

# НАРУШЕНИЯ ВЕРБАЛЬНОЙ ПАМЯТИ И ОБУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА

УДК 615.21

© С. Г. Белокоскова, И. И. Степанов, С. Г. Цикунов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

вербальная память; математическая модель кривой обучения; дисциркуляторные энцефалопатии; инсульты; 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин.

## Резюме

*Мнестические расстройства — самые частые нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. В отечественной нейропсихологии для оценки вербальной памяти чаще всего используют тест воспроизведения слов А. Р. Лурия. 10 слов в тесте А. Р. Лурия достаточно для оценки объема кратковременной памяти. Для оценки долговременной вербальной памяти необходим тест с большим количеством слов. В исследовании использовали модификацию теста А. Р. Лурия. Больным шесть раз предъявляли список из 15 слов. Результаты оценивали с использованием математической модели кривой обучения (Степанов И. И. и др., 2011). Выявлено снижение объема кратковременной и долговременной вербальной памяти и обучения у 25 больных с дисциркуляторными энцефалопатиями и 10 больных с инсультами по сравнению с 10 больными контрольной группы. С целью коррекции мнестических расстройств 9 больных с инсультами интраназально в субэндокринных дозах вводили аналог V2 рецепторов аргинин-вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП. Больные получили лечение в течение 10 дней с перерывом в 2 дня. Результаты исследования показали, что ДДАВП не влиял на память у больных с инсультами. Дальнейшие наблюдения отсроченных эффектов однократного курсового введения нейропептида и результатов повторных курсовых введений ДДАВП позволят оценить влияние нейропептида на вербальную память у больных с инсультами.*

## ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку они занимают лидирующие позиции среди причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности [17]. Когнитивные расстройства, в том числе мнестические, — самые частые нарушения при ЦВЗ [8]. Для оценки состояния когнитивных функций, в том числе, слухоречевой памяти, широко

используются шкала интеллекта Векслера [44], шкала оценки лобной дисфункции [6, 10], краткая шкала оценки психического статуса («Mini Mental State Examination», MMSE) [2, 30]. MMSE, кроме определения состояния памяти, включает характеристику речи, счет, ориентацию испытуемого в месте и времени и т.д. Для характеристики вербальной памяти используют методики воспроизведения цифр, слов, серий слов, предложений, коротких рассказов [10, 21]. В отечественной нейропсихологии для оценки вербальной памяти чаще применяется тест А. Р. Лурия. Он заключается в запоминании и воспроизведении 10 слов с их десятикратным повторением [11]. Известно, что объем кратковременной вербальной памяти равняется  $7 \pm 2$  единицы информации [37]. Поэтому количество слов в тесте А. Р. Лурия достаточно для определения объема кратковременной вербальной памяти. Вместе с тем объем долговременной вербальной памяти превышает  $7 \pm 2$  слова. Недостаток объема стимульного материала для обучения в тесте А. Р. Лурия проявляется эффектом «потолка»: здоровые испытуемые после 5–6 предъявлений воспроизводят максимальное для теста количество слов (10) и кривая приобретает форму «плато» [19]. Следовательно, здоровые испытуемые могут запомнить и затем воспроизвести значительно больше слов, чем им предъявляют в тесте А. Р. Лурия. Действительно, при прослушивании списка, состоящего из 16 слов, к концу тестирования добровольцы воспроизводят весь список [19]. Таким образом, для оценки долговременной вербальной памяти необходим тест с большим числом слов в списке, чем 10 слов в тесте А. Р. Лурия. Этому условию удовлетворяет Калифорнийский тест оценки вербальной памяти (California Verbal Learning Test — CVLT-II), один из субтестов которого состоит в пятикратном предъявлении для запоминания списков, состоящих из 16 слов [28]. В настоящее время русскоязычная версия CVLT-II отсутствует. В этой связи Степановым И. И. с соавторами разработан модифицированный тест А. Р. Лурия [19].

Модифицированный вариант теста А. Р. Лурия заключается в том, что шестикратно предъявляются для запоминания списки, состоящие из 16 слов русского языка. Дополнительно к модифицированному тесту А. Р. Лурия для количественной оценки

вербальной памяти и обучения Степановым И. И. с соавторами предложена математическая модель кривой обучения [19]. Ранее эту модель использовали для оценки кратковременной и долговременной слухоречевой памяти у больных с энцефалопатиями вследствие алкоголизма и наркомании [15, 16, 20], сахарного диабета [41, 42], рассеянного склероза [38, 40].

В настоящее время отмечается большой интерес в изучении роли нейропептидов в регуляции функций ЦНС в норме и при патологии [7]. В эксперименте показано, что аргинин-вазопрессин (АВП) способствует упрочению памяти в поведении пассивного избегания [26, 27]. При исследовании влияния АВП на память у человека получены противоречивые результаты. Ряд авторов отмечали позитивное влияние нейропептида на вербальную память здоровых и больных людей [1, 33, 34, 35, 36, 45]. Другие исследователи такого влияния АВП не обнаружили [25, 31, 33]. По данным литературы, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, при интраназальном введении в эндокринных дозах ( $2 \cdot 10^{-5}$  г/сут.) улучшал вербальную память у больных с патологией ЦНС, но вызывал побочные эффекты (сонливость или эйфорию, избыточную речевую и двигательную активность), что потребовало снижения дозы вводимого препарата или его отмены [1].

