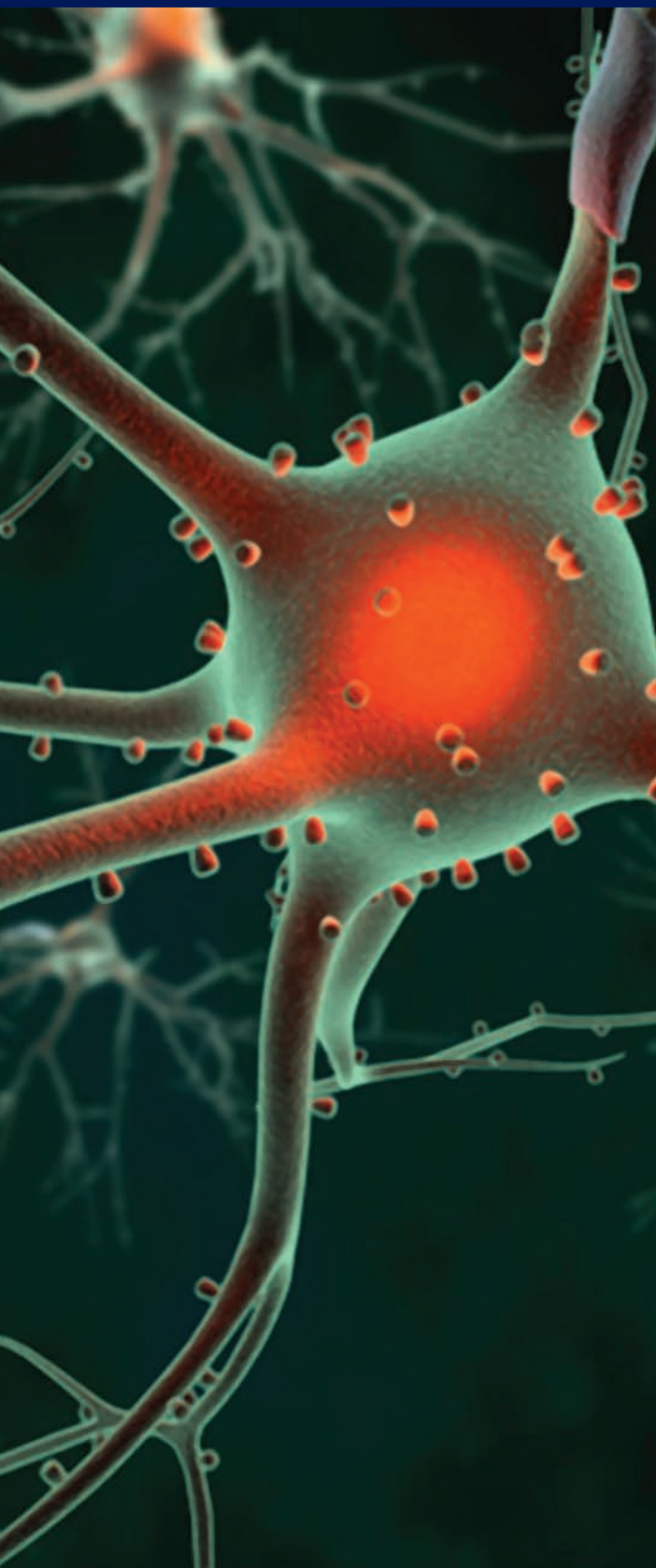


CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №9, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



РЕВМАТОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЯ RHEUMATOLOGY NEUROLOGY

Все об инсульте

Данные территориально-популяционного регистра
2009–2013 годов

Основные подходы к первичной профилактике

Факторы риска

Особенности течения в молодом возрасте

Коморбидные состояния

Тревожные расстройства

Ведение больных на догоспитальном этапе

Осложнения: диагностика и лечение

Качество жизни

Информированность пациента

Правовые основы

Частные вопросы неврологии и ревматологии

Хроническая лицевая боль

Вертеброгенная торакалгия

Остеоартрит в общей практике

Лекарственная безопасность

Вестибулярная реабилитация: обоснование,
показания, применение

Когнитивные нарушения

Диабетическая полинейропатия

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №9

2015, VOL. 17, NO. 9

Главный редактор номера:д.м.н., профессор Л.В. Стаховская
Ludmila V. Stakhovskaya, MD, PhD**Главный редактор журнала:** БА. ФилимоновЖурнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.Информация для авторов на сайте www.hmp.ru.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускается без размещения знака информационной
продукции.**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»****Адрес:** 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А**Телефон/факс:**
+7 (499) 500-38-83**E-mail:** or@hmp.ru**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский

объединённая
редакция**ММА «МедиаМедика»****ММА «MediaMedica»****Адрес:** 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83**E-mail:** media@con-med.ru**Электронная версия:** www.con-med.ru**Директор:** Т.Л. Скоробогатtatiana@con-med.ru**Менеджер по работе с ключевыми****клиентами:** Н.А. Зуеваnelly@con-med.ru**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)**E-mail:** subscribe@con-med.ru

MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilna, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaia, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыakov С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ЧАСТЬ 1. ИНСУЛЬТ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.)

Л.В.Стаховская, О.А.Ключихина

8

ПРОФИЛАКТИКА

Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, А.Ю.Суворов

12

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта

М.Ю.Гиляров, Е.В.Константинова

16

Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов

Н.В.Пизова

21

Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема

В.В.Гудкова, Л.В.Стаховская, К.С.Мешкова, Т.В.Шанина

27

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей

И.В.Дамулин

32

Клиническая картина тревожных расстройств у больных с инсультом

Е.А.Петрова, Е.А.Кольцова, М.А.Савина

37

ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Ведение больных с церебральным инсультом на догоспитальном этапе

Н.А.Шамалов, А.М.Сидоров

42

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А.Шамалов, М.А.Холопов

46

Ведение пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде инсульта (междисциплинарный подход)

С.Н.Норвилл, И.В.Царева, А.Н.Старицын, А.В.Ярославцев, В.А.Ануфриев, Т.В.Ануфриева

50

Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, Е.М.Кашина

55

Диагностика и лечение нарушений акта мочеиспускания после острого нарушения мозгового кровообращения

Г.Г.Кривобородов, Н.С.Ефремов, Е.И.Тур

59

Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации

о среде окружения на развитие постинсультной депрессии

М.Н.Мальцева, Е.В.Мельникова, А.А.Шмонин, И.А.Судникова, А.В.Иванова

63

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ

Непрерывная этапная медицинская реабилитация при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме:

правовые основы

А.П.Репьев, Г.Е.Иванова, Л.В.Стаховская

66

ЧАСТЬ 2. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ

ПРАКТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Хроническая лицевая боль: клинический случай

Н.М.Фокина, Е.Н.Дудник

70

БОЛЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Вертеброгенная торакалгия в практике врача-интерниста

Н.А.Шостак, Н.Г.Правдюк

74

Новые перспективы лечения головной боли напряжения

А.В.Амелин, Л.Э.Бабаян, М.И.Мятлева, С.В.Тарасова, Б.Ч.Тумелевич

78

Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан, Е.Л.Давыдов

82

Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь?

Е.И.Вовк

88

Возрастные аспекты дорсопатий

Н.А.Хитров

97

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Кардиоваскулярная безопасность как критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

В.А.Широков

103

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Применение диклофенака с витаминами группы В у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов, Х.Я.Умарова

108

Вестибулярная реабилитация: обоснование, показания, применение

В.Т.Пальчун, А.Л.Гусева, С.Д.Чистов

113

Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях

Н.В.Пизова

121

Артрофоон – модификатор симптоматики, клинического течения и прогноза остеоартрита

В.В.Бадюкин

128

Место кетопрофена в клинической практике

Н.В.Чичасова, Г.Р.Имаметдинова

133

Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений

И.С.Дыдыкина, П.С.Дыдыкина, А.А.Коваленко

140

Эффективность α-липовой кислоты при диабетической полинейропатии

В.Н.Храмылин, В.А.Андреева

144

Contents

PART ONE. STROKE

EPIDEMIOLOGY

Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013)

L.V.Stakhovskaya, O.A.Klochikhina

8

PROPHYLAXIS

The main approaches to primary prevention of stroke

S.Yu.Martsevich, N.P.Kutishenko, A.Yu.Suvorov

12

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke

M.Yu.Gilyarov, E.V.Konstantinova

16

Ischemic stroke at a young age and thrombophilia caused by deficiency or abnormality of physiological anticoagulants

N.V.Pizova

21

Stroke patients with diabetes as a multidisciplinary problem

V.V.Gudkova, L.V.Stakhovskaya, K.S.Meshkova, T.V.Shanina

27

CLINICS AND DIAGNOSTICS

Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections

I.V.Damulin

32

The clinical picture of anxiety disorders in patients with stroke

E.A.Petrova, E.A.Koltsova, M.A.Savina

37

TREATMENT AND REHABILITATION

Managing the cerebral insult patients on the prehospital stage

N.A.Shamalov, A.M.Sidorov

42

Reperfusion therapy in ischemic stroke

N.A.Shamalov, M.A.Kholopov

46

Management of patients with neurogenic dysphagia in acute stroke (multidisciplinary approach)

S.N.Norvils, I.V.Tsareva, A.N.Staritsyn, A.V.Yaroslavcev, V.A.Anoufrieve, T.V.Anufrieva

50

Vascular cognitive impairment: diagnosis and treatment

A.S.Kadykov, N.V.Shakhparonova, E.M.Kashina

55

Diagnosis and treatment of disorders of urination after cerebrovascular accidents

G.G.Krivoborodov, N.S.Efremov, E.I.Tur

59

Influence of informing patients with stroke of environment during hospitalization for the disease post-stroke depression

M.N.Maltseva, E.V.Melnikova, A.A.Shmonin, I.A.Sudnikova, A.B.Ivanova

63

ASSISTANCE MANAGEMENT

Continuous-stage medical rehabilitation of acute violation of cerebral circulation and craniocerebral trauma: the legal framework

A.P.Repyev, G.E.Ivanova, L.V.Stakhovskaya

66

PART TWO. NEUROLOGY AND RHEUMATOLOGY: PRIVATE ISSUES

PRACTICAL NEUROLOGY

Chronic facial pain: clinical case

N.M.Fokina, E.N.Dudnik

70

PAIN ISSUES

Vertebrogenic thoracalgia in an intern physician practice

N.A.Shostak, N.G.Pravdyuk

74

New perspectives for the treatment of tension-type headache

A.V.Amelin, L.E.Babayan, M.I.Myatleva, S.V.Tarasova, B.Ch.Tumelevich

78

Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care

D.I.Trukhan, E.L.Davydov

82

Osteoarthritis in common practice: pain or disease treatment?

E.I.Vovk

88

Age aspects of dorsopathies

N.A.Khitrov

97

MEDICAL SAFETY ISSUES

Cardiovascular security as selection criteria for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes

V.A.Shirokov

103

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

The use of diclofenac with vitamins of V group in patients with low back pain

P.R.Kamchatnov, A.V.Chugunov, Kh.Ya.Umarova

108

Vestibular rehabilitation: substantiation, indications, application

V.T.Palchun, A.L.Guseva, S.D.Chistov

113

Cognitive impairments in some deficit and dismetabolic states

N.V.Pizova

121

Treatment with artrofoon – modifying symptoms, clinical course and prognosis of osteoarthritis

V.V.Badokin

128

Place of ketoprofen in clinical practice

N.V.Chichasova, G.R.Imametdinova

133

The role of the active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) in the treatment of deficiency states and functional disorders

I.S.Dydykina, P.S.Dydykina, A.A.Kovalenko

140

The efficacy of α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy

V.N.Khramilin, V.A.Andreeva

144

Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.)

Л.В.Стаховская, О.А.Клочихина✉

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель проведенного исследования – изучение характеристики основных типов инсульта в России. Данные получены методом территориально-популяционного регистра, проведенным в разных регионах Российской Федерации.

Представлены показатели распространенности, заболеваемости и летальности при разных типах инсульта за период 2009–2013 гг. среди населения старше 25 лет.

Основное место в структуре инсульта занимает ишемический тип, распространенность которого последовательно увеличивалась в течение 5-летнего периода исследования за счет уменьшения доли инсульта неуточненной этиологии. Неизменными оставались распространенность внутримозгового (БМК) и субарахноидального (САК) кровоизлияний.

