с АГ, отмечена несомненная эффективность антигипертензивной терапии в предупреждении развития и прогрессирования КР; применение антигипертензивных средств снижало риск развития не только сосудистой деменции, но и БА [21]. Положительный эффект лечения у пациентов с АГ, принимавших антигипертензивные

средства, был более значительным в случаях нормализации АД, которая наблюдалась только у части пациентов [29].

При развитии деменции у пациента с АГ для коррекции когнитивных и поведенческих нарушений могут использоваться ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил), которые представляют препараты заместительной терапии (первого выбора) в лечении БА в легкой и умеренной стадии, что связано с наличием при этой болезни холинергического дефицита [2]. На фоне использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы возможны уменьшение степени КР, улучшение памяти, внимания и интеллектуальных операций, нормализация поведения, повышение степени самостоятельности пациентов. Более чем у половины (>60%) пациентов с деменцией наблюдался положительный эффект при применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, при этом когнитивные функции улучшались в среднем на 4 балла по шкале ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale – шкала оценки когнитивных функций при БА) [30]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы наиболее эффективны при БА, в меньшей степени они помогают при легкой и умеренной сосудистой и смешанной деменции [31]. Наилучший эффект ингибиторы ацетилхолинэстеразы оказывают у пациентов более пожилого возраста, при “подкорковом” варианте сосудистой деменции (множественные лакунарные инфаркты глубинной локализации, лейкоареоз) и при наличии сопутствующего дегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция) [31]. Улучшение когнитивных функций на фоне холинергической терапии обычно сохраняется в течение года. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, КР нарастают, но рекомендуется продолжать лечение постоянно, так как на фоне использования ацетилхолинэргических препаратов прогрессирование симптоматики происходит менее быстрыми темпами [2].

При деменции у пациентов с АГ можно использовать мемантин – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), блокада которых рассматривается как терапия, направленная на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах [2–5]. Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени продемонстрированы в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [32–34]. При проведении комбинированного анализа трех крупных плацебоконтролируемых исследований по применению мемантина при умеренной и выраженной деменции было выявлено, что лечение мемантином приводит к достоверному улучшению поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессивности [35]. В более позднем метаанализе исследований эффективности мемантина в сравнении с плацебо также установлено его положительное влияние на поведение пациентов, при этом было отмечено, что лечение мемантином способствует

улучшению психологического состояния обслуживающих лиц и увеличению времени пребывания пациента в семье (нет необходимости направлять пациента в интернат) [36]. Менее значительна эффективность мемантина при легкой степени деменции [37]. Эффективность мемантина в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с легкой и умеренной степенью сосудистой деменции была доказана в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [38, 39].

На стадии умеренной и выраженной деменции эффективна комбинация мемантина и ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамина и донепезила), которая даже при сосудистой деменции приводит к улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [40]. Наиболее выраженный эффект в отношении улучшения когнитивных функций и поведения отмечается у пациентов с деменцией, вызванной поражением мелких артерий [40].

При умеренных КР не доказана эффективность ни ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ни мемантина, требуются дальнейшие исследования по изучению этих лекарственных средств, так как минимальный эффект от их применения конкурирует с выраженностью побочных эффектов [5, 16].

В нашей стране при умеренных и выраженных КР широко используются и другие лекарственные средства – актовегин, винпоцетин (кавинтон), препараты гинкго билоба (таканан), пирацетам (ноотропил), цитиколин (цераксон), Церебролизин и некоторые другие препараты [1, 3, 13]. Лишь у немногих из этих лекарственных средств эффективность и безопасность изучены в больших международных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. К таким лекарственным средствам относится Церебролизин.

## Применение Церебролизина

Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают многостороннее положительное воздействие на головной мозг. В эксперименте выявлено, что активные вещества Церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов; отмечаются повышение нейрональной пластичности и увеличение числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, нейрогенеза, образование новых сосудов и активация кровоснабжения головного мозга [41].

В проведенных исследованиях установлена эффективность терапии Церебролизином при БА, черепно-мозговой травме и сосудистых КР, а также у пациентов с нарушением мозгового кровообращения [41]. В 2007 г. был выполнен метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности Церебролизина при БА [42]. В него вошли результаты шести исследований, включавших 772 пациентов. Доза Церебролизина в этих исследованиях варьировала от 10 до 60 мл, но в метаанализ были включены данные

только для дозировки 30 мл. Было выявлено, что Церебролизин оказывает достоверное положительное действие на когнитивные функции у пациентов с БА (оценка по КШОПС, шкале оценки глобального улучшения) и безопасен в применении. Согласно результатам метаанализа, введение Церебролизина в дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 нед достоверно уменьшает выраженность клинических проявлений БА. Эффект от курса терапии сохраняется в течение 6 мес. Интересные данные были получены российскими исследователями: согласно результатам исследования С.И. Гавриловой с соавт., включавшего 60 больных БА, при совместном применении Церебролизина и ривастигмина уменьшалось число пациентов, у которых не было ответа на лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы [43].

В метаанализе эффективности Церебролизина, включавшем результаты шести исследований (597 пациентов), было установлено, что Церебролизин оказывает положительное действие на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией [44]. Этот метаанализ подтвердил, что Церебролизин оказывает достоверное положительное действие на когнитивные функции (оценка по КШОПС и ADAS-Cog+, шкале оценки глобального улучшения и CIBIC+ (Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input – шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц)) и безопасен в применении. В исследованиях доза Церебролизина составила 20–30 мл на однократное введение. В российском исследовании эффективности Церебролизина в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (76 пациентов) применение Церебролизина в дозе 20 мл оказывало положительное влияние на быстроту и качество реабилитации пациентов [45].

Полученные данные указывают на целесообразность использования Церебролизина в дозе 20–30 мл в течение 20–30 дней в виде курсов (1–2 раза в год) у пациентов с АГ и КР. В случаях выраженных КР (деменции) показана комбинация курсов Церебролизина с постоянным приемом ингибиторов ацетилхолинэстеразы и (или) мемантина. Несомненными преимуществами Церебролизина являются его эффективность и безопасность при КР как сосудистого, так и дегенеративного происхождения, хорошая переносимость, а также возможный нейропротективный и нейротрофический эффект (активация восстановительных процессов в головном мозге).

Таким образом, КР входят в число наиболее частых неврологических нарушений у пациентов с АГ. Развитие КР у пациентов с АГ может быть связано как с сосудистым поражением головного мозга (инсульт, “немые” лакунарные инфаркты, лейкоареоз), так и с возникновением и прогрессированием дегенеративного процесса (БА). Нормализация АД с помощью антигипертензивной терапии является основным направлением в профилактике развития и прогрессирования КР у пациентов с АГ. Особую роль в этом

аспекте играет антигипертензивная терапия у пожилых пациентов, имеющих высокий риск развития деменции в ближайшие годы. При выраженных КР (деменции) у пациентов с АГ могут быть эффективны ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. В качестве курсового лечения возможно применение Церебролизина, эффективность и безопасность которого продемонстрированы как при сосудистых, так и при дегенеративных поражениях головного мозга.