Цель настоящего исследования состояла в оценке слухоречевой памяти с использованием модифицированного теста воспроизведения слов А. Р. Лурия у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями (ДЭ) и инсультами, и определении эффективности субэндокринных доз ДДАВП в коррекции нарушений вербальной памяти и обучения у больных с инсультами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диагностике ЦВЗ использовали отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного мозга [23]. При опросе больных отмечали жалобы на момент осмотра, анамнез заболевания. Выявляли наличие или отсутствие у испытуемых факторов, оказывающих влияние на функцию памяти: уровень образования, дислипидемию, прием статинов, состояние слуховой сферы, перенесенные ранее черепно-мозговые травмы, употребление алкоголя и психоактивных веществ. В исследовании применяли методы неврологического, психиатрического и психологического обследования. Для уточнения локализации и характера инсульта использовали данные магнитно-резонансной или компьютерной томографии. Для экспресс-диагностики состояния когнитивной сферы применяли краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) [2, 30], согласно которой <28 баллов означает наличие когнитивных расстройств.

Для исследования заинтересованности испытуемых в участии в исследовании использовали методику «Диагностика социально-психологических установок личности в мотивационно-потребностной сфере», где Шкала «А» — «Выявление установок, направленных на "альтруизм-эгоизм"» и Шкала «Б» — «Выявление установок на "процесс деятельности"/"результат деятельности"». Шкала «А» позволяла выявить ведущую мотивацию: осознание потребности или интерес к участию в исследовании, Шкала «Б» — ориентацию субъекта на процесс или результат исследования [9].

Состояние вербальной памяти и обучения оценивали с помощью модифицированного теста А. Р. Лурия [19]. Методика состояла в предъявлении списков, состоящих из 16 слов русского языка, относящихся к 4 семантическим категориям, с 3–9 буквами в словах. Слова предъявлялись в ритме 1 слово в секунду с интервалом в 2 секунды. Испытуемого просили запомнить, а затем воспроизвести как можно больше слов из списка в произвольном порядке. Список слов предъявлялся 6 раз. Тестирование каждого испытуемого проводили с использованием 3 разных списков слов в течение 3 дней. Данные фиксировались на специально разработанных бланках.

В качестве математической модели кривой запоминания слов использовали передаточную функцию системы первого порядка в ответ на ступенчатое входное воздействие [19]. Такой выбор основывался на том, что во время свободного вспоминания слов, каковым является тест А. Р. Лурия, предъявление списка слов действует как ступенчатый входной сигнал, который воздействует на субъекта, проходящего тестирование, первый раз при первом предъявлении списка слов [18, 19, 39]. Модель описывает обучение, которое в норме характеризуется экспоненциальным увеличением числа правильных ответов, и имеет вид

$$Y = V_3 e^{-B_2(X-1)} + V_4(1 - e^{-B_2(X-1)}), \text{ где}$$

$Y$  — число воспроизведенных слов из списка,

$X$  — номер предъявления списка слов (с 1 по 6),

$V_3$  — число слов, которые испытуемый вспомнил при первом предъявлении списка (по авторской терминологии — готовность к запоминанию) ( $Y = V_3$  при  $X = 1$ ),

$V_4$  — максимальное количество слов, которые запомнил и воспроизвел испытуемый (способность к запоминанию) ( $Y = V_4$  при  $X = \infty$ ).

Коэффициент  $B_2$  — скорость запоминания.

В соответствии с определением передаточной функции величина обратная коэффициенту  $B_2$ , то есть  $1/B_2$ , называется «постоянной времени системы». В данном случае постоянная времени — это количество повторных предъявлений списка слов, требующихся для достижения 63% от разницы между начальным и конечным количеством вос-

■ Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных (абс. число,  $M \pm SEM$ )

Показатели	Контрольная группа	Больные с ДЭ	Больные с инсультами
Пол: мужской женский	2 11	7 18	5 5
Возраст: диапазон, средний (годы)	62–66 58,7±2,2	49–67 60,3±1	41–63 54–2,5
Образование: среднее, средне-специальное, высшее	– 4 9	4 10 11	– 6 4
Правши, левши, амбидекстры	13 – –	25 – –	9 1 –
Слух: в норме, снижен	13 –	23 2	9 1
Гиперхолестеринемия	–	10	7
Использование статинов	–	5	4
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	–	–	2
Употребление алкоголя, психоактивных веществ в анамнезе	–	–	–
MMSE ( $M \pm SEM$ ) (баллы)	29,3±0,3	28±0,3*	27,3±0,9*

$M \pm SEM$  — среднее значение и стандартная ошибка средней, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — межгрупповое сравнение отдельно по шкалам А и Б

произведенных слов, то есть (В3 — В4). При первом предъявлении списка слов оценивается состояние кратковременной памяти (коэффициент В3), одновременно происходит ознакомление с видом обучения [28]. Известно, что при предъявлении списка повторно, то есть со 2 предъявления, активируются механизмы долгосрочной памяти [28]. Коэффициент В4 отражает состояние долговременной памяти.

Больным с инсультами интраназально капельно вводили ДДАВП в суточной дозе  $1 \cdot 10^{-7}$  г и курсовой —  $1 \cdot 10^{-6}$  г в течение 2 недель по схеме: 5 дней приема, 2 дня перерыв. Состояние вербальной памяти и обучения оценивали до плацебо — интраназального введения физиологического раствора, после плацебо/перед курсом ДДАВП и после курсового введения нейропептида. В период терапии нейропептидом больные получали только жизненно важные препараты (гипотензивные, антиагреганты).

Поскольку используемая математическая модель обучения является нелинейной по коэффициентам, для оценки значений коэффициентов модели использовали нелинейный регрессионный анализ [29, 32]. Одноименные коэффициенты модели сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента [32]. Статистические расчеты проводили с помощью компьютерной программы SPSS [13].