Заболеваемость БМК составила 0,38; САК – 0,08; ишемическим инсультом (ИИ) – 2,76; неуточненным инсультом – 0,06%.

Установлено снижение летальности при ИИ.

Ключевые слова: типы инсульта, территориально-популяционный регистр, распространенность, заболеваемость, летальность.

✉victori2005@rambler.ru

Для цитирования: Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 8–11.

Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013)

L.V.Stakhovskaya, O.A.Klochikhina✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The aim of the study had been to investigate the characteristics of the main types of stroke in Russia. The data collected in different regions of Russia by the population-based stroke register.

We presented epidemiological types of stroke indicators: prevalence, incidence and fatality rate among people older than 25 years in 2009–2013.

Most of all strokes had got an ischemic origin. Moreover, the prevalence of ischemic stroke type had increased by decreased unknown etiology stroke cases. The prevalence of intracerebral (IH) and subarachnoid hemorrhage (SH) had remained unchanged.

The incidence rate of IH was 0.38; SH – 0.08; ischemic stroke (IS) – 2.76; stroke of unknown etiology – 0.06 percents.

There was a downward trend in the IS' fatality rate.

Keywords: types of stroke, the population based stroke register, prevalence, morbidity, case fatality.

✉victori2005@rambler.ru

For citation: Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013). Consilium Medicum. 2015; 17(9): 8–11.

Актуальность

Достоверная диагностика патогенетических типов инсульта и их вариантов стала возможной с начала 1980-х годов в связи с развитием методов визуализации [1]. Это расширило терапевтические возможности, поскольку различие в механизмах развития инсульта определяет подходы к лечению и профилактике [2]. В настоящее время изучение вопросов дифференцированной терапии инсульта имеет международную актуальность. Например, Американская ассоциация инсульта (American Stroke Association – ASA) рекомендует в эпидемиологических исследованиях уделять больше внимания изучению патогенетических типов инсульта в зависимости от пола и возраста [3]. Точное представление о структуре инсульта необходимо для планирования лечебных мероприятий как в отдельном взятом медицинском учреждении, так и в рамках страны.

Цели и задачи исследования

Изучение динамики распространенности основных типов и патогенетических вариантов инсульта, заболеваемости и летальности с целью оптимизации диагностических, лечебных и профилактических мероприятий и оценки их качества.

Материалы и методы

Исследование структуры инсульта проведено в рамках многоцентрового изучения эпидемиологии инсульта в разных регионах РФ методом территориально-популяционного регистра с 2009 по 2013 г. [4]. В течение 5-летнего периода

был проведен анализ 30 079 случаев инсульта. Диагностика типов инсульта соответствовала критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Дифференциальная диагностика типов инсульта проводилась на основании методов нейровизуализации (компьютерная – КТ и магнитно-резонансная томография – МРТ), в случае летального исхода – аутопсии. Отдельно был проведен анализ распространенности неуточненного инсульта (НИ), к которому относились случаи заболевания, когда при жизни больного случай не мог быть отнесен к одному из патогенетических типов, а при летальном исходе не была выполнена аутопсия.

Оценивались основные эпидемиологические характеристики инсульта, представленные согласно руководству Всемирной организации здравоохранения [5]:

- заболеваемость – частота новых случаев инсульта – количество случаев инсульта, стандартизованное на 1 тыс. жителей изучаемого района за год как отражение эффективности и комплексности первичной профилактики;
- распространенность типов и патогенетических вариантов инсульта определялась соотношением доли инсультов определенного типа ко всем случаям инсульта и выражалась в процентах;
- летальность – соотношение случаев инсульта, закончившихся летально (случаи смерти в течение 28 дней от начала заболевания), ко всем зарегистрированным случаям инсульта (летальным и нелетальным) в изучаемом районе в определенный период времени – рассчитывалась в процентах.

При обработке данных использовались пакет статистических программ SAS 8.0 и сведения о половозрастной структуре населения. Применялся прямой метод стандартизации по европейскому стандарту. Для стандартизованных показателей заболеваемости рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Большое внимание во всем мире уделяется внутримозговому кровоизлиянию (ВМК) как более разрушительному поражению мозга [3]. В России в 2009 г. 11,2% всех случаев инсульта среди лиц старше 25 лет диагностированы как ВМК, которые чаще встречались у мужчин (11,6%), чем женщин (10,8%); $p < 0,05$. В течение 5 лет исследования данный показатель не претерпел значительных изменений и в 2013 г. составил 10,6%, а именно 11,2% – среди мужчин, 10,2% – женщин (рис. 1).

В ранее проведенном исследовании эпидемиологии инсульта методом территориально-популяционного регистра (2001–2003 гг.) доля ВМК составляла 15% [6]. Согласно международным данным, ВМК стабильно составляет 10–15% от всех инсультов [7] (см. рис. 1).

Показатель заболеваемости ВМК среди лиц старше 25 лет, который представляет в целом масштаб бремени от ВМК, не изменился в течение 5 лет и составил 0,38 (95% ДИ 0,27–0,42) на 1 тыс. населения в 2013 г. (табл. 1).

Отмечается увеличение заболеваемости ВМК с возрастом. Так, в возрастной группе 25–44 лет показатель составил 0,05 (95% ДИ 0,02–0,07); 45–59 лет – 0,31 (95% ДИ 0,29–0,43); 60 лет и старше – 1,07 (95% ДИ 1,04–1,9) на 1 тыс. населения. Полученные нами данные согласуются с результатами международных исследований. Например, метаанализ популяционных исследований представил показатели заболеваемости и летальности от ВМК с 1980 по 2008 г. Поиск был проведен в PubMed и Embase, было оценено 36 исследований, включающих 8145 пациентов с ВМК. Заболеваемость ВМК не снижалась за период с 1980 по 2008 г. Общая заболеваемость была 24,6 на 100 тыс. (95% ДИ 19,7–30,7). Заболеваемость увеличилась для людей в возрасте до 45 лет 0,10 (95% ДИ 0,06–0,14) и до 9,6 (95% ДИ 6,6–13,9) – для людей в возрасте старше 85 лет [8].

На территории РФ зарегистрирован стабильный показатель распространенности субарахноидального кровоизлияния (САК) среди населения старше 25 лет как в 2009 г., так и 2013 г. Показатель имел схожие значения: 1,9% (мужчины – 2,3; женщины – 1,4) – 2009 г. и 1,8% (1,5; 2,0) – 2013 г. Распространенность САК в разных странах мира составляет от 0,8 до 7,0% [9].

Таблица 1. Показатели заболеваемости патогенетическими типами инсульта среди населения старше 25 лет, стандартизированные на 1 тыс. населения, 2013 г. (95% ДИ)

	Все случаи	Мужчины	Женщины
ВМК	0,38 (0,27–0,42)	0,52 (0,46–0,59)	0,30 (0,19–0,36)
САК	0,08 (0,064–0,11)	0,07 (0,06–0,08)	0,08 (0,05–0,09)
ИИ	2,76 (1,23–3,01)	3,61 (3,02–3,98)	2,24 (2,03–2,54)
НИ	0,06 (0,048–0,074)	0,05 (0,05–0,07)	0,60 (0,38–0,87)

Заболеваемость САК среди лиц старше 25 лет на территории РФ составила 0,08 (95% ДИ 0,06–0,11) среди мужчин и женщин. Значительных гендерных различий в данной возрастной группе обнаружено не было. Как указывают многие исследования, САК чаще встречается среди женщин, чем мужчин, однако данное утверждение применимо не ко всем возрастным группам [10, 11].

В рамках Международного исследования эпидемиологии инсульта методом территориально-популяционного регистра (MONICA) проведен анализ 3368 случаев САК в возрастной группе 35–64 лет. Заболеваемость САК различалась в 10 раз в разных странах, от 2,0 (95% ДИ 1,6–2,4) на 100 тыс. населения в Пекине (Китай) до 22,5 (95% ДИ 20,9–24,1) на 100 тыс. населения в год в Финляндии, гендерных различий в заболеваемости САК также не было выявлено [12]. В России в течение 5 лет (2009–2013 г.) наблюдалось различие в заболеваемости САК между регионами РФ, однако оно не было столь значимым, как в исследовании MONICA (1985–1995 гг.), во время которого методы нейровизуализации применялись для диагностики типов инсульта значительно реже. Заболеваемость САК на территории РФ различалась в 2 раза. Так, в Рязанской, Ивановской и Свердловской областях показатель составил около 0,05 случая на 1 тыс. населения, а в Иркутской области и Республике Татарстан незначительно превысил 1,0 случая на 1 тыс. населения. Хотя ситуация по вопросу диагностики САК значительно упростилась в эру нейровизуализации, в большинстве случаев наличие САК может быть установлено без применения инвазивных методов [13]. Можно также предположить, что различия распространенности САК обусловлены определенными трудностями диагностики, когда устанавливается другой диагноз, например, «гипертонический криз», и большой госпитализируется в отделение терапевтического профиля. Недостаточное обнаружение САК может быть обусловлено применением менее чувствительных методов (МРТ в режиме T1; T2), ранним проведением КТ, отсутствием контроля в виде спинномозговой пункции или повторного КТ [14].

За 5-летний период исследования доля инсульта неуточненного типа претерпела значительные изменения (рис. 2).

В 2009 г. НИ был зарегистрирован в 7,1% (мужчины – 6,6; женщины – 7,5), в 2013 г. – только в 1,9% (1,1; 2,6 соответственно) случаев. Таким образом, распространенность НИ за 5-летний период снизилась в 6 раз среди мужчин и в 4 раза – среди женщин.

Согласно результатам упомянутого регистра 2001–2003 гг., распространенность НИ составила 12,3%, что снижало возможность дифференцированного подхода к терапии и вторичной профилактике инсульта. Изменения в структуре инсульта являются следствием последовательной работы, проводимой в данной области. Указанные изменения обусловлены, с одной стороны, улучшением качества визуализационных методов, например, возникновением диффузно-взвешенных исследований. С другой – увеличением доли пациентов с инсультом, которым в остром периоде заболевания проведено нейровизуализационное исследование (табл. 2).

Распространенность ишемического инсульта (ИИ) составила в 2009 г. 79,9% (80,4% – среди мужчин и 79,5% –

Рис. 1. Распространенность типов инсульта, % (Россия, 2009–2013 гг.).

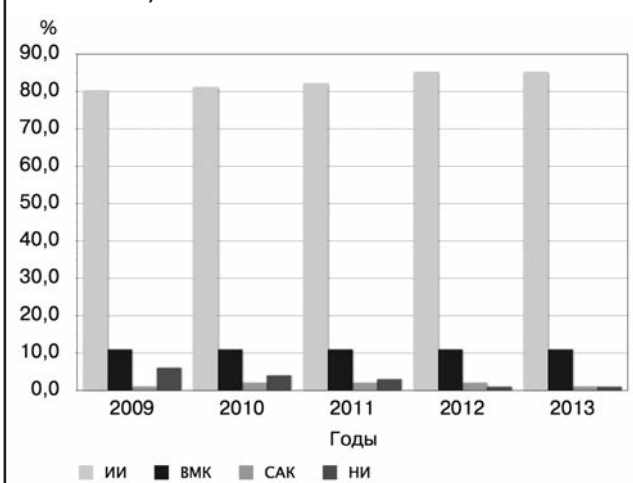
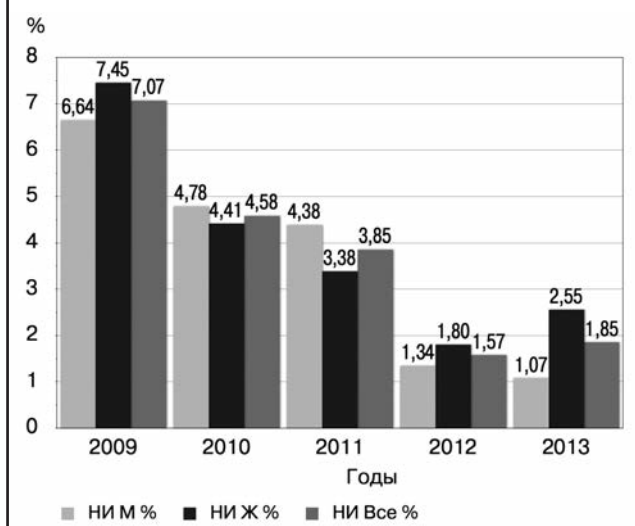


Рис. 2. Распространенность НИ (2009–2013 гг.).