## Список литературы

1. Суслина З.А. и др. Артериальная гипертония, сосудистая патология головного мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006.
2. Gorelick P.B. // JAMA Neurol. 2014. V. 71. P. 1211.
3. Парфенов В.А. и др. Когнитивные расстройства. М., 2014.
4. Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Second Edition of Cerebrovascular Disease and Dementia / Ed. by O'Brien J. et al. London, 2004.
5. Gorelick P.B. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 2672.
6. Cacciatore F. et al. // J. Hypertens. 1997. V. 15. P. 135.
7. Starr J.M. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. 1993. V. 41. P. 153.
8. Elias P.K. et al. // Hypertension. 2004. V. 44. P. 631.
9. Freitag M.H. et al. // Stroke. 2006. V. 37. P. 33.
10. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М., 1997.
11. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдромы нарушения высших психических функций. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. Т. 1. С. 170–189.
12. Vermeer S.E. et al. // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348. P. 1215.
13. Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2006. Прилож. 1. № 11. С. 4.
14. Petersen R.S. et al. // Arch. Neurol. 1999. V. 56. P. 303.
15. Portet F. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. V. 77. P. 714.
16. Cooper C. et al. // Br. J. Psychiatry. 2013. V. 203. P. 255.
17. Petersen R.C. et al. // Arch. Neurol. 2009. V. 66. P. 1447.
18. Wiesmann M. et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013. V. 33. P. 1696.
19. Старчина Ю.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт. 2005. № 15. С. 39.
20. Gates N., Valenzuela M. // Curr. Psychiatry Rep. 2010. V. 12. P. 20.
21. Rouch L. et al. // CNS Drugs. 2015. V. 29. P. 113.
22. Peng J. et al. // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014. V. 15. P. 904.
23. Staessen J. et al. // Lancet. 1997. V. 350. P. 757.
24. PROGRESS Collaborative Group // Lancet. 2001. V. 358. P. 1033.
25. Skoog I. et al. // Am. J. Hypertens. 2005. V. 18. P. 1052.
26. Schrader J. et al. // Stroke. 2003. V. 34. P. 1699.
27. Kilander L. et al. // Hypertension. 1998. V. 31. P. 780.
28. Peila R. et al. // Stroke. 2006. V. 37. P. 1165.
29. Spinelli C. et al. // Int. J. Med. Sci. 2014. V. 11. P. 771.
30. Qaseem A. et al. // Ann. Intern. Med. 2008. V. 148. P. 370.
31. Baskys A., Hou A.C. // Clin. Interv. Aging. 2007. V. 2. P. 327.
32. Winblad B., Poritis N. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999. V. 14. P. 135.
33. Reisberg B. et al. // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348. P. 1333.
34. van Dyck C.H. et al.; Memantine MEM-MD-02 Study Group // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2006. V. 14. P. 428.
35. Wilcock G.K. et al. // J. Clin. Psychiatry. 2008. V. 69. P. 341.
36. Grossberg G.T. et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2009. V. 27. P. 164.
37. Peskind E.R. et al. // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2006. V. 14. P. 704.
38. Wilcock G. et al.; MMM 500 Group // Int. Clin. Psychopharmacol. 2002. V. 17. P. 297.
39. Orgogozo J.M. et al. // Stroke. 2002. V. 33. P. 1834.
40. Kavirajan H., Schneider L.S. // Lancet. Neurol. 2007. V. 6. P. 782.
41. Plosker G.L., Gauthier S. // Drugs Aging. 2009. V. 26. P. 893.
42. Wei Z.-H. et al. // J. Neural Transm. 2007. V. 5. P. 84.
43. Гаврилова С.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 8. С. 24.
44. Chen N. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. V. 1. CD008900.
45. Гусев Е.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2007. № 10. С. 26.



# Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции

*М.Р. Нодель*

В статье приведены современные представления о двигательных симптомах болезни Паркинсона (БП) – утомляемости и нарушениях сна (инсомниях). Подробно освещены данные автора и мировой литературы о роли утомляемости и инсомнии в ухудшении качества жизни больных, страдающих БП, приводится информация о частоте встречаемости данных расстройств на разных стадиях заболевания. Высказывается концепция патофизиологической неоднородности утомляемости на разных стадиях БП. Обсуждаются современные подходы к терапевтической коррекции утомляемости и инсомнии при БП. Приводятся данные контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения инсомний при БП, включая результаты собственного исследования автора. Сделан вывод о возможности уменьшения проявлений утомляемости на фоне терапии мелатонином преимущественно у пациентов на 3-й и 4-й стадиях заболевания. Подчеркивается перспективность выявления общих эффективных подходов к коррекции различных симптомов БП в плане ограничения полипрагмазии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, двигательные симптомы, утомляемость, инсомния, качество жизни, мелатонин.

Согласно современным представлениям, болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным заболеванием, которое отличается клиническим полиморфизмом и проявляется широким спектром двигательных и недвигательных симптомов. В течение последнего десятилетия активно изучаются клинические, патофизиологические аспекты недвигательных расстройств при БП – эмоционально-аффективных, когнитивных, поведенческих, сенсорных, вегетативных нарушений. Внимание неврологов к этой проблеме объясняется результатами исследований, уточняющими влияние двигательных и недвигательных проявлений БП на качество жизни пациентов.

По данным масштабного популяционного исследования качества жизни при БП, с оценкой качества жизни более тесно связан суммарный показатель недвигательных нарушений, чем суммарная оценка двигательных симптомов заболевания [1]. Депрессия является наиболее хорошо подтвержденным фактором низкого качества жизни пациентов. Активно обсуждается также роль утомляемости и инсомнии как симптомов, значимо ухудшающих качество жизни пациентов с БП.

Несмотря на отсутствие стандартизированной дефиниции, под утомляемостью понимают ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие симптомов БП [2]. Утомляемость как редкий симптом БП упоминается в классическом труде М.М. Hoehn и M.D. Yahr, опублико-

ванном в 1967 г. [3]. Клинические исследования последних 5–10 лет показали, что данный феномен не является редким и встречается в среднем у 33–58% пациентов с БП, что превышает по крайней мере в два раза его частоту в возрастной популяции здоровых лиц [4]. По результатам нашего недавнего исследования, частота утомляемости у пациентов с БП составляет 66% [5]. По данным нашего предыдущего исследования, 64% пациентов считают утомляемость одним из трех наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни [6].

Частота нарушений сна при БП по данным литературы варьирует от 40 до 98% [7]. При этом она в 1,5–3,5 раза выше, чем в аналогичной возрастной популяции или при ряде других хронических заболеваний [7]. По нашим данным, наиболее частым проявлением инсомнии являются ночные пробуждения (фрагментация сна). У 55% пациентов отмечалось до двух пробуждений за ночь, а у 31% больных – более двух пробуждений. Пресомнические расстройства в виде нарушений засыпания (от трех раз в неделю и более) отмечались у 34% пациентов. Ранние пробуждения (раньше 5 ч утра) с частотой от трех раз в неделю и более наблюдались у 48% пациентов [7].