Исследования проводились в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» с разрешения Комитета по биомедицинской этике, протокол № 1 от 1 октября 2010 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в клинике НИИЭМ СЗО РАМН на 48 больных. Все испытуемые были разделены на 3 группы. Контрольную группу составили

13 человек с заболеваниями периферической нервной системы (с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника). Группа больных с ДЭ состояла из 25 больных, группа больных с ишемическими инсультами — из 10 пациентов. Демографические и клинические данные больных представлены в таблице 1. Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, уровню образования и двигательному предпочтению. Во всех группах преобладали правши с нормальным состоянием слуховой сферы. У ряда больных с ДЭ и у пациентов с инсультами диагностирована гиперхолестеринемия, часть из них получала статины. 2 пациента с инсультами перенесли острый инфаркт миокарда. Средние значения по шкале MMSE у больных с ДЭ и инсультами достоверно отличались от контроля ( $p < 0,05$ ). Причем преимущественно выявлялись нарушения внимания, счета и памяти на слова.

Испытуемые всех 3 групп по личностным характеристикам относились к альтруистам и имели мотивацию к участию в исследовании (табл. 2). При этом больные с ДЭ и инсультами были в большей степени ориентированы на результат деятельности, испытуемые контрольной группы — в равной степени, как на результат, так и на процесс деятельности (табл. 2).

*Испытуемые контрольной группы.* У испытуемых контрольной группы жалоб на нарушения памяти не было. Средние значения количества воспроизведенных слов из предъявленного списка приведены в таблице 3. Как видно из нее, в этой группе среднее число воспроизведенных слов из списка при первом предъявлении составило  $8,6 \pm 0,4$ , и к концу тестирования увеличилось до  $15,7 \pm 0,1$ . Таким образом, испытуемые без ЦВЗ после 6 предъявлений воспроизводили практически весь список слов.

■ Таблица 2. Отдельные характеристики мотивации у больных 3 групп ( $M \pm SEM$ , баллы)

Группы испытуемых	Шкала А		Шкала Б	
	альtruизм	эгоизм	установка на результат деятельности	установка на процесс деятельности
Контрольная	14,0±0,8**	6,0±0,8	5,4±0,5	6,6±0,7
Больные с ДЭ	14,2±0,9**	5,7±0,9	7,5±0,3*	5,8±0,6
Больные с инсультами	14,6±0,3*	5,3±0,3	8,0±0,6*	5,3±0,3

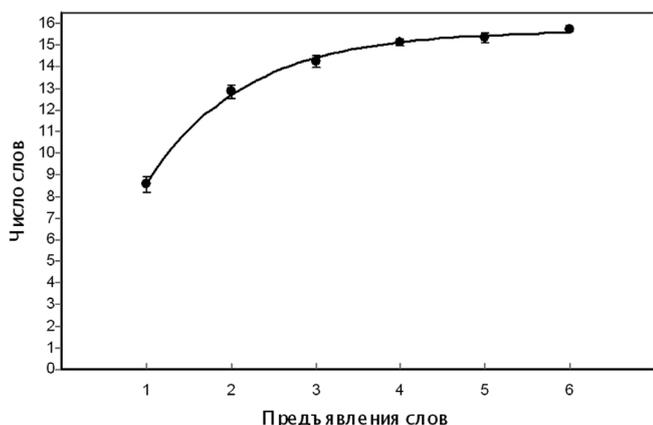
$M \pm SEM$  — среднее значение и стандартная ошибка средней, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — межгрупповое сравнение отдельно по шкалам А и Б

■ Таблица 3. Количество воспроизведенных слов при трехкратном тестировании с использованием модификации теста А. Р. Лурия ( $M \pm SEM$ )

Группы больных	Предъявления списков слов					
	1	2	3	4	5	6
Контрольная группа	8,6±0,4	12,8±0,3	14,2±0,3	15,1±0,2	15,3±0,2	15,7±0,1
Больные с ДЭ	6,9±0,2	9,8±0,3	10,7±0,3	11,4±0,3	12,0±0,3	12,8±0,3
Больные с инсультами перед терапией ДДАВП	6,3±0,3	8,7±0,5	9,6±0,4	10,5±0,5	10,7±0,6	11,3±0,5
Больные с инсультами после терапии ДДАВП	6,4±0,4	8,7±0,5	9,4±0,5	9,6±0,5	10,4±0,5	11,0±0,6

$M \pm SEM$  — среднее значение и стандартная ошибка средней, 1–6 — последовательные предъявления списка слов, ДДАВП — 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин

При анализе индивидуальных кривых вербальной памяти и обучения выявлено, что у каждого испытуемого контрольной группы наблюдалась некоторая вариабельность кривых при повторных тестированиях. Усреднение нескольких индивидуальных кривых более точно характеризовало состояние памяти и обучения. Усредненная кривая обучения испытуемых контрольной группы представлена на рисунке 1.



■ Рисунок 1. Усредненная кривая обучения испытуемых контрольной группы

Среднее значение коэффициента  $B2$  ( $\pm$  стандартная ошибка) в контрольной группе составило  $0,9 \pm 0,1$ ; коэффициента  $B3$  —  $8,6 \pm 0,2$ ; коэффициента  $B4$  —  $16,1 \pm 0,6$  (табл. 4). Прежде всего, следует отметить, что кривая хорошо аппроксимирует исходные данные — среднее количество названных слов из списка, что следует из высокого значения коэффициента детерминации  $R^2$ , а также соответствующих критериев для линейных и нелинейных моделей (табл. 4).