женщин). С 2009 по 2013 г. ежегодно последовательно увеличивалась доля ИИ, которая в 2013 г. составила 85,7%; 86,3% – среди мужчин и 85,3% – женщин. В начале XXI в. распространенность ИИ в экономически развитых странах составляла от 67,3 до 80,5% от всех типов инсульта. В РФ в 2001–2003 гг. распространенность ИИ составляла 69%, в 1980-х годах – 64% [6, 9].

Заболеваемость ИИ также последовательно увеличивалась в течение 5 лет исследования с 1,90 (95% ДИ 1,54–2,19) населения в 2009 г. до 2,76 (95% ДИ 1,23–3,01) на 1 тыс. населения в 2013 г.

Как показывает табл. 3, летальность при ВМК в 2009–2013 гг. изменялась в пределах 34,3–45,9%.

Полученные данные сопоставимы с международными, летальность при ВМК в течение 1 мес сохраняется высокой – 40,4% [8].

Летальность при САК колебалась в широких пределах – от рекордно низкого показателя в 2009 г. (23,7%) до рекордно высокого – в 2010 г. (51,6%). Вероятно, это связано с улучшением диагностики: в 2009–2010 гг. на территории РФ активно открывались сосудистые центры, оснащенные необходимым для диагностики оборудованием, специализированная помощь стала более доступной.

Показатели летальности в первые 28 дней от разных патогенетических типов инсульта представлены в табл. 3.

Летальность при ИИ в 2009 г. составила 17,9%. К 2013 г. зарегистрировано снижение общей летальности от ИИ до 13,4% (15,9; 11,1); $p > 0,001$.

Показатели летальности при ВМК и САК значительно превышали таковые при ИИ, что соответствует данным, полученным в мире. В проекте MONICA общая летальность при САК составила 42%, от ВМК – 41% [15]. Летальность от ВМК колебалась от 34,3 до 45,9% за период исследования, летальность от САК – от 23,6 до 51,6% в разные годы исследования без явных тенденций к росту или снижению. Летальность от НИ составила от 23,7 до 78,9%. В большинстве

Таблица 2. Распространенность выполнения КТ/МРТ, стационарного лечения, ятрогенной причины у лиц с острым инсультом в возрастной группе старше 25 лет (%)

	Годы				
	2009	2010	2011	2012	2013
Выполнение КТ/МРТ	79,8	91,1	91,6	92,4	95,9
Стационарное лечение пациентов с инсультом в остром периоде	63,1	74,2	79,9	86,6	95,7
Ятрогенная причина инсульта	3,7	1,7	0,6	0,4	0,26

Таблица 3. Летальность при разных типах инсульта в возрастной группе старше 25 лет в РФ (%)

	Годы				
	2009	2010	2011	2012	2013
ВМК	34,3	44,8	45,9	38,3	42,1
САК	23,7	51,6	36,6	34,4	37,8
ИИ	17,9	18,0	18,4	14,7	12,2
НИ	78,9	23,7	27,04	74,00	53,9

случаев НИ диагностирован, когда летальный исход наступил в короткие сроки от начала заболевания, иногда до начала оказания медицинской помощи. В протоколе исследования имеется определение для подобной ситуации: «случай инсульта медицински не обслуживался».

Летальность при ИИ была ниже, чем при других типах инсульта, а за последние 2 года исследования (2012–2013 гг.) зарегистрирована тенденция к ее снижению (см. табл. 3).

В 1970-х годах лечение инсульта дома, под наблюдением невролога поликлиники, не вызывало удивления, госпитализация составляла около 40% [16]. В течение 2009–2013 гг. наблюдается увеличение доли пациентов, получающих терапию в остром периоде инсульта в стационарных условиях (см. табл. 2). Достоверная диагностика типов инсульта с помощью методов нейровизуализации также увеличилась с 79,8 до 95,9% (см. табл. 2).

Метод территориально-популяционного регистра предполагает обнаружение ятрогенной причины инсульта. Согласно протоколу исследования под ятрогенным случаем подразумевается связь с хирургической процедурой, если инсульт произошел через 0, 1 или 2 дня после любой из следующих процедур:

- 1) хирургическое вмешательство, требующее анестезии;
- 2) проведение эндоваскулярных манипуляций типа ангиографии, ангиопластики или интраартериального тромболизиса.

Динамика распространенности ятрогенных случаев позволяет в определенной мере оценить эффективность и безопасность инвазивных методов терапии.

К настоящему времени наработан опыт в проведении эндоваскулярных манипуляций (ангиопластики или интраартериального тромболизиса и др.), благодаря которому распространенность ятрогенных случаев, приводящих к летальному исходу или повторному инсульту, сократилась более чем в 10 раз (см. табл. 2) [17].

Выводы

Основное место в структуре инсульта занимает ИИ, доля которого увеличилась за период исследования за счет уменьшения доли НИ, что обусловлено улучшением диагностики патогенетических типов инсульта. Уменьшение летальности от ИИ является следствием комплексного подхода к управлению инсультом, в том числе за счет своевременного оказания специализированной помощи больным, что может быть осуществимо в условиях стационара. Распространенность, заболеваемость и летальность при ВМК и САК не претерпели изменений за 5-летний период исследования и остаются высокими. Данное направление эпидемиологических исследований имеет практическое и научно-методическое значение.

Литература/References

1. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7 (3): 256–67.
2. Стаховская Л.В., Котова С. В. и др. Инсульт. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2014; с. 397. / Stakhovskaia L.V., Kotova S. V. i dr. Insult. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014; s. 397. [in Russian]

3. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545–88.
4. Праздничкова Е.В., Шустова О.Ю., Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации по данным территориально-популяционного регистра, 2009–2012 годы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 8 (114). / Prazdnichkova E.V., Shustova O.Yu., Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Zabolevaemost' insul'tom v Rossiiskoi Federatsii po dan-nym territorial'no-populatsionnogo registra, 2009–2012 gody. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 8 (114). [in Russian]
5. Материалы конгресса 6–10 октября 2014, Казань. / Materialy kongressa 6–10 oktiabria 2014, Kazan'. [in Russian]
6. WHO. WHO STEPS Stroke manual: the WHO STEP wise approach to stroke surveillance. Geneva: World Health Organization, 2006. Available at: <http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf>
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2005; 1: 10–2. / Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Airian N.Yu. Epidemiologiya insul'ta v Rossiiskoi Federatsii. *Sistemic Hypertension*. 2005; 1: 10–2. [in Russian]
8. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets *Lancet Neurol* 2012; 11 (8): 720–31. Published online: June 13. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70104-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70104-7).
9. Van Asch CJ, Luitse MJA, Rinkel GJE et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis *Lancet Neurol* 2010; 9: 167–76. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0).
10. Feigin VL, Carlen M, Derrick A, Craig S. Stroke epidemiology: a re-view of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2 (Issue 1): 43–53. Doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00266-7.
11. Lynda L, Cheryl B. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy *Lancet Neurol* 2012; 11 (Issue 10):82–91. Doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70269-1.
12. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12 (1): 6–13.
13. Ingall T et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31 (5): 1054–61. Doi: 10.1161/01.STR.31.5.1054
14. Шамалов Н.А., Губский Л.В., Рамазанов Г.Р. и др. Динамика КТ-перфузионных показателей в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. Инсульт. 2012; 3: 3–6. / Shamalov N.A., Gubskii L.V., Ramazanov G.R. i dr. Dinamika KT-perfuzionnykh pokazatelei v ostreishem periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. Insult. 2012; 3: 3–6. [in Russian]
15. Rojas JI et al. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old-risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol* 2007; 14 (8): 895–9.
16. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*.
17. Фейгин В.Л. Эпидемиология и профилактика цереброваскулярных заболеваний в условиях Сибири. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. / Feigin V.L. Epidemiologiya i profilaktika tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy v usloviakh Sibiri. Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1991. [in Russian]
18. Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р., Анисимов К.В., Скворцова В.И. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3: 4–7. / Shamalov N.A., Ramazanov G.R., Anisimov K.V., Skvortsova V.I. Reperfuzionnaya terapiya pri ishemicheskome insul'te. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3: 4–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Ключихина Ольга Анатольевна – ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: victori2005@rambler.ru

КОНКУРС

**Для замещения должностей научных сотрудников
ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии
им. Л.И.Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы**

Отдел патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии

Руководитель отдела	1,0 ставка (д.м.н.)
Главный научный сотрудник	0,5 (0,25+0,25) ставки (д.м.н.)
Ведущий научный сотрудник	0,75 (0,5+0,25) ставки (к.м.н.)
Старший научный сотрудник	3,5 (к.м.н.)
Научный сотрудник	0,5 (0,25+0,25) к.м.н. + 0,5
Младший научный сотрудник	2,5

Отдел реконструктивной хирургии полых органов шеи

Ведущий научный сотрудник	0,5 ставки (д.м.н.)
Старший научный сотрудник	1,0

Отдел ЛОР-патологии детского возраста

Руководитель отдела	0,5 ставки (д.м.н.)
Ведущий научный сотрудник	1,0 (к.м.н.)
Старший научный сотрудник	2,0 (к.м.н.)
Научный сотрудник	1,0

Отдел микрохирургии уха

Ведущий научный сотрудник	1,0 ставка (к.м.н.)
Старший научный сотрудник	1,0
Младший научный сотрудник	1,0

Отдел сурдологии и патологии внутреннего уха

Главный научный сотрудник	0,5 ставки (д.м.н.)
Ведущий научный сотрудник	1,0 (0,75 д.м.н. + 0,25 к.м.н.)
Старший научный сотрудник	0,5 (д.м.н.) + 1,0 (к.м.н.)
Научный сотрудник	2,0
Младший научный сотрудник	0,25

Отдел микрохирургии гортани и фониатрии

Ведущий научный сотрудник	1,75 ставки (к.м.н.)
Старший научный сотрудник	1,0 (к.м.н.) + 2,0
Научный сотрудник	0,5

К участию в конкурсе приглашаются специалисты, проживающие в г. Москве и Московской области. Срок конкурса – 1 месяц со дня опубликования.

Обращаться по адресу: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Отдел кадров, телефон: 8 (495) 633-93-46

Заместитель директора по научной работе Н.Л.Кунельская

Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта

С.Ю.Марцевич[✉], Н.П.Кутишенко, А.Ю.Суворов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье оценивается значимость мозгового инсульта, приводятся основные факторы риска развития заболевания, а также оцениваются основные подходы к его первичной лекарственной профилактике с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: мозговой инсульт, факторы риска, первичная медикаментозная профилактика.

[✉]smartsevich@gnicpm.ru

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Основные подходы к первичной профилактике мозгового инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 12–15.

The main approaches to primary prevention of stroke

S.Yu.Martsevich[✉], N.P.Kutishenko, A.Yu.Suvorov

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskiy per., d. 10, str. 3

The paper estimated the importance of stroke, are major risk factors for the disease, as well as the estimated basic approaches to its primary drug prevention from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: cerebral stroke, risk factors, primary drug prevention.

[✉]smartsevich@gnicpm.ru

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu. The main approaches to primary prevention of stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 12–15.

Определение мозгового инсульта

Мозговой инсульт (МИ), согласно определению Всемирной организации здравоохранения, является «клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают 3 основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1].

Значимость

Инсульт занимает 2-е место в структуре смертности от всех причин во всем мире, при этом более 85% случаев смерти от инсульта происходит в развивающихся странах [2, 3]. В то же время крайне мало исследований, посвященных изучению причин МИ, в странах с низким и средним уровнями дохода.

У больных, выживших после МИ, прогноз жизни весьма неблагоприятен. По данным некоторых исследований, примерно 1/3 из них умирают в течение первого года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Значительно страдает качество жизни больных, перенесших МИ, его существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции [4]. Все это свидетельствует о высокой актуальности проблемы предупреждения МИ.