Диагностика утомляемости затрудняется субъективностью этого симптома, отсутствием объективных критериев диагностики, а также инструментальных методов ее оценки. Четко отграничить утомляемость от проявлений гипокинезии, депрессии, дневной сонливости не всегда легко. В ряде случаев выделяют периферическую и центральную утомляемость. Периферическая, или мышечная, утомляемость возникает при повторном мышечном сокращении. Этот вариант утомляемости может быть оценен относительно объективно уменьшением силы сокращения мышц или невозможностью осуществлять повторные движения. Под центральной утомляемостью понимают ощущение утомления, слабости,

**Марина Романовна Нодель** – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



физического и/или психического истощения. Помимо этого иногда рассматривают физическую и психическую утомляемость. Под физической утомляемостью понимают ощущение физического истощения или отсутствия энергии для поддержания физической активности, а под психической – уменьшение способности выполнения задач, требующих поддержания активности когнитивных функций [8].

У пациентов с БП отмечена большая степень периферической утомляемости в сравнении с возрастной группой контроля. Однако объективные оценки утомляемости не совпадают с субъективным ощущением – физической утомляемостью [8]. Разные аспекты утомляемости не всегда легко дифференцировать клинически. Диагностику и количественную оценку утомляемости облегчает специализированная шкала оценки утомляемости при БП – Parkinson Fatigue Scale 16 (PFS-16), разработанная R.G. Brown et al. [9].

Диагностика инсомнии требует внимательного сбора анамнеза с уточнением характера и степени выраженности пре-, интра- или постсомнических расстройств. Принимая во внимание многофакторность инсомнии, необходим анализ возможного вклада в те или иные проявления нарушений сна двигательных симптомов, эмоциональных, сенсорных, нейроурологических расстройств. Количественная оценка расстройств сна и возможных факторов его нарушения (парестезий, дистонии, никтурии и др.) включена в специализированную аналоговую шкалу оценки сна при БП (PDSS – Parkinson's Disease Sleep Scale), разработанную K.R. Chaudhuri et al. [10].

Негативное воздействие утомляемости на качество жизни пациентов было продемонстрировано в нескольких исследованиях [2, 11]. По данным K. Herlofson и P. Larsen, у пациентов с утомляемостью показано ухудшение не только двигательных аспектов качества жизни, но и эмоционального благополучия, социальных контактов [4]. В работах, посвященных оценке влияния различных симптомов БП на качество жизни пациентов, значение инсомнии варьирует от ведущего фактора ее ухудшения до невысокой степени значимости [11, 12]. По данным российского исследования медицинских и социальных аспектов БП в качестве независимых факторов, определяющих показатели качества жизни, помимо двигательных нарушений, отмечены деменция, депрессия и нарушения сна [13].

Противоречивость данных, в частности, в отношении клинической значимости инсомнии, возможно, частично обусловлена разнородностью популяции обследованных пациентов, поэтому представляют интерес работы, оценивающие влияние нервно-психических нарушений (НПН) на качество жизни с учетом стадии БП. По результатам обследования 104 пациентов с недавно установленным диагнозом БП, проведенного G.W. Duncan et al., из спектра не двигательных симптомов БП значимое негативное влияние на качество жизни оказывает утомляемость наряду с депрессией, тревогой, нарушением внимания и памяти [14]. Согласно исследованию D.A. Gallagher et al. 94 пациентов на разных стадиях, утомляемость и нарушения сна наряду

с депрессией негативно влияют на качество жизни пациентов на начальных 1–2-й стадиях БП [12]. По данным исследования качества жизни Z. Qin et al. на примере группы, состоявшей из 391 пациента, было показано, что депрессия, нарушения сна и утомляемость являются основными предикторами ухудшения качества жизни у пациентов на протяжении первых 5 лет заболевания [15]. В исследовании P. Valkovic et al. 100 пациентов с БП, корреляция между нарушениями сна, утомляемостью и оценкой качества жизни, наоборот, наблюдалась на развернутых и поздних 2,5–4-й стадиях БП по Хен–Яру [16].

Согласно нашему недавно проведенному исследованию 188 пациентов с БП на разных стадиях заболевания, утомляемость, нарушения сна, наряду с депрессией и тревогой, являлись ведущими факторами снижения самооценки качества жизни пациентов [17]. При уточнении влияния симптомов на отдельные аспекты качества жизни на разных стадиях заболевания были получены свидетельства ведущей роли утомляемости, нарушений сна наряду с депрессией и тревогой в самооценке ухудшения мобильности и повседневной активности на 1–3-й стадиях БП, т.е. на этапах заболевания, когда пациенты сохраняют функциональную независимость. Помимо этого была отмечена сильная корреляционная связь между оценками нарушений сна, утомляемости и ощущением эмоционального благополучия, социальных контактов, стигматизации (самооценка восприятия картины болезни другими людьми). Таким образом, мы получили доказательства ведущей роли инсомнии и утомляемости в самооценке основных составляющих качества жизни – повседневной активности, ощущения эмоционального и социального благополучия.

Высокая клиническая значимость инсомнии и утомляемости обосновывает необходимость их диагностики и соответствующей терапии у каждого пациента с установленным диагнозом БП. Вместе с тем подходы к терапии обсуждаемых нарушений, особенно утомляемости, нуждаются в дальнейшей разработке. Результаты влияния дофаминергической терапии на утомляемость довольно противоречивы. Эффективность амантадина при утомляемости, отмеченная ранее у пациентов с рассеянным склерозом (в сравнении с плацебо) при БП, насколько нам известно, не изучалась. Косвенные доказательства эффективности леводопы в отношении утомляемости были получены в результате плацебоконтролируемого исследования ELLDOPA (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease), где сравнивалось влияние раннего и отложенного назначения леводопы у пациентов на начальных этапах БП. У пациентов из группы плацебо (в сравнении с пациентами, получающими леводопу) было зафиксировано более значительное нарастание тяжести утомляемости к 42-й неделе наблюдения [18]. Другим свидетельством роли дофаминергического дефицита при утомляемости являются данные об уменьшении физической утомляемости, оцененной при повторной кратковременной форсированной мышечной нагрузке при пальцевом теппинге, на фоне при-

ема разовой дозы леводопы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.-S. Lou et al. [19]. В то же время в исследовании P.O. Valko et al. не было обнаружено корреляции утомляемости с суммарной дозой дофаминергических препаратов – леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). При сравнении пациентов, получавших монотерапию леводопой, с пациентами, находившимися на комбинированной терапии леводопой и АДР (ропиниролом или прамипексолом), различий в частоте и тяжести утомляемости выявлено не было [20]. Ранее мы отмечали эффективность АДР прамипексола при утомляемости у пациентов с БП [6]. Отсутствие разработанных рекомендаций по терапии утомляемости обусловлено недостаточным пониманием патофизиологии этого расстройства.