В контрольной группе коэффициент  $B3 = 8,6 \pm 0,2$  (табл. 4) совпадает со средним значением по выборке, равным 8,6 (табл. 3), коэффициент  $B4 = 16,1 \pm 0,6$  (табл. 4), что близко к среднему значению по выборке — 15,7 (табл. 3). Коэффициент  $B2 = 0,9 \pm 0,1$  (табл. 4), среднее значение по выборке — 0,92. Поскольку постоянная времени системы первого порядка равна  $1/B2$ , то ее значение равно  $1/0,92 = 1,09$ . Применительно к тесту на запоминание слов, постоянная времени — это количество повторов, требующихся для достижения 63% от разницы между  $B3$  и  $B4$ . Известно, что система первого порядка достигает 98% своего асимптотического уровня за четыре постоянных времени. Таким образом, испытуемые контрольной группы практически достигают своего максимума за  $1,09 \cdot 4 = 4,88$ , то есть пример-

■ Таблица 4. Коэффициенты математической модели кривой обучения

Коэффициенты	Группы испытуемых			
	Контрольная группа	Больные с ДЭ	Больные с инсультами до терапии ДДАВП	Больные с инсультами после терапии ДДАВП
$B2$	0,9±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1	0,7±0,05
$B3$	8,6±0,2	7,0±0,3**	6,4±0,2**	6,4±0,4
$B4$	16,1±0,6	12,9±0,5**	12,5±0,2**	11,7±0,6
$R^2$	0,9972	0,9835	0,9927	0,992

$B2$  — скорость обучения,  $B3$  — число воспроизведенных слов после первого предъявления списка,  $B4$  — максимальное количество слов из списка, которые запомнил и воспроизвел испытуемый,  $R^2$  — коэффициент дифференциации; ДДАВП — 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, \*\* —  $p < 0,01$  по отношению к контролю

■ Таблица 5. Клинические характеристики больных с дисциркуляторной энцефалопатией

№	Психоневрологические нарушения	Абс. число больных
1	легкие мнестические расстройства	25
2	легкие эмоционально-личностные нарушения	20
3	астенический синдром	20
4	вестибуломозжечковый синдром	3
5	диффузная мелкоочаговая неврологическая симптоматика	20
6	псевдобульбарный синдром	1
7	паркинсонический синдром	2

но за пять повторов. Иными словами, данным испытуемым достаточно 5 повторов или 6 предъявлений списка. Этот факт подтверждает правильность выбора 6 предъявлений списка слов для обучения.

**Больные с ДЭ.** У пациентов с ДЭ I стадии (21 пациент) отмечались легкие когнитивные нарушения нейродинамического типа: замедление и инертность интеллектуальной деятельности, повышенная истощаемость, колебания внимания, легкие мнестические и эмоционально-личностные нарушения, астенический синдром, диффузная мелкоочаговая неврологическая симптоматика (в том числе пирамидный синдром), которые не вызвали нарушения социальной адаптации больных (табл. 5). У 6 больных с ДЭ II стадии эти симптомы были более отчетливыми, и выявлялся не грубо

выраженный, но доминирующий синдром (вестибуломозжечковый, паркинсонический или псевдобульбарный).

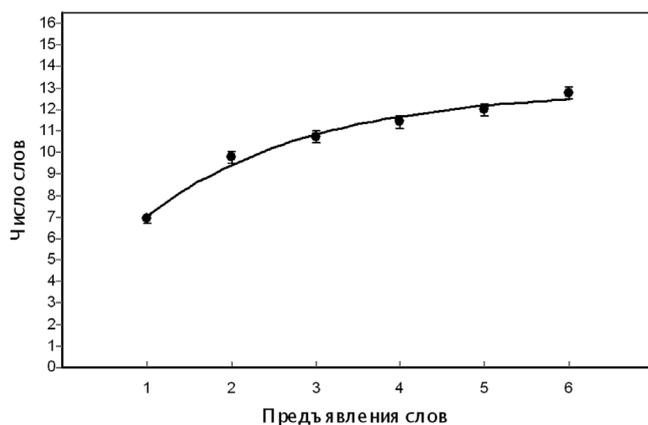
Нейродинамические нарушения у 4 больных с ДЭ II стадии дополнялись дизрегуляторными: отмечались элементы неспособности планировать свои действия в сочетании с признаками профессиональной и социальной дезадаптации.

При исследовании вербальной памяти с помощью модифицированного теста А. Р. Лурия все больные с ДЭ часто повторяли уже воспроизведенные слова, ошибок воспроизведения не замечали, и их не исправляли. Отмечалось воспроизведение «лишних» слов. Динамика запоминания списков слов часто носила зигзагообразный характер, что свидетельствовало о неустойчивости внимания.

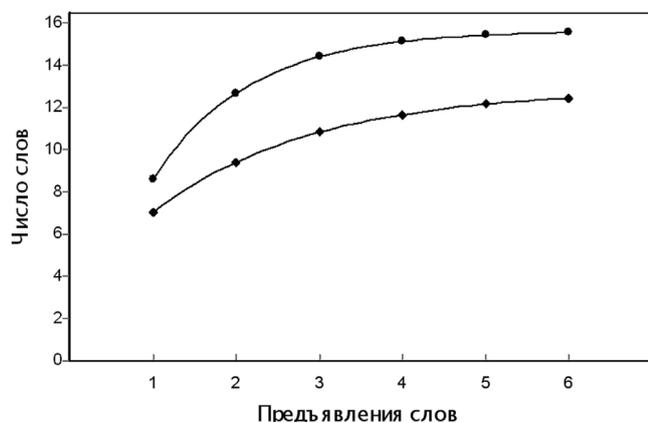
Средние значения количества воспроизведенных слов из предъявленного списка приведены в таблице 3, пункт II. Как видно из таблицы число воспроизведенных слов из списка при первом предъявлении составило  $6,9 \pm 0,2$  и к концу тестирования увеличилось до  $12,8 \pm 0,3$  слова. По динамике запоминания слов больные с ДЭ на всем протяжении теста при каждом предъявлении списка слов запоминали меньше слов, чем испытуемые контрольной группы (ANOVA для независимых выборок, post hoc тесты Tukey, Bonferroni, Sidak, Dunnett T3, Games-Howell,  $p < 0,001$ ). Усредненная кривая обучения больных ДЭ представлена на рисунке 2.