Факторы риска

Факторы риска (ФР) МИ достаточно многочисленны, однако не все они имеют одинаково доказанную причинную связь с развитием МИ. Важно, что значительную роль играет взаимодействие этих факторов. На сегодняшний день доказанными ФР МИ считают пожилой возраст, повышение систолического артериального давления, сахарный диабет, курение, малоподвижный образ жизни, наличие установленных сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (ишемической болезни сердца, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности), фибрилляции предсердий (ФП) и признаков гипертрофии левого

желудочка [5]. Немалую роль играет также неблагоприятная наследственность. Как видно, эти ФР в значительной степени совпадают с ФР ишемической болезни сердца. Видимо, именно по этой причине современные алгоритмы предсказания сердечно-сосудистых катастроф не дифференцируют, какое именно осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы можно ожидать – МИ или инфаркт миокарда. Лишь наличие ФП рассматривается как специфический ФР МИ. Отмечаются также расовые и этнические различия в распространенности МИ, такие же различия, как известно, существуют и для ишемической болезни сердца.

Результаты одного из крупнейших исследований INTERSTROKE, которое было посвящено оценке вклада известных и новых ФР в общую проблему МИ, продемонстрировали, что артериальная гипертензия (АГ), курение, абдоминальное ожирение, недостаточная физическая активность и несбалансированная диета являются основными модифицируемыми ФР развития МИ [6]. В исследование, которое по своему дизайну являлось исследованием «случай–контроль», были включены 3 тыс. пациентов – 2337 (78%) с ишемическим и 663 (22%) с геморрагическим МИ. Было показано, что 10 основных потенциально модифицируемых ФР отвечали за 90% популяционного атрибутируемого риска МИ [6]. Полученные результаты позволяют разрабатывать разные стратегии профилактики риска развития первичного и повторного МИ по всему миру.

Возможность предсказания

Следует подчеркнуть, что шкалы подсчета сердечно-сосудистого риска, предлагаемые международными сообществами, позволяют предсказывать риск не МИ как такового, а любого фатального осложнения, связанного с атеросклерозом. Шкала оценки сердечно-сосудистого риска SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет оценить 10-летний риск всех фатальных кардиоваскулярных осложнений, таких как МИ, острый инфаркт миокарда, разрыв и расслоение аневризмы аорты и др. [7].

МИ и ФП

О ФП необходимо упомянуть особо, так как вклад ее в развитие МИ очень высок. Кроме того, ФП – это специфический именно для МИ ФР, поскольку никаких других серьез-

езных осложнений она не вызывает. Считается, что кардиоэмболический механизм является причиной примерно 10% всех ишемических инсультов, при этом с возрастом частота увеличивается [8]. Частота развития МИ среди пациентов 70-летнего возраста, страдающих ФП, составляет в среднем 3,5%, однако этот риск может значительно возрастать при наличии других ССЗ и факторов их риска [9, 10]. Риск развития МИ практически не зависит от формы ФП: в ряде исследований было продемонстрировано, что риск МИ при пароксизмальной ФП приближался к таковому при постоянной форме ФП [11]. Наличие у больного ФП является независимым предиктором более высокой смертности от инсульта [12].

В связи с этим для больных с ФП существуют конкретные шкалы для предсказания риска возникновения МИ: CHADS2 [13], CHA2DS2-VASc [14]. В зависимости от степени риска МИ, определенного по этим шкалам, назначается терапия, препятствующая тромбообразованию и возникновению кардиоэмболического МИ (см. ниже).

МИ и другие ССЗ

Целый ряд ССЗ помимо ФП увеличивает риск МИ. К ним относят острый инфаркт миокарда, ишемическую и неишемическую кардиомиопатию, клапанные пороки сердца, а также состояния после протезирования клапанов сердца, инфекционный эндокардит, незакрытое овальное окно, аневризму межпредсердной перегородки, опухоли сердца, атеросклероз аорты [5].

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных клинических исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, как свидетельствуют международные рекомендации, необходимы воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний и повышенного артериального давления как такового [15, 16].

Борьба с ФР

Всем здоровым пациентам независимо от их возраста рекомендуется 2–2,5 ч в неделю посвящать физической активности средней интенсивности, преимущественно аэробным физическим нагрузкам. Также возможно выполнять упражнения относительно высокой интенсивности 1–2,5 ч в неделю. В любом случае лиц с недостаточной физической активностью необходимо целенаправленно вовлекать в программы по ее повышению, даже если это будут упражнения небольшой интенсивности. Помимо физической активности важную роль играет информирование как пациентов, так и здоровых лиц о проведении образовательных мероприятий, отказе от вредных привычек, возможной коррекции психосоциальных факторов [16].

Больные с бессимптомным каротидным атеросклерозом

Больные с бессимптомным каротидным атеросклерозом должны (при отсутствии противопоказаний) ежедневно получать ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статин. Такие больные должны быть обследованы для поиска других ФР и последующей их коррекции (класс рекомендаций I; уровень доказанности C).

При наличии стеноза более 50% магистральных артерий головы и шеи рекомендованы проведение оптимальной терапии и ежегодное проведение ультразвуковой доплерографии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности C).

При стенозе внутренней сонной артерии свыше 70%, отсутствии симптоматики и низком (менее 3%) риске периперационного МИ, острого инфаркта миокарда или

смерти больному рекомендуется проведение каротидной эндартерэктомии (КЭА). В то же время в настоящий момент не проводилось исследований по сравнительной эффективности КЭА и современной оптимальной медикаментозной терапии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности A). При высоком риске периперационных осложнений при проведении каротидной реваскуляризации с помощью КЭА или стентирования каротидных артерий сравнение эффективности данных вмешательств и оптимальной терапии также не проводилось (класс рекомендаций IIb; уровень доказанности B). Больным, направленным для проведения КЭА, не следует отменять АСК до и после операции при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I; уровень доказанности C) [5].

Лечение АГ

Поскольку АГ играет важнейшую роль в патогенезе всех типов МИ (считается, что она является основной причиной около 70% МИ), ее коррекция имеет особое значение в первичной профилактике заболевания [17]. В целом ряде исследований было показано, что снижение артериального давления у больных АГ имеет большое значение в предотвращении МИ. Значительную роль в этом играет применение лекарственных препаратов. Первые исследования по медикаментозной профилактике МИ были выполнены в 1960-х годах. [18], в них использовалась ступенчатая терапия АГ несколькими лекарственными препаратами, причем многие из использованных препаратов практически не применяются в настоящее время. Так, в исследовании Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г., назначали комбинацию гидрохлоротиазида, резерпина и гидралазина. Было показано, что активное лечение в сравнении с плацебо существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений в целом и в первую очередь риск МИ.

В последующем был проведен ряд специальных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению роли конкретных антигипертензивных препаратов (или их комбинаций) в предупреждении МИ. Суммарный анализ результатов этих исследований проводился нами ранее [19]. Из 5 РКИ, целью которых было добиться снижения вероятности развития МИ, в 3 использовались дигидропиридиновые антагонисты кальция (в 2 РКИ – нитрендипин, в 1 РКИ – фелодипин). Все эти РКИ – SYST-EUR, SYST-CHINA, FEVER – продемонстрировали положительное влияние изучаемых препаратов на первичную конечную точку – вероятность развития фатального или нефатального МИ [20–22]. Положительный результат в отношении предупреждения первичного МИ был продемонстрирован и в исследовании SHEP [23] при использовании диуретика хлорталидона в комбинации с β-адреноблокатором атенололом. Комбинированная терапия индапамидом и периндоприлом в исследовании HYVET выявила эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение же риска МИ оказалось статистически незначимым ($p=0,06$) [24]. Проведенный недавно метаанализ ряда РКИ явно выделяет диуретики и антагонисты кальция среди других классов антигипертензивных препаратов в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных выше РКИ [25].

Назначение антиагрегантов

Длительное время считалось, что профилактическое назначение АСК в небольших дозах должно активно использоваться в качестве первичной профилактики ССЗ вообще и МИ в частности. Впоследствии оказалось, что профилактическое действие АСК в значительной степени перевешивается ее побочными действиями, в первую очередь способностью вызывать кровотечения из верхней части желу-

дочно-кишечного тракта. На сегодняшний день не сложилось единого мнения о том, следует ли вообще проводить первичную профилактику МИ с помощью АСК и если следует, то каким именно лицам.

Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта профилактический прием АСК показан всем пациентам с высоким (более 10%) 10-летним риском развития сердечно-сосудистых катастроф в рамках снижения сердечно-сосудистого риска в целом, не только риска развития МИ (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности A). Для оценки 10-летнего риска возможно использовать онлайн-калькулятор <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator> или соответствующие рекомендации [26].

Рекомендации Европейского кардиологического общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний фактически придерживаются противоположной позиции [16]. По данным систематического обзора, включившего 6 исследований с 95 тыс. пациентов, первичная профилактика МИ с помощью АСК у лиц без ССЗ приводила к снижению риска всех сердечно-сосудистых катастроф на 0,57–0,51% в год [27]. Такое снижение риска обеспечивалось в основном за счет снижения развития нефатального острого инфаркта миокарда, при этом влияние на риск развития первичного МИ не было статистически достоверным. Важно отметить, что частота кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, выросла в среднем на 0,03% ежегодно при использовании АСК. Такие результаты привели к тому, что Европейское кардиологическое общество не рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики МИ (класс рекомендаций III, уровень доказанности B).

Думается, что практический врач при решении вопроса о необходимости назначения антиагрегантов больному с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений должен исходить из реальной клинической ситуации. Если риск сердечно-сосудистых осложнений очень высок, а факторы, свидетельствующие о риске кровотечения (в первую очередь, язвенная болезнь в анамнезе) отсутствуют, то использование АСК в качестве средства первичной профилактики можно считать оправданным. При этом, однако, обязательным является регулярный контроль за безопасностью проводимой терапии.

Назначение антикоагулянтов

Наличие ФП, как уже отмечалось, является независимым ФР МИ, причем МИ, вызванные ФП, протекают более тяжело и сопровождаются более высокой больничной летальностью. Для профилактики МИ при ФП используются исключительно антикоагулянты.

Пациентам с клапанной ФП, высоким риском МИ (свыше 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) и достаточно низким риском геморрагических осложнений пациентам также показана постоянная антикоагулянтная терапия (класс рекомендаций I) с помощью варфарина в качестве антикоагулянтной терапии с последующим достижением уровня международного нормализованного отношения 2–3 (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

При неклапанной ФП, высоком риске МИ (свыше 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) и низком риске геморрагических осложнений пациентам также показана постоянная антикоагулянтная терапия (класс рекомендаций I) с помощью варфарина (с достижением международного нормализованного отношения 2–3; уровень доказанности A), дабигатрана этексилата (уровень доказанности B) или ривароксабана (уровень доказанности B). Выбор орального антикоагулянта должен производиться с учетом риска развития осложнений (чаще всего кровотечения), цены препарата, переносимости, взаимодействия с другими принимаемыми препаратами, предпочтений самого пациента.

В качестве скрининга ФП в первичном звене здравоохранения рекомендовано у всех лиц старше 65 лет прово-

дить контроль пульса с последующей регистрацией электрокардиограммы (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности B).

У пациентов с неклапанной ФП и низким риском МИ (0 баллов по шкале CHA2DS2-VASc) рекомендовано воздержаться от проведения антитромботической терапии (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности B).

Назначение статинов

Специальных контролируемых исследований по изучению роли статинов (или других гиполипидемических препаратов) в первичной профилактике МИ не проводилось. Однако в целом ряде исследований использование вторичного анализа показало, что применение статинов у больных с высоким сердечно-сосудистым риском снижает вероятность возникновения МИ [28–31].

Во вторичном анализе исследования JUPITER было продемонстрировано, что длительное назначение розувастатина лицам с невысоким исходным уровнем холестерина, но повышенным уровнем С-реактивного белка существенно снижает вероятность развития любого вида МИ [32]. Метаанализ 26 исследований, включивший в общей сложности более 90 тыс. больных, показал, что статины снижают вероятность МИ примерно на 21% [33].

Прочие лекарственные препараты

Ранее высказывались суждения, что гормонозаместительная терапия у женщин, находящихся в менопаузе, может положительно повлиять на риск МИ. Однако после проведенных специальных рандомизированных исследований стало очевидным, что у женщин в постменопаузе гормонозаместительная терапия, напротив, может достоверно увеличивать риск МИ и тромбозов, а также инфаркта миокарда. Поэтому при наличии в анамнезе ССЗ такой терапии следует избегать, если только к ней нет каких-то специальных показаний [34].