В ряде исследований отмечена корреляция утомляемости со стадией БП, оценкой двигательных функций унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП) [4, 18, 20], в других, наоборот, значимость этой связи не подтверждена [21]. Неоднозначны взаимоотношения утомляемости с другими НПН. Как известно, утомляемость является возможным проявлением депрессии и рассматривается в качестве одного из ее дополнительных диагностических критериев. В большинстве исследований, где оценивалась корреляционная связь между утомляемостью и депрессией, она подтверждается [4, 20, 21]. Наряду с этим в некоторых работах ассоциация утомляемости с депрессией не показана [22]. Высокая частота утомляемости у пациентов с БП без депрессии (32 и 43% соответственно) выявлена в исследовании G. Alves et al. и в работе van J.J. Hilten et al., что также свидетельствует в пользу того, что обсуждаемый феномен может являться самостоятельным симптомом заболевания [2, 23]. По результатам ряда исследований, утомляемость ассоциируется с нарушениями сна [23, 24]. В то же время по данным других работ эта связь не подтверждается [4, 22].

Противоречивость данных литературы позволила нам предположить патофизиологическую неоднородность утомляемости, как и ряда других НПН, на разных стадиях заболевания. Подтверждение данной концепции было получено нами в ходе недавно проведенного исследования 188 пациентов с диагнозом БП без деменции на 1–4-й стадиях заболевания (средний возраст  $63,84 \pm 0,6$  года, стадия  $2,6 \pm 0,3$ , длительность БП  $6,3 \pm 4,1$  года). Пациенты с утомляемостью статистически значимо не отличались от больных без этого симптома по тяжести двигательных симптомов БП согласно УШОБП. В результате исследования была показана статистически значимая положительная корреляционная связь между депрессией, утомляемостью и тревогой на 1–3-й стадиях БП. Наблюдалась тенденция к ослаблению силы корреляционной связи от 1-й ко 2-й и 3-й стадиям БП: на 1-й стадии  $r > 0,9$  (соответствовала сильной связи), на 2-й стадии  $r = 0,5–0,6$  (средней силы) и на 3-й стадии  $r = 0,3–0,5$  (слабой–средней силы). По мере ослабления силы корреляционной связи утомляемости с депрессией и тревогой отмечено ее появление на 3-й стадии ( $r = 0,36$ ) и усиление к 4-й стадии ( $r = 0,69$ ) [5]. Таким образом, полученные данные

могут свидетельствовать о патофизиологической общности утомляемости и депрессии на начальных стадиях БП, а также о наличии общих механизмов утомляемости и инсомнии на развернутых и поздних стадиях заболевания. Не исключены и причинно-следственные взаимодействия в виде субъективного ощущения утомляемости вследствие низкого качества сна. Ранее мы отмечали связь утомляемости с нарушениями сна (количеством пробуждений) и симптомами, нарушающими сон, – ночными парестезиями в руках и ногах, акатизией в постели, неприятными сновидениями, болезненными ночными и утренними дистоническими спазмами/крампи [6]. Учитывая возможные общие патофизиологические механизмы утомляемости и инсомнии, представляет интерес поиск общих подходов к их терапии.

Одним из подходов к коррекции инсомнии является применение мелатонина. Мелатонин является гормоном эпифиза; эффективность препарата при инсомниях связывают в первую очередь с синхронизацией хронобиологических или циркадных ритмов. Полагают, что, воздействуя через  $MT_1$ - и  $MT_2$ -мелатонинергические рецепторы субталамического ядра (СТЯ) гипоталамуса, мелатонин ингибирует циркадные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [25]. Помимо СТЯ гипоталамуса, мелатонинергические рецепторы обнаружены в гиппокампе, стриатуме, хвостатом ядре, черной субстанции, покрывке мозга и ряде других структур мозга. Уменьшение мелатонинергических рецепторов в черной субстанции и миндале у пациентов с БП в сравнении с группой контроля, возможно, объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании [26]. Другим доказательством нарушения метаболизма мелатонина при БП являются результаты исследования, свидетельствующие об отсрочке ночного пика выделения мелатонина у пациентов с БП в сравнении с возрастной группой контроля [27]. Кроме того, отсрочка достижения пика секреции мелатонина была более значительной у больных, получавших препараты леводопы, в сравнении с возрастной группой контроля и пациентами на более ранних стадиях БП, не лечившихся леводопой [28].

Эффективность мелатонина у пациентов с инсомнией при БП была доказана в результате проведения небольших плацебоконтролируемых исследований за рубежом и ряда отечественных открытых исследований [29–32].

Ранее мы публиковали результаты собственного клинического наблюдения применения препарата мелатонина (Мелаксена) у 20 пациентов с БП (средний возраст  $58,56 \pm 8,24$  года, длительность заболевания  $4,44 \pm 3,46$  года, стадия БП  $2,5 \pm 0,47$ ) [32]. Основным критерием включения в исследование являлось наличие нарушений засыпания и/или частых ночных пробуждений. Пациенты не включались в наблюдение при диагностике деменции, психотических нарушениях, приеме лекарственных препаратов, обладающих гипногенным действием (антидепрессантов с седативным эффектом, анксиолитиков). При решении вопроса о целесообразности назначения мелатонина у пациентов ис-

ключались симптомы и синдромы, которые могли являться ведущими причинами инсомнии, – недостаточная компенсация двигательных нарушений БП с проявлениями тяжелой ночной гипо- и брадикинезии, синдром беспокойных ног, проявления умеренной или тяжелой депрессии. Оценка эффективности терапии мелатонином у каждого пациента по методикам клинической оценки производилась до назначения мелатонина, а также через 4–8 нед его приема. Мелатонин назначался в дополнение к противопаркинсоническим препаратам в дозе 3 мг за 30–40 мин до отхода ко сну.