У больных с ДЭ по сравнению с испытуемыми контрольной группы выявлено достоверное снижение значения коэффициентов  $B3$  и  $B4$ ,  $p = 0,006$  и  $p = 0,014$  соответственно (табл. 4). В то же время различий значений коэффициентов  $B2$  в обеих группах не было ( $p = 0,061$ ). Сравнение кривых обучения у больных с ДЭ и испытуемых контрольной группы показано на рис. 3.

**Больные с ишемическими инсультами.** В 3-й группе больных давность инсульта составила от нескольких месяцев до 11 лет, средняя —  $2,8 \pm 1,0$  год. Таким образом, исследование проводили в большинстве случаев в периоде отдаленных последствий инсульта при отсутствии общемозговых проявлений (табл. 6). У 4 пациентов очаговое поражение мозга локализовалось в каротидном бассейне, у 4 — в вертебрально-базиллярном бассейне, у 2 — в обоих сосудистых бассейнах (табл. 6). У больных этой группы дополнительно к жалобам, предъявляемым пациентами с ДЭ, выявлялись признаки очагового



■ Рисунок 2. Усредненная для группы больных с ДЭ кривая обучения



■ Рисунок 3. Сравнение кривых обучения у больных с ДЭ и испытуемых контрольной группы. Вверху — кривая обучения контрольной группы, внизу — кривая обучения больных с ДЭ

■ Таблица 6. Клинические характеристики больных с инсультами

Показатели	Абс. число, больных
Давность инсульта	
• менее 1 года	2
• более 1 года	8
Локализация инсульта (сосудистый бассейн)	
• каротидный	4
• вертебрально-базиллярный	4
• каротидный и вертебрально-базиллярный	2
Клинические синдромы	
• гемипарез	10
• гемигипестезия	8
• гемианопсия	1
• вестибуломозжечковый	3
• постинсультная депрессия	2

поражения мозга. У всех больных с инсультами диагностированы гемипарезы (в большинстве случаев легкие) и центральные нарушения чувствительности. Вестибуломозжечковый синдром выявлен у 3 больных, гемианопсия — у 1, постинсультная депрессия — у 2 пациентов.

При исследовании вербальной памяти постинсультные больные так же, как пациенты с ДЭ повторяли уже воспроизведенные и «лишние» слова, при этом ошибок воспроизведения не замечали, и их не исправляли. Отмечалась неустойчивость внимания.

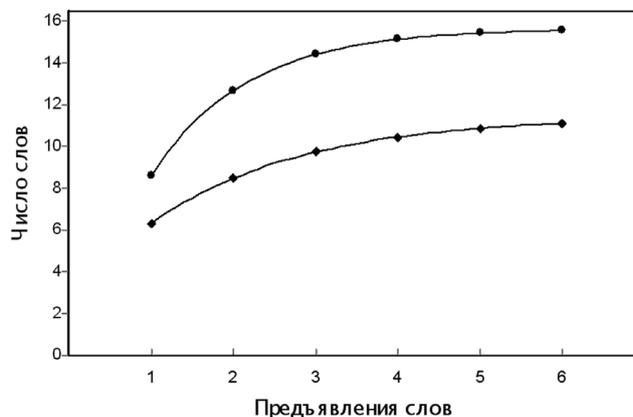
Средние значения количества воспроизведенных слов из предъявленного списка приведены в таблице 3, пункт III. Как видно из таблицы, число воспроизведенных слов из списка при первом предъявлении составило  $6,3 \pm 0,3$  и к концу тестирования увеличилось до  $11,3 \pm 0,5$  слов. Оказалось, что больные с инсультами на всем протяжении теста запоминали меньше слов, чем здоровые испытуемые контрольной группы (ANOVA для независимых выборок, post hoc тесты Tukey, Bonferroni, Sidak, Dunnett T3, Games-Howell,  $p \leq 0,001$ ). Вместе с тем больные этой группы запоминали примерно такое же количество слов, как больные с ДЭ (ANOVA для независимых выборок, post hoc тесты Tukey, Bonferroni, Sidak, Dunnett T3, Games-Howell,  $p > 0,2$ ). Сравнение кривых обучения у больных с инсультами и испытуемых контрольной группы приведено на рисунке 4.

У больных с инсультами по сравнению с испытуемыми контрольной группы значения коэффициентов В2, В3 и В4 были достоверно ниже ( $p = 0,0331$ ,  $p = 0,0001$  и  $p = 0,0001$  соответственно; табл. 4). Различий коэффициентов у больных с ДЭ и с инсультами не было ( $p > 0,05$ ). Обе кривые представлены на рисунке 5.