Никаких данных о возможности предупреждать МИ у так называемых нейтропротекторов в настоящее время не существует. Предварительные данные о пользе антиоксидантов (витаминов А и Е), а также других витаминов и гомоцистенина в профилактике МИ не подтвердились в контролируемых исследованиях, поэтому все эти препараты не могут быть рекомендованы в качестве первичной профилактики МИ.

Реваскуляризация сонных артерий

Суммарный анализ трех рандомизированных исследований показал, что КЭА достоверно уменьшает риск МИ и смерти у больных с наличием симптомов недостаточности сонных артерий и наличием в них выраженных стенозов. У больных с менее выраженными стенозами в сонных артериях хирургическое вмешательство давало отрицательный результат [1].

Заключение

Таким образом, данные доказательной медицины, нашедшие отражение в современных клинических рекомендациях, дают практической медицине достаточно четкий алгоритм действий, направленных на предупреждение МИ. О верности такого алгоритма свидетельствует то, что в ряде стран Запада, где предпринимались серьезные попытки борьбы с МИ, четко наметилась тенденция к снижению частоты возникновения новых случаев этого заболевания. Так, по данным одного из анализов, за последние 4 декады в странах с высоким доходом населения заболеваемость МИ снизилась на 42% [5]. Остается надеяться, что в нашей стране, где заболеваемость и смертность от МИ пока еще достаточно высоки [35, 36], проводимые в настоящее время профилактические мероприятия в государственном масштабе дадут желаемый результат.

Литература/References

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362 (9391): 1211–24.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–292.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59 (8): 1–95.
- Ringelstein EB, Nabavi D. Long-term prevention of ischaemic stroke and stroke recurrence. *Thromb Res* 2000; 98 (3): 83–96.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–832.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010 [cited 2014 Oct 31]; 376 (9735): 112–23.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24 (11): 987–1003.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–8.
- Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69 (6): 546–54.
- Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008 [cited 2015 Jun 3]; 39 (6): 1901–10.
- Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36 (6): 1115–9.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98 (10): 946–52.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864–70.
- Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137 (2): 263–72.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2011; 10 (6): 1–64. / Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskuliarnoi profilaktike. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2011; 10 (6): 1–64. [in Russian]
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25 (1): 40–3.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202 (11): 1028–34.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Возможности практического врача в первичной профилактике мозгового инсульта. Роль антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 64–8. / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P. Vozmozhnosti prakticheskogo vracha v pervichnoi profilaktike mozgovogo insul'ta. Rol' antigipertenzivnoi terapii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 64–8. [in Russian]
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
- Liu L, Wang JG, Celis H, Staessen JA. Implications of the Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21 (5–6): 499–505.
- Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S49–73.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J* 2002; 23 (24): 1908–21.
- Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99 (2): 185–8.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomis. *Lancet* 2003; 361 (9364): 1149–58.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
- Amarencu P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35 (12): 2902–9.
- Gorman M. Evidence-Based Management of Stroke. *Circulation* 2012; 125 (11): e469–70.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1). / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Iu. i dr. Kharakteristika patsientov s mozgovym insul'tom ili tranzitornoj ishemicheskoi atakoi, vkluchennykh v registr LIS-2 (Liubereckoe issledovanie smernosti bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insul't). Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 11 (1). [in Russian]
- Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 114–22. / Boitsov S.A., Martsevich S.Iu., Ginzburg M.L. i dr. Liubereckoe issledovanie smernosti bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insul't ili tranzitornuiu ishemicheskuiu ataku (LIS-2). Dizain i otsenka lekarstvennoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (2): 114–22. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марцевич Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ. E-mail: smartsevich@gnicpm.ru

Кутишенко Наталья Петровна – д-р мед. наук, зав. лаб. фармакоэпидемиологических исследований отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ

Суворов Александр Юрьевич – науч. сотр. лаб. фармакоэпидемиологических исследований отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦПМ

Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта

М.Ю.Гиляров^{1,2}, Е.В.Константинова³

¹Региональный сосудистый центр ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенное нарушение ритма сердца, встречаемость которого в общей популяции составляет 1–2%. ФП повышает для больного риск развития ишемического инсульта в 5–7 раз независимо от ее формы (пароксизмальная, постоянная или персистирующая). Для снижения риска развития инсульта применяется пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ), которая до недавнего времени ограничивалась препаратами группы антагонистов витамина К (АВК), лидирующая позиция среди которых принадлежит варфарину. Особенности проведения терапии варфарином стимулировали появление новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК): апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана и эдоксабана. Результаты клинических исследований показали, что НПОАК у лиц с неклапанной ФП не уступают варфарину по эффективности и безопаснее по частоте развития внутричерепных кровотечений. Решение о назначении АКТ зависит от соотношения рисков развития инсульта и кровотечений, которые рассчитываются с помощью клинических шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Согласно Российским и Европейским рекомендациям НПОАК являются альтернативой назначения варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Имплантация окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия в настоящее время показана больным с противопоказаниями к длительной АКТ. Анализ данных клинических исследований и рекомендаций по ведению пациентов с ФП позволяет принять оптимальное решение по назначению эффективной, безопасной и экономически целесообразной терапии для каждого пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, варфарин, новые пероральные антикоагулянты, клинические исследования, факторы риска, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, оптимальный выбор терапии.

✉ katekons@mail.ru

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 16–19.

Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke

M.Yu.Gilyarov^{1,2}, E.V.Konstantinova³

¹N.I.Pirogov City clinical hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 8;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia affecting more than 1–2% of the population increases the risk of stroke 5–7-fold. There is no significant difference in the risk of ischemic stroke among patients with the three types of AF (paroxysmal, persistent, and permanent). Oral anticoagulation clearly prevents ischemic strokes in AF patients. Warfarin, a vitamin K antagonist, was until recently the only available oral anticoagulant for stroke prevention in AF. Warfarin has limitations that have motivated development of several novel oral anticoagulants (NOACs), including apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban. Clinical trials demonstrate that the NOACs at least as efficacious as warfarin and were associated with lower rates of intracranial bleeding in patients with nonvalvular AF. Choosing antithrombotic treatment involves assessing the benefits of therapy versus its risks. Risk indexes, including CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED can help determine how to treat patients with AF. Russian and European Guidelines suggest using of NOACs as an alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF. Left atrial appendage closure device should be considered only for individuals with a high risk of stroke and a high risk of bleeding while on anticoagulant therapy. Analysis of clinical trial data and recommendations for the management of patients with AF allows to make the decision on the appointment is effective, safe and cost-effective therapy for each patient.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; warfarin; novel oral anticoagulants; clinical trials, risk factors, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, management.

✉ katekons@mail.ru

For citation: Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 16–19.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца после экстрасистолии, встречаемость которой в общей популяции составляет 1–2%. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, составляя 25% на протяжении жизни у людей после 40 лет. У пожилых людей ФП встречается с частотой 10–15% [1–5].

Не являясь в большинстве случаев жизнеугрожающим состоянием, ФП может иметь крайне неблагоприятные медицинские и социальные последствия при неверном выборе тактики ведения пациента. Важнейшей проблемой больного при наличии ФП является повышение риска кардиоэмболий и в первую очередь ишемического инсульта (ИИ), риск которого увеличивается в 5–7 раз в сравнении с лицами тех же демографических групп с синусовым ритмом, по данным Фремингемского и других исследований. В наибольшей степени (в 17,6 раза) риск кардиоэмболий повышается, если у пациента имеются ФП и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. В данной статье обсуждается профилактика инсульта при «неклапанной» ФП, т.е. ФП у пациентов без механических протезов сердца или митрального стеноза. Риск развития инсульта не зависит от формы ФП у больного (пароксизмальная, постоянная

или персистирующая). В течение жизни 30–35% пациентов с нелеченой ФП переносят инсульт [6–10].

Инсульт занимает одно из ведущих мест в структуре смертности и инвалидизации в большинстве развитых стран мира. По патогенетическому механизму развития по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяют следующие варианты ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, ишемический, связанный с редкими причинами (например, васкулопатиями), и ишемический неизвестного происхождения. ФП – основная причина развития кардиоэмболического ИИ, но необходимо отметить, что 25% инсультов при ФП имеют атеротромботическую природу, что, по-видимому, связано с сосудистой коморбидностью и системностью таких заболеваний, как атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ), а также с установленной повышенной активностью свертывающей системы крови у пациентов с ФП [11, 12].

До 40% ИИ имеет кардиоэмболический вариант развития, когда источником тромбоза в мозговой артерии становятся полости сердца. У больных с ФП тромб в основном образуется в левом предсердии (ЛП), при этом более 90% тромбов локализуется в его ушке. Анатомические осо-

бенности ушка ЛП – узкая конусовидная форма, неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул, – способствуют замедлению тока крови и склонности к тромбообразованию в его полости. При ФП кровотоки в предсердиях замедляются также вследствие их дилатации и отсутствия полноценной систолы [13–15].

Кроме того, при ФП активируется система свертывания крови, повышается агрегационная способность клеток крови, наблюдается дисфункция эндотелия. По данным метаанализа N.Wu и соавт. (2015 г.), наличие у пациента ФП достоверно ассоциируется с повышением уровней циркулирующих тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина, Р-селектина, D-димера, фибриногена, фактора Виллебранда и некоторых других маркеров тромбообразования [12].

Антагонисты витамина К: особенности клинического применения

Закономерно для снижения риска развития инсульта у пациентов с ФП назначаются препараты, обладающие антитромботическим действием. Было показано, что наиболее эффективными в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП являются антикоагулянты. Это, по-видимому, связано с тем, что ключевое значение для тромбообразования в ушке ЛП имеет гуморальное звено гемостаза.

Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза, недостаточно эффективно снижают риск развития инсульта при ФП. Так, по данным метаанализа R.Hart, ацетилсалициловая кислота (АСК) достоверно снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, в то время как варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо, и на 38% результативнее, чем АСК [16]. Результаты исследования ACTIVE-W (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events-W) показали, что варфарин значительно эффективнее (на 40%), чем комбинация АСК и клопидогрела [17].

Несмотря на то что терапия варфарином высокоэффективна, ряд особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняет его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациента. Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими антагонистами витамина К (АВК) возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО должны находиться в достаточно узком диапазоне – от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в целевых рамках сильно влияет на эффективность варфарина. Так, в уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W варфарин был эффективнее комбинации АСК и клопидогрела только у тех больных, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени [17]. Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под постоянным наблюдением врачей, например, при проведении клинических исследований. Анализируя данные 7 рандомизированных исследований, J.Cleland и соавт. отметили, что у 1/3 лиц с ФП антикоагулянтная активность (по величине протромбинового индекса или МНО) была ниже целевой, а у 5–15% – выше [18]. Аналогичное наблюдение E.Hylek и соавт. показало, что среди пациентов с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48% случаев и превышали тера-

певтический уровень – в 18%. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [19]. За пределами терапевтического диапазона у варфарина либо падает эффективность предотвращения тромбоэмболических осложнений, либо повышается риск развития кровотечений, включая внутричерепные.

Новые пероральные антикоагулянты

Трудности проведения антитромботической терапии варфарином и другими АВК заставили исследователей во многих странах искать альтернативные средства, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции. В результате этих поисков в реальной клинической практике появилась группа новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), из которых 3 препарата одобрены к применению в нашей стране у больных с ФП для профилактики инсульта: апиксабан, дабигатран этексилат и ривароксабан.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НПОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Дабигатран этексилат (далее – дабигатран) является прямым ингибитором тромбина, а апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха-фактор свертывания крови. В отличие от варфарина НПОАК не требуют подбора дозы и постоянного мониторинга с использованием коагуляционных тестов. У НПОАК отмечается гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами.

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана были изучены в рандомизированных клинических исследованиях, в которых они сравнивались с варфарином: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF [20–22]. Результаты исследования RE-LY, проходившего в 44 странах, в том числе и России, показали, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при идентичном риске развития кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее количество геморрагических осложнений [21]. В крупном многоцентровом исследовании ARISTOTLE (18 201 пациент из 39 стран) было продемонстрировано, что апиксабан по сравнению с варфарином статистически значимо снижает риск инсульта и системной эмболии на 21%, риск развития крупных кровотечений – на 31% и риск смерти от всех причин – на 11% [20]. Таким образом, апиксабан продемонстрировал преимущество по сравнению с варфарином одновременно в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, больших кровотечений, внутричерепных кровотечений и смерти от любых причин. Кроме того, действенность и безопасность апиксабана были подтверждены и по отношению к монотерапии АСК в отдельном рандомизированном исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [23]. В исследование с ривароксабаном (ROCKET-AF) в сравнении с исследованиями других новых антикоагулянтов (RE-LY и ARISTOTLE) включались пациенты более старшего возраста и с более высоким риском развития инсульта (средний балл по шкале CHADS₂>3), при этом ривароксабан даже в данной группе пациентов с достаточно высоким риском развития инсультов и системных эмболий продемонстрировал не меньшие, чем варфарин, результативность и безопасность.