Клинически значимый эффект терапии был отмечен в виде улучшения субъективной оценки качества сна, сокращения кратности эпизодов нарушения засыпания в неделю, уменьшения длительности периода засыпания, сокращения ночных пробуждений. Кроме того, наблюдалось уменьшение ночной акатизии, сокращение пробуждений, которые пациенты связывали с позывами на мочеиспускание [32]. Следует отметить, что ранее мы не обнаружили положительной динамики в плане утомляемости на фоне терапии мелатонином. Принимая во внимание полученные нами данные о преимущественной связи утомляемости с инсомнией на развернутых и поздних стадиях БП, мы пересмотрели полученные ранее результаты путем исключения из анализируемых данных историй болезни пациентов на 1–2-й стадиях и дополнительного включения в обследование пациентов на 3-й стадии заболевания. Критерии включения и исключения пациентов из исследования, описанные ранее, были сохранены. Таким образом, итоговая обработка данных проводилась на основе результатов обследования 20 пациентов с БП (средний возраст  $63,42 \pm 5,21$  года, длительность заболевания  $6,23 \pm 2,35$  года, стадия БП  $3,2 \pm 0,34$ ), принимавших Мелаксен в дозе 3 мг в сутки. В результате проведения второго этапа исследования и обработки полученных результатов с помощью критерия Стьюдента и критерия суммы рангов Вилкоксона, корреляционного анализа была подтверждена установленная ранее эффективность лечения в отношении основных проявлений инсомнии. Из 14 пациентов с утомляемостью до начала терапии у 11 было отмечено уменьшение ее выраженности. Динамика количественной оценки утомляемости по шкале PFS-16 была статистически значима. Так, до начала обследования средний балл по шкале составил  $3,65 \pm 0,14$ , после терапии –  $3,21 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ). Уменьшение утомляемости проявлялось на 7–10-й дни приема препарата. Выявлена статистически значимая корреляция количественного значения динамики утомляемости с изменением суммарной оценки инсомнии по шкале сна PDSS ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности уменьшения проявлений утомляемости на фоне терапии мелатонином (Мелаксеном). Наши результаты о положительной динамике утомляемости на фоне приема мелатонина согласуются с данными недавно опубликованной работы В.К. Датиевой с соавт. [33]. Особенностью нашего наблюдения явилось

подтверждение эффективности лечения у пациентов на 3-й и 4-й стадиях БП. Однако не исключено, что отсутствие значимой динамики у пациентов на более ранних стадиях БП в предыдущем нашем исследовании было связано с недостаточной выборкой пациентов. Наличие корреляции динамики утомляемости с уменьшением тяжести инсомнии может свидетельствовать о причинно-следственной связи между низким качеством сна и проявлением утомляемости. Тем не менее не исключена роль нарушения хронобиологических ритмов в патофизиологии утомляемости у пациентов с БП. Мы полагаем, что вопросы уточнения патофизиологии утомляемости и подходов к терапии весьма актуальны при БП и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, выявление общих эффективных подходов к коррекции разных симптомов БП является перспективным в плане ограничения полипрагмазии.

### Список литературы

1. Martinez-Martin P. et al. // *Mov. Dis.* 2011. V. 26. P. 399.
2. van Hilten J.J. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1993. V. 56. P. 874.
3. Hoehn M.M., Yahr M.D. // *Neurology.* 1967. V. 17. P. 427.
4. Herlofson K., Larsen J.P. // *Acta Neurol. Scand.* 2003. V. 107. P. 7.
5. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Гетерогенность нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)* / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 79–85.
6. Нодель М.Р. // *Журн. неврол. психиатр.* 2009. № 9. С. 23.
7. Нодель М.Р. и др. // *Неврол. журн.* 2014. № 4. С. 19.
8. Lou J.-S. et al. // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 190.
9. Brown R.G. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005. V. 11. P. 49.
10. Chaudhuri K.R. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. V. 73. P. 629.
11. Barone P. et al. // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 1641.
12. Gallagher D.A. et al. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2493.
13. Гехт А.Б., Попов Г.Р. Медицинские и социальные аспекты болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)* / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 221–227.
14. Duncan G.W. et al. // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 195.
15. Qin Z. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. P. 767.
16. Valkovic P. et al. // *ISRN Neurol.* 2014. V. 9. P. 15.
17. Нодель М.Р. // *Неврол. журн.* 2015. № 1. В печати.
18. Schifitto G. et al. // *Neurology.* 2008. V. 71. P. 481.
19. Lou J.-S. et al. // *Mov. Disord.* 2003. V. 10. P. 1108.
20. Valko P.O. et al. // *Eur. J. Neurol.* 2010. V. 17. P. 1428.
21. Kang S.Y. et al. // *Eur. Neurol.* 2013. V. 70. P. 59.
22. Shulman L.M. et al. // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 507.
23. Alves G. et al. // *Neurology.* 2004. V. 63. P. 1908.
24. Metta V. et al. // *Parkinsons Dis.* 2011. V. 12. P. 52.
25. Srinivasan V. et al. // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. V. 4. P. 297.
26. Adi N. et al. // *Med. Sci. Monit.* 2010. V. 16. P. BR61.
27. Bordet R. et al. // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. V. 26. P. 65.
28. Fertl E. et al. // *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1993. V. 5. P. 227.
29. Dowling G. et al. // *Sleep Med.* 2005. V. 6. P. 459.
30. Федорова Н.В. и др. // *Consilium Medicum. Неврол. ревматол.* 2012. № 2. С. 2.
31. Литвиненко И.В. и др. // *Журн. неврол. психиатр.* 2012. № 12. С. 26.
32. Нодель М.Р. // *Неврол. Нейропсихиатр. Психосом.* 2013. № 2. С. 29.
33. Датиева В.К. и др. // *Неврол. и психиатр.* 2013. № 7. С. 77.

# Трудности диагностики энцефалопатии Хашимото

*И.С. Бакулин, Л.С. Адарчева, Л.Ш. Аскарова,  
Н.И. Стойда, О.С. Корепина, М.Н. Захарова*

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редко диагностируемое аутоиммунное заболевание нервной системы, ассоциированное с выработкой анти тиреоидных антител. Полиморфность клинической картины, редкость заболевания и отсутствие специфических инструментальных маркеров существенно затрудняют своевременное распознавание этого состояния. В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с энцефалопатией Хашимото, обсуждаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечебной тактики. Подчеркивается важность своевременного установления диагноза, учитывая высокую эффективность патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** энцефалопатия Хашимото, тиреоидит Хашимото, когнитивные нарушения, аутоантитела, стероидные гормоны.

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) представляет собой аутоиммунное заболевание нервной системы, характеризующееся в большинстве случаев остро/подостро развивающейся энцефалопатией, ассоциированной с выработкой анти тиреоидных антител (АТ) [1–3]. Заболевание впервые было описано известным неврологом L. Brain et al. в 1966 г. [4].

До настоящего времени название указанного заболевания является предметом дискуссий, поскольку японский хирург Н. Hashimoto описал в 1912 г. тиреоидит, а не энцефалопатию. Предлагается использовать название “стероидчувствительная энцефалопатия”, однако стероидные гормоны эффективны не у всех пациентов. Вероятно, наиболее точным является термин “энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы”, отражающий отсутствие прямой патогенетической взаимосвязи между энцефалопатией и тиреоидитом и демонстрирующий возможность развития заболевания не только при аутоиммунном тиреоидите Хашимото, но и при другом аутоиммунном заболевании щитовидной железы – болезни Грейвса. Однако термин ЭХ, несмотря на его некорректность, прочно закрепился в мировой литературе и продолжает традиционно использоваться большинством авторов [1, 2, 5].