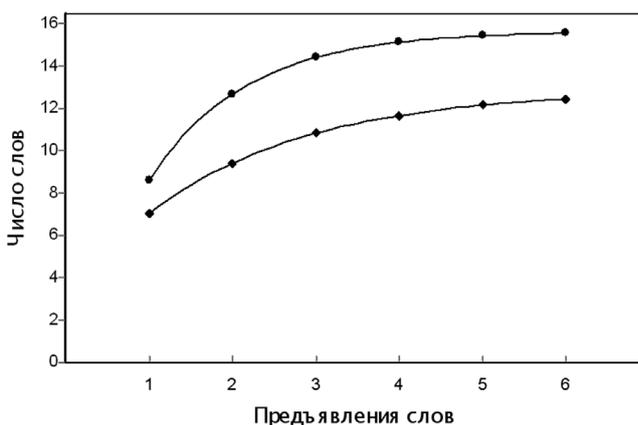
Таким образом, у больных с ДЭ и инсультами по сравнению с испытуемыми контрольной группы выявлено достоверное ухудшение кратковременной и долговременной слухо-речевой памяти при сохранной скорости обучения. С другой стороны, отсутствие различий в выраженности нарушений вербальной памяти у больных с ДЭ и инсультами указывает на то,

что нарушение мозгового кровообращения не вызвало прогрессирующего ухудшения памяти по сравнению с состоянием этой функции у больных с ДЭ.

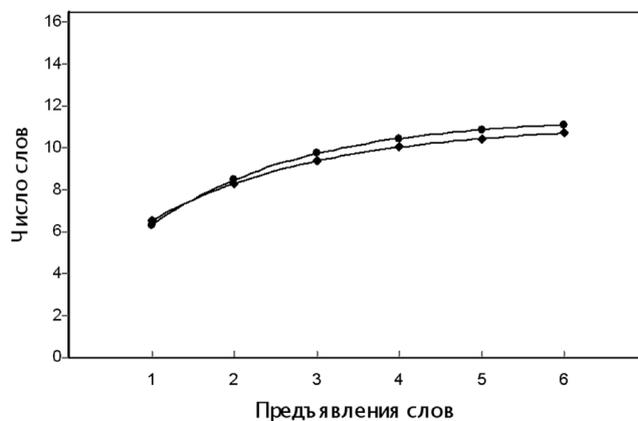
При сравнении кривых обучения у 9 больных с инсультами до и после курса терапии ДДАВП динамики слухо-речевой памяти не было (post hoc тесты,  $p > 0,2$ ; табл. 3, рис. 6). Таким образом, ДДАВП



■ Рисунок 4. Сравнение кривых обучения у больных с инсультами и испытуемых контрольной группы. Вверху — кривая обучения в контрольной группе, внизу — кривая обучения в группе больных с инсультами



■ Рисунок 5. Сравнение кривых обучения больных с ДЭ и инсультами. Вверху — кривая обучения больных с ДЭ, внизу — кривая обучения больных с инсультами



■ Рисунок 6. Сравнение кривых обучения у больных с инсультами до и после терапии ДДАВП. Вверху — кривая обучения больных с инсультами после терапии, внизу — перед терапией ДДАВП

не влиял на вербальную память у больных с инсультами. Плацебо-эффекта не было. Вместе с тем при осмотре 2 больных с инсультами через 0,5 года после окончания 1 курса терапии нейропептидом отмечалось улучшение долговременной памяти.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При использовании модифицированного варианта теста А. Р. Лурия у больных с ЦВЗ (с ДЭ и с инсультами) выявлено достоверное уменьшение объема кратковременной и долговременной вербальной памяти по сравнению с испытуемыми контрольной группы. Выраженность нарушений слухоречевой памяти у больных с ДЭ и инсультами не отличалась. Для объяснения полученных данных следует иметь в виду, что этиологическими факторами ДЭ I, II стадии и ишемических инсультов у обследованных больных были гипертоническая болезнь и/или атеросклероз сосудов головного мозга. Известно, что на морфологическом уровне у больных с ДЭ выявляются диффузные двухсторонние поражения белого вещества мозга (лейкоареоз или лейкоангиоэнцефалопатия) и/или лакунарные множественные мелкоочаговые поражения [10, 14, 17]. У больных с ишемическими инсультами дополнительно к этим нарушениям развиваются более крупные очаговые поражения мозга [10, 14, 24]. Эти морфологические перестройки приводят к функциональным расстройствам: нарушению связей между корой и подкорковыми структурами, что является причиной формирования патологических синдромов, в том числе мнестических расстройств [8, 24].

Отсутствие различий в степени выраженности нарушений слухоречевой памяти у больных с ДЭ и с инсультами свидетельствовало о том, что очаговое поражение мозга у больных с инсультами не приводило у последних к более выраженному нарушению вербальной памяти. Эти результаты могут быть обусловлены рядом факторов: 1) все обследованные больные с инсультами перенесли ограниченные локальные поражения мозга; 2) обследование проводили у больных в основном в периоде отдаленных последствий инсульта, то есть при отсутствии у них общемозговых проявлений; 3) нарушения мозгового кровообращения развились у больных в областях мозга, не являющихся стратегически важными для процессов памяти. К таким зонам относят лимбическую систему, префронтальную кору, медиальные отделы височной и теменной долей, зрительный бугор, базальные ганглии и т.д. [17, 24].

Использование краткой шкалы оценки психического статуса позволяет выявлять отчетливые когнитивные расстройства [2, 30]. Однако особенно важна диагностика нарушений памяти на ранних стадиях ЦВЗ. Применение модифицированного теста А. Р. Лурия позволяет обнаружить легкие расстройства слухоречевой памяти и своевременно назначить больным соответствующую фармакотерапию.