Еще одним перспективным НПОАК является эдоксабан – прямой ингибитор фактора Ха. Крупное клиническое исследование III фазы ENGAGE AF-TIMI 48 показало, что эдоксабан в дозе 60 мг/сут сопоставим с варфарином по частоте предотвращенных ИИ и других кардиоэмболий, при этом статистически значимо эффективнее в сниже-

нии количества геморрагических осложнений и кардио-васкулярной смерти по сравнению с варфарином [24].

В настоящий момент в связи с отсутствием исследований, напрямую сравнивающих НПОАК, говорить о преимуществах одного препарата перед другими не представляется возможным.

Показания к антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий

Постоянная антикоагулянтная терапия (АКТ) пациентов с ФП является краеугольным камнем лечения этого заболевания. Однако, несмотря на доказанную эффективность варфарина и НПОАК, риск развития жизнеугрожающих кровотечений на фоне их приема остается значимым [25]. Решение о назначении АКТ при ФП должно быть принято врачом в зависимости от соотношения рисков развития инсульта и кровотечений.

По результатам систематизированного анализа факторов, предрасполагающих к возникновению ИИ, оказалось, что самыми значимыми из них являются возраст, АГ, ранее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), сахарный диабет (СД) и систолическая дисфункция левого желудочка [26, 27]. Идентификация факторов риска развития инсульта привела к разработке разных клинических шкал по оценке вероятности его развития, наиболее простой, удобной и чаще всего применяемой из которых до недавнего времени была шкала CHADS₂ [28]. Согласно этой шкале при наличии сердечной недостаточности, АГ, возраста 75 лет и старше, СД пациенту присваивался 1 балл, а за перенесенный ранее инсульт или ТИА добавлялось 2 балла. В 2010 г. шкала CHADS₂ была модифицирована, новая шкала получила название CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

В модифицированной шкале все факторы риска были разделены на 2 категории: «большие», «стоимостью» в 2 балла (инсульт/ТИА в анамнезе и возраст 75 лет и старше) и «небольшие клинически значимые», каждый из которых оценивается в 1 балл: сердечная недостаточность, АГ, СД, женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания (например, перенесенный инфаркт миокарда) [29]. Общая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc определяет необходимость в постоянной АКТ:

- 0 баллов – низкий риск; можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить АСК;
- 1 балл – умеренный риск; можно выбирать между назначением АСК и оральных антикоагулянтов (единственный балл за женский пол не учитывается);
- 2 балла и более – высокий риск инсульта, необходим прием антикоагулянтов.

Если у пациента с ФП имеется митральный стеноз или механический клапанный протез, АКТ должна быть назначена вне зависимости от числа баллов по шкале риска инсульта. АКТ в этих случаях ограничена назначением АВК, а новые антикоагулянты у таких больных применяться не могут.

Следует отметить, что рекомендации ESC (European Society of Cardiology) и повторяющие их Российские рекомендации 2012 г. практически не оставляют места для АСК у пациентов с ФП в качестве средства предупреждения кардиоэмболических осложнений [1–3]. При 0 баллов указывается на то, что отсутствие антитромботической терапии предпочтительнее, а при 1 балле предпочтение отдается антикоагулянтам (в особенности новым). В рекомендациях же ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) традиционные позиции АСК сохранены, и она может назначаться при наличии 1 балла [4].

До настоящего времени АСК достаточно широко применяется в качестве антитромботической терапии у пациентов с ФП, несмотря на имеющиеся рекомендации об ограничении ее использования. Снижение риска ИИ при применении АСК сопоставимо с эффективностью препа-

Таблица 1. Шкала стратификации риска CHA₂DS₂-VASc (адаптировано по [29])

Фактор риска		Балл
C	Сердечная недостаточность (фракция выброса менее 40%)	1
H	АГ	1
A ₂	Возраст старше 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт или ТИА в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистая патология	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED (адаптировано по [30])

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД > 160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин более 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > 2N, АСТ/АЛТ > 3N
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60% времени
E	Возраст более 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

рата у лиц с сосудистыми заболеваниями, которые часто сочетаются с ФП. При этом недостаточная эффективность АСК и даже комбинации АСК и клопидогрела в профилактике инсульта при ФП сопровождается сходным с терапией антикоагулянтами риском развития кровотечений, особенно для пожилых людей. Именно поэтому ниша антиромбоцитарных препаратов сегодня ограничена случаями непереносимости всех режимов пероральной АКТ.

Согласно обновленным отечественным и зарубежным рекомендациям показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП существенно расширились в последнее время и определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а риском по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако закономерным следствием системной гипокоагуляции является проблема риска сопутствующих кровотечений. В каждом конкретном случае необходимо оценить соотношение риска инсульта и риска серьезного кровотечения, особенно внутричерепного.

Риск кровотечений также оценивается в соответствии с клиническими шкалами, наиболее широко используемой из которых является шкала HAS-BLED (табл. 2) [30].

Если у пациента по шкале HAS-BLED число баллов 3 и более, его относят к группе высокого риска развития кровотечений, однако этот факт не должен рассматриваться как повод для однозначного отказа от терапии антикоагулянтами. В первую очередь следует задуматься о возможных воздействиях на потенциально обратимые факторы, составляющие уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления – АД, уточнение необходимости назначения АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП).

Если у пациента, находящегося на АКТ, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источник. В случае большого кровотечения бывает необходимо восстановить гемодинамическую стабильность, проводя инфузионную, а иногда и инотропную терапию. Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, так как препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить

риск тромботических осложнений. При возникновении большого кровотечения на фоне приема варфарина в зависимости от МНО и экстренности ситуации в качестве антидота может быть назначен витамин К₁ (в России не зарегистрирован); предшественник же витамина К (Викасол), имеющийся в России, действие свое развивает очень медленно и потому в качестве антидота использован быть не может; свежемороженая плазма (требуется большой объем плазмы – 15 мл на 1 кг массы тела, что опасно в плане перегрузки объемом и длительно по времени введения); или концентрат факторов протромбинового комплекса, являющийся наиболее предпочтительным выбором (ограничением является высокая стоимость препарата). Если кровотечение возникло на фоне приема дабигатрана, препаратом выбора является концентрат факторов протромбинового комплекса, возможно введение активированного фактора VII. При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении дабигатран можно также удалить путем гемофильтрации или гемодиализа. Ривароксабан и апиксабан в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому не могут быть удалены с помощью диализа.

В настоящее время официально зарегистрированных антидотов для НПОАК нет. Для ингибиторов Ха-фактора (апиксабана и ривароксабана) разрабатывается специфический антидот – r-антидот, или андексанет α , прошедший II фазу клинических испытаний и получивший в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) статус препарата с ускоренной процедурой регистрации. Проводится исследование III фазы RE-VERSE антидота для дабигатрана, представляющего собой моноклональное антитело идаруцизумаб. Данный препарат также имеет особый статус FDA [31].

Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие на сегодняшний день официально одобренного антидота, преимуществом НПОАК перед варфарином в случае развития кровотечений являются меньший период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта. Многолетний опыт клинического применения варфарина свидетельствует о значительном риске кровотечений на фоне его применения, составляющих от 9 до 26,5% в год, больших кровотечений – от 0,3 до 4,2 в год. Риск кровотечений наиболее высок в первые 3 мес после начала применения АВК, причем особенно опасен 1-й месяц от начала подбора дозы [32, 33]. По данным крупных клинических исследований, все НПОАК имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений, но одновременно дабигатрана этиксилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта [20–22].

Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия

Проблема системной гипокоагуляции и риск кровотечения стимулируют поиск новых подходов уменьшения риска ИИ больных с ФП. Одним из перспективных направлений стало создание устройств, способных малоинвазивно изолировать полость ушка ЛП от системного кровотока. Уже существует множество таких устройств, однако клинически исследовано только три: PLAATO System, Watchman Device и Amplatzer cardiac plug [34, 35]. Было показано, что при успешном проведении операции с неосложненным течением постоперационного периода риск ИИ значительно снижается, однако процедура имплантации окклюдирующего устройства в ушко ЛП сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Новизна метода и небольшой период наблюдения за паци-

ентами пока не позволяют определить точное место окклюзирующих устройств в профилактике инсульта при ФП. Необходимо создание большей по объему доказательной базы для уточнения места данного метода в профилактике ИИ, которое пока определено группой лиц с противопоказаниями к длительной АКТ [1].

Интегральной шкалы, позволяющей оптимально соотносить пользу от назначения АКТ больному и риск кровотечений, в настоящий момент не существует. По-видимому, это является одной из причин низкой приверженности врачей соблюдению клинических рекомендаций по назначению АКТ больным с ФП в реальной клинической практике в Российской Федерации [36].

В ряде случаев врачи и пациенты отдают предпочтение назначению АВК или АСК, которые, на первый взгляд, представляются экономически более целесообразными. Однако результаты пилотных фармакоэкономических исследований показывают, что НПОАК в итоге обеспечивают увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП, сокращают затраты на лечение сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с АСК и варфарином, значительно сокращают затраты на мониторинг МНО и визиты к врачу по сравнению с варфарином [37]. Возможно, доказательства экономической целесообразности повысят приверженность врачей соблюдению клинических рекомендаций по назначению АКТ пациентам с ФП в реальной клинической практике в РФ.

Таким образом, постоянная АКТ является краеугольным камнем терапии пациентов с ФП для улучшения прогноза и предотвращения риска ИИ. При выборе в пользу назначения варфарина и других АВК эффективность и безопасность терапии будут достаточными только при условии пребывания МНО в терапевтическом диапазоне достаточное время (70% и более). Этот аспект является особенно важным в условиях российской клинической практики, когда, согласно оценочным данным, около 25% пациентов с ФП не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [38].

Применение НПОАК не требует постоянного контроля степени антикоагуляции. В отношении снижения риска инсульта у пациентов с ФП эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабана оказалась выше, чем у варфарина, а эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сопоставима с эффективностью варфарина. Аписаксан, дабигатран и ривароксан следует применять наряду с варфарином для профилактики инсульта у больных с ФП, при отсутствии пороков или искусственных клапанов сердца и тяжелой почечной недостаточности.

При назначении терапии АВК или НПОАК должен быть определен риск геморрагических осложнений. Пациента необходимо информировать о достоинствах и недостатках каждого варианта терапии, должны быть учтены реальные возможности безопасного поддержания стабильного уровня антикоагуляции и предпочтения пациента.

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ. 2012. http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rk_13.pdf / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii VNOK, VNOA, ASSKh. 2012. http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rk_13.pdf [in Russian]
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force of the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
3. Camm AJ, Lip G, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–247.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 130 (23): 2071–104.