Эпидемиология ЭХ остается малоизученной. К настоящему времени описано несколько сотен случаев заболе-

вания, однако истинная распространенность ЭХ может составлять не менее 2 случаев на 100 000 населения [6]. Описания ЭХ в отечественной литературе единичны [5]. Наиболее часто болезнь встречается в возрасте 45–60 лет, чаще у женщин [1, 6].

Учитывая полиморфность клинической картины, включающей практически весь известный спектр неврологических и нейропсихиатрических симптомов, диагностика ЭХ представляет большие трудности. Ситуация усложняется отсутствием специфических изменений при проведении нейровизуализации или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Кроме того, единственное изменение лабораторных показателей, имеющее диагностическое значение, – повышение титра анти тиреоидных АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и/или тиреоглобулину (ТГ) – встречается в общей популяции здоровых лиц в 10% случаев и обязательно должно трактоваться в контексте клинической картины [1, 3].

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение случая ЭХ.

## Клинический случай

**Пациентка С.,** 50 лет, впервые консультирована в Научном центре неврологии в октябре 2014 г. Образование среднее специальное, до заболевания работала продавцом.

Жалоб не предъявляла из-за выраженных когнитивных нарушений.

Из анамнеза, собранного со слов дочери и по данным медицинской документации, известно, что заболела остро в апреле 2014 г., когда внезапно появились головокружение, шаткость и неустойчивость при ходьбе, тошнота, была однократная рвота. Через несколько дней родственники отметили неадекватность поведения, больная не могла ответить на простые вопросы. Была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы с диагнозом “хроническая ишемия головного мозга”. При проведении магнитно-резонансной томографии голов-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Илья Сергеевич Бакулин** – клинический ординатор.

**Людмила Сергеевна Адарчева** – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

**Лола Шавкатовна Аскарова** – канд. мед. наук, науч. сотр. VI неврологического отделения.

**Наталья Игоревна Стойда** – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

**Ольга Станиславовна Корепина** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической нейрофизиологии.

**Мария Николаевна Захарова** – докт. мед. наук, зав. VI неврологическим отделением.



ного мозга (на 3-и сутки от момента развития симптоматики) патологии выявлено не было. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии. На фоне проводимой неспецифической нейрометаболической терапии в течение нескольких дней отмечался полный регресс симптомов. После выписки справлялась с работой по дому, продолжала работать.

Через несколько недель родственники вновь заметили неадекватность поведения больной, ее стала беспокоить ежедневная диффузная головная боль давящего характера, говорила, что “слышит голоса и видит умерших родственников, которые угрожают расправой ее семье”. В июне–августе 2014 г. находилась на стационарном лечении в психиатрической больнице. По данным выписки, при поступлении больная контактна, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. На вопросы отвечает правильно, критика к своему состоянию сохранена. Отмечались зрительные и слуховые галлюцинации, вторичный интерпретационный бред. В неврологическом статусе – легкие координаторные нарушения, в остальном без патологии.

Лабораторное обследование: тиреотропный гормон (ТТГ) в пределах нормы, однако отмечалось повышение уровня АТ к ТГ до 961,2 ЕД/мл (норма – менее 18 ЕД/мл); АТ к ТПО не определялись.

Магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга (июль 2014 г.): без диагностически значимых изменений.

Компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза: без патологии.

Состояние расценено как “психоорганический синдром вследствие органического поражения головного мозга”. Проводилась нейрометаболическая терапия, физиотерапия. Психотропная терапия (по данным выписки) не назначалась. За время госпитализации отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде полной дезориентации в месте и времени, снижения критики, больная перестала поддерживать разговор и отвечать на вопросы, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения. В неврологическом статусе – появление рефлексов орального автоматизма (рефлекс Маринеску–Радовичи, назолабиальный), пирамидного синдрома в виде симметричной сухожильной гиперрефлексии и патологических стопных знаков с двух сторон, нарастание координаторных нарушений. Отмечены единичные миоклонии.

После выписки состояние оставалось относительно стабильным. Беспокоила частая диффузная головная боль давящего характера, на вопросы родственников отвечала не по существу, была дезориентирована в месте и времени. Работу по дому не выполняла, однако самостоятельно (при напоминании) принимала пищу. Отмечалась бессонница ночью и сонливость в дневные часы. Со слов дочери, часто говорила о “наличии в квартире посторонних людей и

несуществующих предметов”. Эпизодически была возбужденной, агрессивной. За время болезни похудела на 15 кг.

*При осмотре:* состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 76 в 1 мин, ритм правильный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный.

*Неврологический статус:* сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Дезориентирована в месте и времени, свое имя и фамилию называет правильно. На вопросы отвечает с задержкой, часто не по существу. Простые инструкции выполняет правильно, однако произвольное внимание быстро истощается. Пытается что-то стряхнуть с себя. Часто вздрагивает, оглядывается, пытается встать. Говорит, что “в углу плачущий ребенок”, а на столе “кусочек мяса”. Пытается взять предметы со стола врача, достать книги из шкафа. За молоточком следит непостоянно. Глазодвигательных нарушений нет. Глазные щели, зрачки равные. Фотореакции живые. Лицо симметрично, язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма (рефлекс Маринеску–Радовичи, хоботковый, сосательный), хватательный рефлекс с двух сторон. Сила мышц несколько снижена в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы оживленные, с расширенными рефлексогенными зонами, симметричные. Кистевой аналог рефлекса Россомо и патологические рефлексы Бабинского и Оппенгейма с двух сторон. Клонус стоп. Мышечный тонус умеренно симметрично повышен по смешанному типу. Миоклонии не выявлены. Выполнение координаторных проб, чувствительность не оценивались. Выраженная шаткость при ходьбе, ходит только с посторонней помощью. Тазовые функции (со слов дочери) не нарушены.

*Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи:* в пределах нормы.