Применение списков, состоящих из 16 слов, что превышает число слов в тесте А. Р. Лурия, позволяет оценить состояние кратковременной и долговременной вербальной памяти как у здоровых испытуемых, так и у больных. Это особенно важно, поскольку большинство психологических исследований предполагает необходимость такого сравнения. В исследовании выявлена высокая информативность модифицированного теста А. Р. Лурия в оценке состояния вербальной памяти и обучения у здоровых и в диагностике начальных ее нарушений при ЦВЗ.

Нами ранее обнаружено позитивное влияние ДДАВП на речь, внимание, мозговой кровотока у больных с инсультами, редукцию нейропептидом постинсультной депрессии и симптомов паркинсонизма [3, 4, 5, 22, 43]. Вместе с тем нами не выявлено влияния ДДАВП, вводимого интраназально в субэндокринных дозах, на вербальную память и обучение у больных, перенесших инсульт. По данным литературы, применение ДДАВП у больных с гипомнезиями вследствие инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне в суточной дозе, более чем в 200 раз превышающей использованную в настоящем исследовании, улучшало кратковременную память и обучение у больных с инсультами, но вызывало побочные эффекты [1, 12]. Следовательно, ДДАВП не может использоваться в этом дозовом диапазоне.

Учитывая то, что мы наблюдали улучшение слухоречевой памяти у 2 больных с инсультами через полгода после окончания курсового лечения нейропептидом, можно предположить, что в основе эффектов ДДАВП на память у больных, перенесших инсульт, могут быть не только функциональные, но и морфологические (цитоархитектонические) изменения ЦНС. В этой связи целесообразно проследить отсроченные эффекты ДДАВП на память как после однократного курсового введения нейропептида, так и после повторного курсового лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Модифицированный вариант теста А. Р. Лурия высоко информативен в оценке нарушений вербальной памяти и обучения, в том числе на ранних стадиях ЦВЗ.
2. У больных с ДЭ и инсультами выявлено достоверное ухудшение кратковременной и долговременной памяти по сравнению с испытуемыми контрольной группы.
3. Различий в выраженности нарушений вербальной памяти и обучения у больных с ДЭ и инсультами не выявлено.
4. 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин при однократном курсовом введении в субэндокринных дозах не влияет на вербальную память и обучение у постинсультных больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарев В. Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов. — Свердловск. Из-во Уральского Университета, 1989. — С. 35–42.
2. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. — М.: Самарский дом печати, 2004.
3. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г. Агонист V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, редуцирует симптомы паркинсонизма // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии, 2013. — Т. 11, № 4. — С. 63–68.
4. Белокоскова С. Г., Степанов И. И., Цикунов С. Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных // Вестник РАМН. — 2012. — № 4. — С. 40–44.
5. Белокоскова С. Г., Цикунов С. Г., Клементьев Б. И. Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 28–32.
6. Дамулин И. В., Сонин А. Г. Деменция: диагностика, лечение, уход за больным и профилактика. — М.: Мерц Фарма, 2013.
7. Зарубина И. В., Павлова Т. В. Функционально-метаболические нарушения в головном мозге при хронической ишемии и их коррекция нейропептидами // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии, 2007. — Т. 5, № 2. — С. 20–33.
8. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
9. Ильин Е. П. Мотивация и мотивы. — СПб.: Питер, 2011. — С. 378–388.
10. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2012.
11. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных повреждениях мозга. — М.: Изд-во МГУ, 1962.
12. Медведев В. И., Бахарев В. Д., Гречко А. Т., Незавибацько В. Н. Влияние на память человека вазопрессина и фрагмента адренокортикотропного гормона АКТГ 4–7 // Физиология человека. — 1980. — Т. 6, № 5. — С. 771–775.
13. Наследов А. Д. SPSS: профессиональный статистический анализ данных. — СПб.: Питер, 2008.
14. Неврология: Национальное руководство/под ред. Е. И. Гусева и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
15. Сапронов Н. С., Степанов И. И., Лосев Н. А., Шабанов П. Д. Фармакологическая коррекция нарушения памяти у больных алкоголизмом: анализ результатов с применением новой математической модели // Мед. Акад. Журнал — 2011. — Т. 11, № 4. — С. 97–102.
16. Сапронов Н. С., Шабанов П. Д., Степанов И. И., Ефремов О. М. и др. Восстановительное лечение нарушения памяти у больных наркоманией и алкоголизмом с использованием акупунктуры // Мед. Акад. Журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 229–234.
17. Скоромец А. А. Нервные болезни. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.
18. Степанов И. И. Приближенный метод оценки параметров кривой обучения // Физиология человека. — 1983. — Т. 9, № 9. — С. 686–689.
19. Степанов И. И., Даниловский М. М., Ефремов О. М., Майданов Н. П. Информативность математической модели процесса обучения // Информационно-управляющие системы. — 2011. — № 1. — С. 34–40.
20. Степанов И. И., Гаврилова И. В., Лосев Н. А., Сапронов Н. С. и др. Методология изучения памяти при фармакологической коррекции ее нарушений у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 39–46.
21. Хомская Е. Д. Нейропсихология. — М.: УМК «Психология», 2002.
22. Цикунов С. Г., Белокоскова С. Г. Роль вазопрессина в регуляции функций ЦНС // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 218–228.
23. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — Т. 85, № 9. — С. 1281–1288.
24. Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Невролог. журн. — 2001. — № 3. — С. 10–19.
25. Beckwith B. E., Petros T. V., Bergloff P. J. et al. Failure of posttrial administration of vasopressin analogue (DDAVP) to influence memory in healthy, young, male volunteers // Peptides. — 1995. — Vol. 16, N 8. — P. 1327–1328.
26. De Wied D. Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats // Nature. — 1971. — Vol. 232, N 5305. — P. 58–60.
27. De Wied D., Diamant M., Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides // Front Neuroendocrinol. — 1993. — N 14. — P. 251–302.
28. Delis D. C., Kramer J. H., Kaplan E., Ober B. A. California Verbal Learning Test Second edition: Adult version manual. — San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000.
29. Draper N. R., Smith H. Applied regression analysis. — New York: John Wiley and Sons, Inc., 1981.
30. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. 'Mini Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — N 12. — P. 189–198.
31. Guard O., Marchal G., Graule A. et al. Effects of vasopressin and desmopressin on memory. A double-blind study in 40 healthy volunteers // Neuropsychobiology. — 1986. — Vol. 15, N 2. — P. 80–83.
32. Himmelblau D. M. Process analysis by statistical methods. — New York: John Wiley and Sons, Inc. 1970.
33. Jenkins J. S., Mather H. M., Coughlan A. K. Effect of desmopressin on normal and impaired memory // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 1982. — Vol. 45, N 9. — P. 830–831.
34. Laczfi F., van Ree J. M., Wagner A. et al. Effects of desglycinamide-arginine-vasopressin (DG-AVP) on memory processes in diabetes insipidus patients and non-diabetic subjects. Acta Endocrinol (Copenh). — 1983. — Vol. 102, N 2. — P. 205–212.
35. Le Boef A., Lodge J., Eames P. G. Vasopressin and memory in Korsakoff's syndrome // Lancet. — 1978. — N 11. — P. 1370.
36. Millar K., Jeffcoate W. J., Walder C. P. Vasopressin and memory: improvement in normal short-term recall and reduction of alcohol-induced amnesia // Psychol Med. — 1987. — Vol. 17, N 2. — P. 335–341.
37. Miller G. A. The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information // Psychological Review. — 1956. — Vol. 63, N 2. — P. 81–97.
38. Stegen S., Stepanov I. I., Cookfair D., Schwartz E. et al. Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis // Clin Neuropsychol. — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 189–202.
39. Stepanov I. I., Abramson Ch. I. The application of the first order system transfer function for fitting the 3-arm radial maze learning curve // J. Math. Psychol. — 2008. — Vol. 52, N 5. — P. 309–319.
40. Stepanov I. I., Abramson Ch. I., Hoogs M., Benedict R. H. B. Overall Memory Impairment Identification with Mathematical Modeling of the CVLT-II Learning Curve in Multiple Sclerosis // Mult Scler Int. — 2012. — Vol. 2012. article ID 312503. 17 pages.
41. Stepanov I. I., Abramson Ch. I., Wolf O. T., Convit A. The application of the first order system transfer function for fitting the California Verbal Learning Test learning curve // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2010. — Vol. 16, N 3. — P. 443–452.