5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillations: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042–6.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–8.
7. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy JACC 2000; 35: 183–7.
8. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial Stroke 2004; 35: 948–51.
9. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy JACC 2007; 50: 2156–61.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967–75.
11. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 4–7. / Oganov R.G. Sosudistaya komorbidnost': obshchie podkhody k profilaktike i lecheniiu. Rats. farmakoterapiya v kardiologii. 2015; 11 (1): 4–7. [in Russian]
12. Wu N, Tong Sh, Xiang Y. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression. PLoS ONE 2015; 10 (4): e0124716. doi:10.1371/journal.pone.0124716
13. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 1996; 61 (2): 755–9.
14. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. Acta Medica Scandinavica 1969; 185: 373–9.
15. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammass NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 452–9.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
17. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–78.
18. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674–81.
19. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1996; 335 (8): 540–6.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364 (9): 806–17.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093–104.
25. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuis PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. Neth J Med 2010; 68 (2): 68–76.
26. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in with atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Tromb Haemost 2008; 99: 295–304.
27. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69: 546–54.
28. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National registry of atrial fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864–70.
29. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using anovel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137: 263–72.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 138: 1093–100.
31. Ebricht J, Mousa SA. Oral Anticoagulants and Status of Antidotes for the Reversal of Bleeding Risk. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis published on-line 12 August 2014. Doi: 10.1177/1076029614545211.
32. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ 2013; 185: E121–127.
33. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689–96.
34. Camm JA, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. Heart Rhythm 2014; 11 (3): 514–21.
35. Давтян К.В., Ткачева О.Н., Калемберг А.А., Корейский С.Н. Первый опыт имплантации окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсультов в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (3): 307–11. / Davtian K.V., Tkacheva O.N., Kalemberg A.A., Koretskii S.N. Pervyi opyt implantatsii okklyuziruiushchikh ustroystv v ushko levogo predserdiia s tseľu profilaktiki insul'tov v gosudarstvennom nauchno-issledovatel'skom tsentre profilakticheskoi meditsiny. Rats. farmakoterapiya v kardiologii. 2014; 10 (3): 307–11. [in Russian]
36. Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 73–6. / Martsevich S.Yu., Voronina V.P., Drozdova L.Yu. Zdorovie i obrazovanie vracha: dve sostavliaushchie uspekha. Rats. farmakoterapiya v kardiologii. 2010; 6 (1): 73–6. [in Russian]
37. Dorian P, Kongnakorn Th, Phatak H et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2014; 35: 1897–906.
38. Белоусов Ю.Б., Явлов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Прямые затраты, ассоциированные с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 5: 561–6. / Belousov Yu.B., Javelov I.S., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V. Priamye zatraty assotsirovannye s primeneniem varfarina u patsientov s fibrillatsiei predserdii. Rats. farmakoterapiya v kardiologii. 2011; 5: 561–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиларов Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова, доц. каф. неотложной и профилактической кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Константинова Екатерина Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Региональный сосудистый центр ГБУЗ ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова. E-mail: katekons@mail.ru

Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов

Н.В.Пизова✉

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Артериальные и венозные тромбозы и в первую очередь острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из актуальных проблем современной неврологии. Клинический и патоморфологический анализ показал гетерогенность ишемических инсультов. В молодом возрасте причины развития острых нарушений мозгового кровообращения значимо отличаются от причин инсультов в пожилом и старческом возрасте. У лиц молодого возраста примерно в 1/3 случаев определить этиологическую принадлежность инсульта не представляется возможным. В статье основное внимание уделено нарушениям в системе свертывания крови, обусловленным дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов. Представлены клинические особенности генетически детерминированных тромбофилий, вызванных дефицитом или аномалиями анти-тромбина III, кофактора гепарина II, протеина C, протеина S, протеина Z и тромбомодулина. Показана частота встречаемости данных состояний как в общей популяции, так и у лиц с артериальными и венозными тромбозами. Представлены диагностические методики.

Ключевые слова: тромбофилия, дефицит или аномалия физиологических антикоагулянтов, инсульты в молодом возрасте.

✉ pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова Н.В. Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 21–26.

Ischemic stroke at a young age and thrombophilia caused by deficiency or abnormality of physiological anticoagulants

N.V.Pizova✉

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaya, d. 5

Arterial and venous thrombosis, primarily acute ischemic stroke is one of the urgent problems of modern neurology. Clinical and pathological analysis revealed heterogeneity of ischemic strokes. At the young age of causes of stroke was significantly different from the causes of stroke in elderly and senile age. In young adults about 1/3 of affiliation to determine the etiologic stroke is not possible. The article focuses on the violations in the system of blood coagulation due to deficiency or abnormality of physiological anticoagulants. We present the clinical features of genetically determinate thrombophilia caused by a deficiency or abnormality of antithrombin III, heparin cofactor II, protein C, protein S, protein Z, and thrombomodulin. It is shown that the incidence of these conditions in the general population and in patients with arterial and venous thrombosis. We present diagnostic techniques.

Key words: thrombophilia, a deficiency or abnormality of physiological anticoagulants stroke at a young age.

✉ pizova@yandex.ru

For citation: Pizova N.V. Ischemic stroke at a young age and thrombophilia caused by deficiency or abnormality of physiological anticoagulants. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 21–26.

На современном этапе значительную долю среди пациентов с тромбозами составляют люди молодого и среднего, т.е. трудоспособного возраста, что обуславливает не только большую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно. Они являются причиной длительных, угрожающих жизни кровотечений, однако различные нарушения тромбообразования, осложняющиеся развитием тромбозов и тромбоэмболий, привлекли внимание исследователей лишь несколько десятилетий назад. Для описания разнородной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением рисков артериального или венозного тромбоза, используется термин «тромбофилия» [1–3]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F.Jordan и A.Nandorff [4]. Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом O.Egeberg [5, 6]. Известно, что риск развития тромботических состояний увеличивается приблизительно в 2 раза каждые 10 лет продолжительности жизни со снижением двигательной активности, усугублением нарушения кровотока и венозного стока, уменьшением эластичности и податливости сосудистой стенки, снижением фибринолитической активности.

Выделяют врожденные, приобретенные и комбинированные тромбофилии. Наследственные (врожденные) тромбофилии – это обобщающее понятие, которое объединяет целый ряд нарушений в системе гемостаза, обусловленных генетически. В 2000 г. P.Manucci [7] определил наследственную тромбофилию как генетически детерминированную тенденцию к венозному тромбообразова-

нию, реализация которой, как правило, осуществляется уже в молодом возрасте, при этом тромботические осложнения возникают без очевидной причины и имеют склонность к рецидивированию [1].

Приобретенные тромбофилии – это состояния, которые характеризуются первичной активацией факторов гемостаза, относительным дефицитом естественных антикоагулянтов и фибринолитиков, активацией межклеточного взаимодействия, которые развиваются при ряде патологических состояний и провоцирующих воздействий или являются осложнением медикаментозной терапии. Приобретенные тромбофилии могут развиваться при злокачественных новообразованиях, хирургических вмешательствах, травмах (особенно при переломах длинных костей), беременности и в послеродовом периоде, приеме оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии в постменопаузе, иммобилизации и др. [8].

Комбинированная форма тромбофилии характеризуется комбинацией лабораторных признаков, типичных для двух рассмотренных выше типов тромбофилии. О комбинированной форме тромбофилии можно говорить в тех случаях, когда пациент с врожденной тромбофилией подвергся дополнительному воздействию факторов риска активации свертываемости крови и агрегации тромбоцитов. Нередко наблюдается сочетание дефектов перечисленных факторов, и обычно это сочетание характеризуется более тяжелыми тромбофилиями, чем одиночный дефект [9, 10].

Клинически все тромбофилии характеризуются рецидивирующими множественными тромбозами разной ло-

кализации, тромбоэмболиями в бассейне легочной артерии, инфарктами органов, развивающимися, как правило, у больных сравнительно молодого возраста. Выраженность тромбофилий, частота и тяжесть тромбоэмболии зависят от степени гематологических нарушений и сопутствующих (фоновых) состояний, патологических процессов и воздействий.

К одной из основных причин наследственных тромбофилий относится дефект генов антикоагулянтной системы. Тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов, связаны с анти-тромбином (АТ) III, кофактором гепарина II, протеином С, протеином S, протеином Z и увеличением уровня тромбомодулина в плазме. Еще в 1994 г. F.Barinagarmenteria и соавт. при количественном определении естественных антикоагулянтов через 3 мес после инфаркта мозга у 36 пациентов молодого возраста (17 мужчин, средний возраст 28 лет, и 19 женщин, средний возраст 25 лет) показали, что у 9 пациентов (25%; 5 женщин, 4 мужчины) был дефицит одного естественного антикоагулянта. Среди этих пациентов изолированный дефицит белка S наблюдался в 5 (13,8%) случаях; в одном случае отмечалась ассоциация между дефицитом белка S и антифосфолипидными антителами и по одному случаю были дефицит протеина С (2,7%), дефицит АТ III (2,7%) и дефицит плазминогена (2,7%) [11].

АТ III является естественным антикоагулянтом, и на его долю приходится 75% всей антикоагулянтной активности плазмы, он нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания крови. Дефицит АТ III – это аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с разной пенетрантностью патологического гена. Ген АТ (SERPINC1) локализован на хромосоме 1q23-25 [12].

При типе 1 дефицита АТ III имеются низкий уровень активности АТ и низкое количество антигена в плазме, а при типе 2 – низкая активность АТ при нормальном содержании антигена [13]. В зависимости от природы функционального дефекта тип 2 недостаточности АТ III подразделяется на подтипы: RS – дефекты тромбинсвязывающего сайта, HBS – дефекты гепаринсвязывающего сайта, PE – остальные. Важность такого разделения обусловлена тем, что дефекты гепаринсвязывающего сайта не приводят к развитию тромбофилии, за исключением гомозиготных состояний [14]. В настоящее время описано более 250 различных мутаций, ассоциированных с дефицитом АТ III. Описаны множество дефектов этого гена у пациентов с дефицитом АТ и структурные аномалии АТ III [15, 16].

Частота встречаемости дефицита АТ III чрезвычайно варьирует в разных этнических группах. По ориентировочным выборочным данным, частота этой патологии колеблется от 1 на 5 тыс. до 1 на 2 тыс. семей, но среди больных с венозным тромбозом и эмболией легочной артерии дефицит АТ III выявляется в 2–3% случаев [17, 18]. Дефицит АТ III в общей популяции выявляют в 0,17% случаев, среди больных с тромбозами и тромбоэмболиями легочной артерии – в 1,1%. В семьях с наследственным дефицитом АТ III тромботические осложнения возникают у 50% родственников. У лиц, гетерозиготных по дефициту АТ III, его уровень составляет 45–75% [18–21]. Гомозиготный дефицит АТ III не совместим с жизнью, за исключением дефицита, связанного с дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ III. Больные с таким типом дефицита имеют высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов. При дефиците АТ III степень выраженности тромбоэмболического синдрома целиком зависит от величины снижения антикоагулянта в плазме [6]. Выделяют следующие тромбофилии:

- тяжелые формы с рецидивирующими спонтанными тромбоэмболиями и инфарктами органов, начинаю-

щимися с молодого (до 20–35 лет) возраста – при уровне АТ III <40%;

- пограничные формы с редкими спонтанными тромбозами, но закономерным развитием тромбоэмболии (в молодом и среднем возрасте) после травм, операций, больших физических напряжений, в родах и при стрессовых ситуациях (уровень АТ III 40–65%);
- потенциальные формы – спонтанные тромбозы отсутствуют, но они легко возникают после внутривенных манипуляций (больные не переносят проколов вен), при продолжительной неподвижности (гиподинамия, сидячая работа), при ожирении и всех перечисленных в предыдущем пункте провоцирующих факторах (уровень АТ находится в пределах 65–75%).

Дефицит АТ, по данным разных исследований, у пациентов с инсультами составляет от 5% (3/66) до 8% (5/60), но в других работах описаны единичные случаи среди 36 и 329 пациентов 15–45 лет с инсультами. В исследовании, где частота дефицита АТ составила 5%, у всех пациентов были инсульты в бассейне каротидных артерий [22].

Кофактор II гепарина отличается от АТ III размером молекулы, иммунологической реактивностью, специфичностью к тромбину и меньшим сродством к гепарину [23]. Данный серпин ингибирует тромбин свободный и связанный в тромбе, но не затрагивает другие протеазы коагуляции [24]. Имеются сведения, что кофактор гепарина II обеспечивает ингибирование 20–30% тромбина при свертывании крови [25]. Врожденная недостаточность кофактора II гепарина, проявляющаяся в снижении функциональной активности и уровня антигена в крови (47–66%), обнаружена у пациентов с церебральным и рецидивирующим венозным тромбозом [26, 27].

Протеин С (активируемый фактор свертывания XIV) – это еще один основной физиологический антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин [28]. Протеин С циркулирует в крови в неактивном состоянии и конвертируется в активную форму при взаимодействии с эндотелиальными рецепторами протеина С, тромбином и тромбомодулином [29, 30]. Активированный протеин С в присутствии протеина S, ионов кальция, фосфолипидов инактивирует факторы Va и VIIIa коагуляционного каскада и ингибирует образование тромбина и фактора Ха. Инактивируя факторы Va и VIIIa, активированный протеин С ограничивает образование тромбина, оказывая тем самым антитромботическое действие [29–32].

Первое описание в литературе о дефиците протеина С представлено в 1993 г. [33]. Дефицит протеина С может быть наследственным и приобретенным [34–37]. Дефицит протеина С наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген протеина С локализуется на хромосоме 2 в позиции q13-q14 [38].