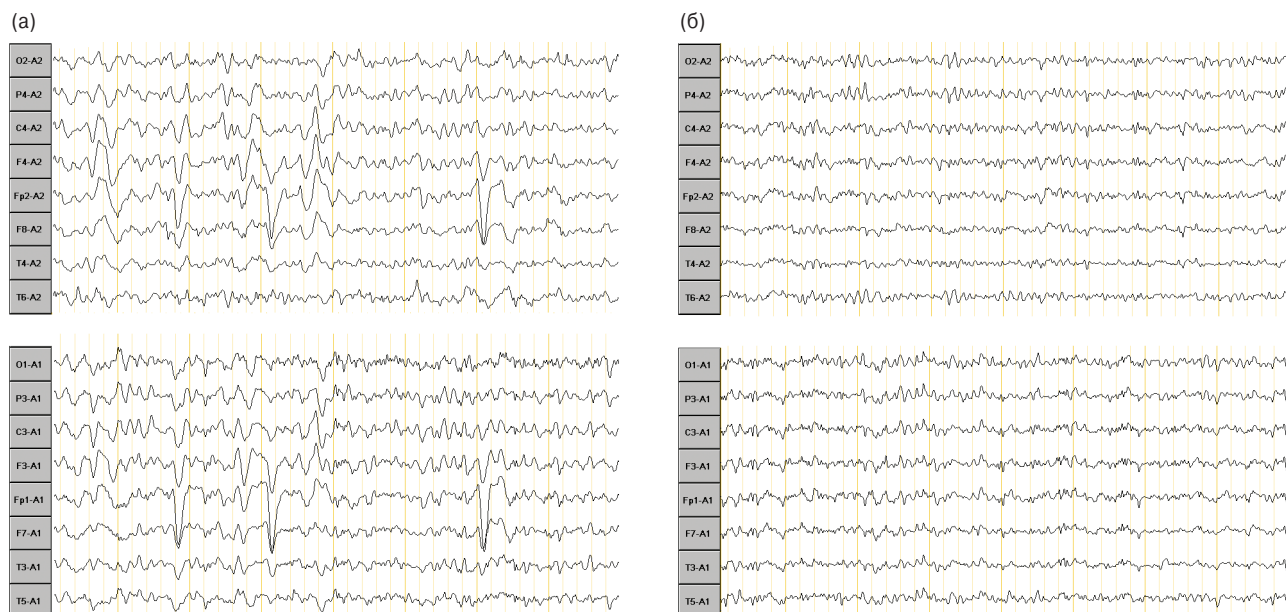
*Анализ крови на RW и ВИЧ:* отрицательный.

*Консультация психиатра:* психоорганический синдром, органическое бредовое расстройство; состояние спутанности сознания.

*Электронцефалография* (рисунок, а): выявляются выраженные общемозговые изменения, характерные для энцефалопатии (значительное замедление основного коркового ритма с нарушением его зонального распределения, преобладанием в лобно-центральных отделах, всплески билатеральных медленных волн).

Для исключения паранеопластического генеза заболевания осуществлялся *онкологический поиск*. При проведении гастроскопии, маммографии, рентгенографии органов грудной полости патологии не выявлено. Онкомаркеры (СА 125, СА 15-3, СА 19-9, РЭА, АФП) – в пределах нормы. Антинейрональные АТ (к антигенам Hu (ANNA 1), Yo-1





Электронцефалограммы пациентки С. (усиление 70 мкВ/мм): а – до лечения выявлялись замедление основного коркового ритма до 6–7 Гц, нарушение его топографии с перераспределением в лобно-центральные отделы, билатеральные всплески медленных и острых волн, глазодвигательные артефакты; б – после лечения преднизолоном регистрируется корковый ритм, параметры которого соответствуют возрастной норме: частота  $\alpha$ -ритма 9 Гц, зональные различия сохранены, определяется преобладание в затылочных отделах.

(PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин) в сыворотке крови не выявлены.

Учитывая особенности клинической картины заболевания, флуктуирующее течение с эпизодами спонтанной стабилизации, острый инсультотипный дебют, а также указания в анамнезе на повышение титра АТ к ТГ, у пациентки было предположено развитие подострой ЭХ. При *лабораторном обследовании* выявлены признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ 5,1 мМЕ/л (норма 0,4–4,0 мМЕ/л),  $T_3$  свободный и  $T_4$  свободный – в пределах нормы). Одновременно определялось повышение уровня АТ к ТПО – более 1000 ЕД/мл (норма – менее 5,6 ЕД/мл) и АТ к ТГ – до 233,6 ЕД/мл (норма – менее 18 ЕД/мл), что подтверждало предположенный диагноз.

Была начата иммуносупрессивная терапия *ex juvantibus* преднизолоном в дозе 80 мг per os каждый день. Дополнительно также были назначены кветиапин 25 мг/сут, омега-3, препараты кальция и витамина  $D_3$ . На 5-й день лечения отмечена положительная динамика в виде частичного регресса когнитивных и поведенческих нарушений, улучшения ходьбы и ночного сна. На 7-й день пациентка стала выполнять домашнюю работу, активно спрашивать у родственников о произошедшем с ней; отмечался полный регресс психотических нарушений. Через 2 нед пациентка стала самостоятельно выходить на улицу, полностью справлялась с домашней работой, отмечался регресс координаторных нарушений. События заболевания полностью амнезировала.

При осмотре через 1 мес после начала лечения: пациентка контактна, адекватна, верно ориентирована в

месте и времени. Инструкции выполняет правильно. Психопатологической продукции не выявлено. Легкие когнитивные нарушения. Суммарный балл по MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) – 25. Со стороны черепных нервов – без патологии. Легкий, преимущественно проксимальный нижний парапарез. Сухожильные рефлексы высокие, равные. Патологических рефлексов нет. Тонус мышц не изменен. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией, интенционным дрожанием. В пробе Ромберга пошатывается. Походка существенно не изменена. Тазовые функции не нарушены.

*Электронцефалография* (рисунок, б): отчетливая положительная динамика с уменьшением выраженности диффузных изменений, восстановлением нормальной частоты корковой ритмики, правильного затылочно-лобного градиента, отсутствием патологических форм активности.

*Лабораторное обследование*: сохраняются субклинический гипотиреоз (ТТГ 4,9 мМЕ/л), высокие уровни АТ к ТПО (876,2 ЕД/мл) и АТ к ТГ (234,5 ЕД/мл).

Была продолжена терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы до 30 мг/сут, с последующим переходом на прием препарата через день. В связи с сохранением субклинического гипотиреоза дополнительно также был назначен L-тироксин 25 мкг/сут. При последующем наблюдении (в течение 5 мес) состояние пациентки остается стабильным. В неврологическом статусе сохраняются легкие когнитивные и координаторные нарушения. Пациентка полностью самостоятельна в быту, планирует вернуться к работе.

## Обсуждение

Представленный клинический случай, с одной стороны, демонстрирует особенности клинических проявлений и трудности диагностики ЭХ, с другой – подчеркивает важность своевременной постановки диагноза и свидетельствует о благоприятном прогнозе при адекватной терапии. По данным F. Ferracci, A. Carnevale, проанализировавших 121 описанный в литературе случай заболевания, наиболее частыми симптомами ЭХ являются эпилептические припадки (52%), спутанность сознания (43%), миоклонии (37%), когнитивные нарушения (36%), изменение уровня сознания (36%), атаксия (33%) и психические нарушения (30%) [1]. В представленном нами случае в клинической картине заболевания доминировал синдром подостро развившейся деменции в сочетании с психотическими (зрительные и тактильные галлюцинации, бред), координаторными и пирамидными нарушениями. По данным F. Ferracci, A. Carnevale, галлюцинации при ЭХ выявляются в 26% случаев, пирамидные знаки – в 21%.

Выделяют два типа течения заболевания: *васкулитный*, проявляющийся острыми инсультоподобными эпизодами, и *прогрессирующий диффузный*, характеризующийся подострым развитием энцефалопатии, а также их сочетание [2, 7–9]. В представленном случае имело место острое начало, имитирующее нарушение кровообращения в вертебрально-базилярной системе, с последующим прогрессирующим нарастанием симптоматики. Для ЭХ весьма характерно флуктуирующее течение с эпизодами спонтанной стабилизации или даже улучшением при отсутствии специфического лечения, что и наблюдалось в описанном случае в дебюте заболевания.