42. *Stepanov I. I., Abramson Ch. I., Yates K. F., Convit A.* The application of a mathematical model to the CVLT learning curve for patients with type 2 diabetes mellitus // In L. V. Berjardt (Ed.), *Advances in Medicine and Biology* (vol. 31, pp. 1–53). New York: Nova Science Publishers, Inc. 2011.
43. *Tsikunov S. G., Belokoskova S. G.* Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia // *Span. J. Psychol.* — 2007. — Vol. 10, N 1. — P. 178–188.
44. *Wechsler D.* Wechsler Memory Scale — Third Edition: Administration and scoring manual. — San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1997.
45. *Wiengartner H., Gold P., Ballenger J. C.* et al. Effect of vasopressin on human memory function // *Science.* — 1981. — Vol. 211, N 4482. — P. 601–603.

**DISTURBANCES OF VERBAL MEMORY AND LEARNING IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES AND THE POSSIBILITIES OF THEIR CORRECTION USING ARGININE-VASOPRESSIN**

*Belokoskova S. G., Stepanov I. I., Tsikunov S. G.*

◆ **Summary:** Amnesic disorders are common disturbance in patients with cerebrovascular diseases. A. R. Luria's Test of words reproduction is used more often for assessment of

verbal memory in domestically neuropsychology. 10 words in A. R. Luria's Test are quite enough for assessment of short-term of verbal memory. However it is necessary test composed more number of words for designate long-term of verbal memory. In this investigation we used modification of A. R. Luria's Test (Stepanov I. I., et al. 2011). There were revealed decrease of volume of short-term and long-term verbal memory in 25 patients with dyscirculatory encephalopathy and in 10 patients with strokes as compared with control group. 9 patients with stroke received intranasal subendocrine doses of analog of V2-type receptors of arginin-vasopressin, 1-desamino-8-D-arginin-vasopressin, DDAVP. Treatment was carrying out during 10 day with interval of 2 day. There were revealed that DDAVP was not influence on memory of patients with stroke. Further inquiry of ultimate effects of course doses of neuropeptide will determine effects of neuropeptide on verbal memory in patients with stroke.

◆ **Key words:** verbal memory; mathematical model of a learning curve; dyscirculatory encephalopathy; strokes; 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin.

◆ Информация об авторах

*Белокоскова Светлана Георгиевна* — к. м. н., старший научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

*Степанов Игорь Игоревич* — д. м. н., ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: igorstep@is12044.spb.edu.

*Цикунов Сергей Георгиевич* — д. м. н., зав. лабораторией психофизиологии эмоций, профессор. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: secikunov@yandex.ru.

*Belokoskova Svetlana Georgiyevna* — PhD (Medicine). Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

*Stepanov Igor Igorevich* — Doctor of Medical Sciences, Leading researcher. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: igorstep@is12044.spb.edu.

*Tsikunov Sergey Georgiyevich* — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of emotions. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: secikunov@yandex.ru.