При лабораторном обследовании, несмотря на высокие титры антитиреоидных АТ, в большинстве случаев выявляется эутиреоз, реже – субклинический гипер- или гипотиреоз (как в представленном наблюдении) [1]. Следует отметить, что значимое изменение уровня гормонов щитовидной железы ( $T_3$  свободного или  $T_4$  свободного) исключает диагноз ЭХ, поскольку как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут служить самостоятельной причиной энцефалопатии. В таких случаях первоочередной задачей является достижение эутиреоидного состояния. Антитела к ТПО при ЭХ выявляются в 100% случаев, АТ к ТГ – в 70% [2]. При исследовании спинномозговой жидкости может выявляться повышение уровня белка, реже – лимфоцитарный плеоцитоз и олигоклональные АТ. Более чем у половины больных наблюдается повышение титра антитиреоидных АТ в ликворе, однако их диагностическое значение не определено [1]. В представленном клиническом случае люмбальная пункция не выполнялась.

При проведении нейровизуализации в большинстве случаев изменений не обнаруживается, что имело место и в описываемом наблюдении. Реже выявляется диффузная кортикальная атрофия или гиперинтенсивные очаги

в субкортикальных отделах полушарий или мозжечке в Т2-режиме магнитно-резонансной томографии. При проведении ЭЭГ выявляются неспецифические изменения в виде замедления коркового ритма с преобладанием  $\theta$ - и  $\delta$ -активности, реже – эпилептиформная активность, атипичные трехфазные волны, фокальное замедление ритма [1–3, 6].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), паранеопластическими синдромами, эндогенными психическими заболеваниями, инфекционными и метаболическими поражениями головного мозга. В представленном наблюдении особенности клинической симптоматики (быстро прогрессирующая деменция, психические, мозжечковые и пирамидные симптомы, анамнестически – миоклония) позволяли предполагать диагноз БКЯ. В то же время обращало на себя внимание флуктуирующее течение заболевания с эпизодами спонтанной стабилизации, а также острое инсультоподобное начало, что нехарактерно для БКЯ. Кроме того, при проведении ЭЭГ не было выявлено характерных для БКЯ двух- или трехфазных комплексов (PSWS – periodic sharp wave complex). Паранеопластический генез заболевания был исключен на основании нормального уровня онкомаркеров, отсутствия антинейрональных АТ в сыворотке крови и данных в пользу опухолевого процесса при проведении визуализационных исследований. Наличие очаговой неврологической симптоматики позволило исключить психическое заболевание, в частности шизофрению, а отсутствие изменений в общеклинических анализах крови и мочи – метаболическую природу заболевания.

Патогенез ЭХ в настоящее время остается малоизученным. Предполагается, что в основе заболевания могут лежать церебральный васкулит, вызывающий периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию и вазогенный отек, либо выработка аутоантител к специфическим антигенам нервной системы [1, 3]. Установлено несколько антигенов, которые потенциально могут быть мишенью для аутоиммунной атаки при ЭХ. В частности, к ним может относиться аминотерминальная  $\alpha$ -эндолаза, экспрессирующаяся в ткани щитовидной железы и головном мозге, диметиларгиназа-1 и альдегидредуктаза-1, а также неизвестный в настоящее время белок с молекулярной массой 36 кДа, АТ к которому выявлены у 2 больных ЭХ [10–13]. Важно отметить, что антитиреоидные АТ, являющиеся лабораторным маркером заболевания, вероятно, не обладают патогенетической значимостью, а лишь указывают на одновременное наличие аутоиммунного заболевания [7, 14, 15]. В представленном случае драматическое клиническое улучшение сопровождалось лишь незначительным снижением титра антитиреоидных АТ. Другие авторы также отмечают отсутствие корреляции между уровнем антитиреоидных АТ и тяжестью клинических проявлений заболевания, а также эффективностью лечения [1, 2, 15].

Для лечения ЭХ наиболее часто используются глюкокортикостероиды в виде пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг ежедневно в течение 3–7 дней с последующим переходом на прием преднизолона per os в дозе 1–2 мг/кг/сут, реже сразу назначается преднизолон per os. Терапия должна быть длительной (не менее 2–4 мес), с последующим постепенным снижением дозы преднизолона [1–3, 15]. Эффективность патогенетической (иммунотропной) терапии рассматривается в качестве важного диагностического критерия, позволяющего окончательно подтвердить диагноз. В представленном случае из-за наличия выраженных психотических нарушений было принято решение о начале терапии с перорального приема преднизолона; выраженное клиническое улучшение отмечено уже на 5-е сутки от начала приема препарата. При неэффективности стероидов возможно применение цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат и др.), ритуксимаба, плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина [1, 8]. Вследствие редкости заболевания исследований по изучению сравнительной эффективности различных схем терапии при ЭХ не проводилось.

Таким образом, ЭХ является важной и редко диагностируемой причиной подострого или острого развивающейся

энцефалопатии, диагностика которой основана на анализе особенностей течения и проявлений заболевания, выявлении повышенных титров антитиреоидных АТ, исключении других причин и эффективности иммуносупрессивной терапии. Своевременная диагностика этого заболевания может не только спасти больного, но и позволить ему вернуться к полноценной и активной жизни.

### Список литературы

1. Ferracci F., Carnevale A. // J. Neurol. 2006. V. 253. P. 975.
2. Mocellin R. et al. // CNS Drugs. 2007. V. 21. P. 799.
3. Kirshner H.S. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2014. V. 14. P. 476.
4. Brain L. et al. // Lancet. 1966. V. 2. P. 512.
5. Аникина М.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 10. С. 33.
6. Ferracci F. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 217. P. 165.
7. Chong J.Y. et al. // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 164.
8. Olmez I. et al. // J. Neurol. Sci. 2013. V. 331. P. 67.
9. Kothbauer-Margreiter I. // J. Neurol. 1996. V. 243. P. 585.
10. Yoneda M. // J. Neuroimmunol. 2007. V. 185. P. 195.
11. Gini B. et al. // J. Neuroimmunol. 2008. V. 196. P. 153.
12. Oide T. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 217. P. 7.
13. Fujii A. et al. // J. Neuroimmunol. 2005. V. 162. P. 130.
14. Fatourechi V. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 19. P. 53.
15. de Holanda N.C. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2011. V. 23. P. 384.

## Новая монография издательства "Атмосфера"



### Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н. (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохарканье и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1. 304 с., ил. Т. 2. 312 с., ил. Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51



### Продолжается подписка на научно-практический журнал "Лечебное дело" — ПЕРИОДИЧЕСКОЕ УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 240 руб., на один номер – 120 руб.

Подписной индекс 20832.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства "Атмосфера" можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51