Различают два типа дефицита протеина С: 1-й тип (истинный, количественный) встречается наиболее часто и характеризуется снижением уровня иммунологической и функциональной активности протеина С; 2-й тип (дисфункциональный) – нормальная иммунологическая и сниженная функциональная активность протеина С [39].

О дефиците протеина С можно говорить, если его уровень в крови составляет менее 65–70%, при этом проявление тромботических явлений начинается при снижении уровня протеина С до 40–50% [40, 41]. Распространенность дефицита протеина С в популяции составляет 1:300 [42] и встречается с частотой не более 0,5% в общей популяции [43, 44]. В европейской популяции частота дефицита протеина С составляет 0,2–0,4% [39]. Дефицит протеина С повышает риск тромбообразования в 5–8 раз [39].

По данным разных исследований, частота дефицита протеина С у пациентов с инсультами варьирует в широких пределах (табл. 1).

Таблица 1. Частота дефицита протеина С у пациентов с инсультами в зависимости от возраста

Автор, год	Средний возраст, лет	Частота дефицита протеина С, %
F.Taylor, 1992	26	39
H.Schafer, A. von Felten, 1989	46	36
D.Green и соавт., 1992	59	20

В этих случаях инсульты развивались в молодом возрасте по сравнению с больными, не имеющими дефицита протеина С [22].

Протеин S – витамин К-зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует процесс свертывания крови [45]. Протеин S функционирует как не-энзиматический кофактор активированного белка С, является сериновой протеазой, участвующей в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa [46–48].

Дефицит протеина S впервые был описан в 1984 г. [36, 37, 49] и связан с венозным тромбозом и артериальными заболеваниями [50–52]. Дефицит протеина S наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген протеина S (PS альфа или PROS 1) и псевдоген S (PS бета или PROS 2) локализованы на хромосоме 3 человека в позиции p11.1-q11.2 [53–55]. Различают следующие типы дефицита протеина S:

- тип 1 – снижены общее количество протеина и свободная фракция;
- тип 2 – нормальный уровень общего протеина S и сниженная функциональная активность;
- тип 3 – низкий уровень свободного протеина S и нормальный уровень общего протеина S плазмы.

Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,7% людей в общей популяции и 3% пациентов с венозными тромбозами. В семьях с наследственным дефицитом этого антикоагулянта частота тромбозов составляет 19–47% [56]. Как и при наличии дефицита протеина С, первый тромботический эпизод развивается в возрасте 10–50 лет.

Ишемический инсульт может развиваться на фоне дефицита белка S [57]. PSie и соавт. [58] одними из первых сообщили о наличии ассоциации наследственного дефицита белка S в качестве причины ишемического инсульта у молодых. M.Wiesel и соавт. [59] при наблюдении 105 пациентов с дефицитом белка S у 14 выявили артериальный тромбоз центральной нервной системы или миокарда, в то время как другие исследователи показали слабые связи между ними [60, 61]. Дефицит протеина S ассоциируется с церебральной артериальной ишемией более часто, чем дефицит протеина С. Однако данные об этом неоднозначны. В метаанализе данных, опубликованных в 2003 г., показано, что частота дефицита С составляет 13,8% (5/36), 19% (8/35), 23% (19/98) у пациентов моложе 45 лет и 6% (4/66) у пациентов моложе 60 лет с инсультами [22].

Протеин Z (PZ) – это К-зависимый белок, ингибирующий активность коагуляционного фактора X (фактор Ха) [62]. Протеин Z вначале был определен в коровьей плазме в 1977 г., а затем и в плазме человека в 1984 г. [62]. В отличие от человеческой формы, бычий белок Z содержит 36 аминокислот с расширением С-конца, что увеличивает связывание тромбина с фосфолипидами и способствует образованию тромба [63, 64]. Дефект бычьего протеина Z поэтому связан с повышенным риском кровотечения [65]. На поверхностях фосфолипидов человеческий белок Z формирует кальцийзависимый комплекс с активированным фактором свертывания X, который служит в качестве ко-

Таблица 2. Исследование протеина Z при ишемическом инсульте, по данным разных исследований					
Исследование	M. Vasse	M. Heeb	S. Lopaciuk	A. McQuillan	K. Kobelt
Популяция	Кавказцы	Испанцы	Кавказцы	Кавказцы	Кавказцы
Пациенты/контроль	169/88	85/86	99/100	79/186	125/192
Возраст, лет	33	58	38	66	40
Протеин Z, мг/мл					
Пациенты		1,98±0,92	1,56±0,62	1,14±0,18	
Контроль		2,40±0,97	1,64±0,68	1,16±0,09	

Таблица 3. Коагулопатии и артериальный инсульт [22]	
Коагулопатия	Ассоциация с артериальным инсультом
Дефицит протеина C	Слабая
Дефицит протеина S	Умеренная
Дефицит AT III	Редкая
Мутация фактора V Лейдена	Умеренная
Мутация гена протромбина	Умеренная
Гипергомоцистеинемия	Умеренная
Дисфибриногенемия	Редкая
Дефицит плазминогена	Редкая
Серповидно-клеточная анемия	Распространенная
Антифосфолипидный синдром	Распространенная

фактора для повышения действия протеин Z-зависимых ингибиторов протеазы (ZPI) в 1 тыс. раз [66]. Конечным результатом являлись ингибирование активированного фактора X и пресечение тромбообразования, поэтому дефицит человеческого протеина Z будет протромботическим [67–69]. Человеческая форма протеина Z, как полагают, подавляет образование тромбов. Ген PZ локализован в хромосоме 13q34 [70]. Сравнение уровня протеина Z сыворотки крови у пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 7 дней после острого эпизода и последующих 3–6 мес показало увеличение его уровня во время острой фазы [69].

В последних клинических исследованиях получены противоречивые результаты о связи между уровнем протеина Z в плазме и риском развития ишемического инсульта (табл. 2). M. Vasse и соавт. [71] и M. Heeb и соавт. [72] сообщили, что низкие уровни протеина Z связаны с повышенным риском развития ишемического инсульта. Напротив, K. Kobelt и соавт. показали, что высокие, а не низкие уровни протеина Z ассоциируются с повышенным риском развития ишемического инсульта [13]. S. Lopaciuk и соавт. [73] и A. McQuillan и соавт. не обнаружили корреляции между уровнем протеина Z и ишемическим инсультом [69].

В исследовании «случай–контроль» с участием 200 больных с ишемией головного мозга в возрасте моложе 50 лет и 199 лиц без сосудистых заболеваний (контрольная группа), проживающих в одном и том же регионе на юге Германии, изучали возможную взаимосвязь между двумя распространенными мононуклеотидными мутациями гена PZ и риском развития нарушения мозгового кровообращения. В основной группе частота представленности аллеля A в интроне F (полиморфизм G79A) была значительно ниже, чем в контрольной (15,7 и 24,4% соответственно; отношение шансов 0,58 при 95% доверительном интервале 0,39–0,86; $p=0,007$; проводилась стандартизация с учетом возраста, пола и известных факторов риска). Полиморфизм A-13G промоторной области проявлялся аллелем C у больных менее часто (4,2 и 7,0% соответственно; скорректированное отношение шансов 0,56 при 95% доверительном интервале 0,28–1,13; $p=0,105$). У 42 участников контрольной группы наличие полиморфного варианта A в интроне F было связано с низким уровнем PZ-антигена в плазме ($p=0,0032$; коэффициент корреляции Спирмена $r_s=-0,48$). Наличие аллеля A в интроне F гена PZ можно рассматривать в качестве защитного генетически об-

условленного фактора, при наличии которого ниже риск развития ишемии головного мозга у молодых лиц. При развитии инсульта в молодом возрасте высокое содержание PZ в плазме может свидетельствовать о наличии тромбофилии [74].

Тромбомодулин – одноцепочечный мембранный гликопротеид 1-го типа с молекулярной массой 68 кДа, который экспрессируется эндотелием [75]. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза [76]. В стехиометрическом комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора, ускоряя примерно в 20 тыс. раз катализируемую тромбином активацию профермента, протеина C, в соответствующий сериновый протеолитический фермент. Связанный с тромбомодулином тромбин в результате изменения конформации активного центра приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его AT III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты.

Суммарная частота встречаемости протеина C, S и AT III при ишемических инсультах достигает 23% в разных исследованиях [77]. M. Moster отметил различную степень связи между тем или иным дефектом естественных антикоагулянтов и развитием артериального инсульта (табл. 3).

E. Carod-Artal и соавт. провели сравнительный анализ различных тромбофилических состояний у 130 молодых и 200 пожилых пациентов с инсультами, в том числе физиологических антикоагулянтов [78]. Частота дефицита протеина S – 11,5 и 5,5%, дефицита протеина C – 0,75 и 1% и дефицита AT III – 0 и 0% соответственно (табл. 4).

Тромбофилические состояния выявляются достаточно часто и в детской популяции с артериальными инсультами (табл. 5) [79].

Риск развития тромбозов, связанный с генетической предрасположенностью, значительно возрастает как при сочетании с другими генетическими дефектами, так и при ситуациях, сопровождающихся развитием гиперкоагуляции. Особенно высокий риск тромбоза наблюдается при сочетании генетически детерминированного дефицита протеина C и протеина S с фактором V Лейдена на фоне беременности, в послеродовом периоде, длительной иммобилизации, больших хирургических вмешательств и обширных травмах [80]. В одном из исследований [81] показано, что среди 113 больных с клиническими проявлениями дефицита протеина C распространенность лейденской

Таблица 4. Частота различных тромбофилических состояний у молодых и пожилых пациентов с инсультами

Признак	Молодые (n=130)		Пожилые (n=200)		p
	абс.	%	абс.	%	
Дефицит протеина S	15	11,5	11	5,5	0,001
Дефицит протеина C	1	0,8	2	1	
Дефицит AT III	0	0	1	0,5	

Таблица 5. Изменения в протромботическом тесте у 46 детей с артериальным ишемическим инсультом

Протромботический тест	Число протестированных пациентов	Пациенты с измененным тестом	
		абс.	%
Протеин C	35	6	7,1
Протеин S	40	9	22,5
AT	37	2	5,4

мутации фактора V составила 14%. В другое исследование [82] были включены 7 семей с сочетанием дефицита протеина S и лейденской мутации фактора V. При таком сочетании тромбоз наблюдался в 72% случаев, тогда как при изолированном дефиците протеина S его частота составляла 19%, как и при изолированной мутации фактора V (19%).

Базируясь на изложенных данных разных исследований, необходимо проводить скрининг протромботических дефицитов. Об их наличии следует думать в следующих ситуациях [83, 84]:

- Имеются данные о «тромботической» наследственности. Наличие тромбозов у ближайших родственников.
- Возникновение тромбозов без видимых причин.
- Возникновение тромбозов в ситуациях, обычно легко переносимых людьми: длительных поездках, приеме противозачаточных средств, беременности.
- Возникновение тромбозов в молодом возрасте.
- Сочетание артериальных и венозных тромбозов.
- Тромбозы необычной локализации (вены мозга, мезентериальные вены).
- Тромбозы поверхностных вен.
- Образование некрозов кожи, вызванных приемом ку-маринов.

Литература/References

1. Franchini M, Veneri D. Inherited thrombophilia: an update. Clin Lab 2005; 51: 357–65.
2. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. Ann Intern Med 1993; 119: 819–7.
3. Schafer AI. The hypercoagulable states. Ann Intern Med 1985; 102: 814–28.
4. Jordan FLJ, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. Acta Med Scand 1956; 156: 267–75.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965; 13: 516–30.
6. Egeberg O. Proceedings: Inherited antithrombin III deficiency and thromboembolism. Thromb Diath Haemorrh 1975; 34: 366.
7. Manucci PM. The molecular basis of inherited thrombophilia. Vox Sang 2000; 78: 39–5.
8. Сушкевич Г.Н. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. Лаб. мед. 2009; 10: 11–22. / Sushkevich G.N. Trombogeneriruiushchie sistemy pri trombofiliiakh razlichnogo geneza. Lab. med. 2009; 10: 11–22. [in Russian]
9. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. РМЖ. 1998; 6 (3): 181–5. / Patrushev L.I. Trombofilicheskie sostoiianiia i sovremennyye metody ikh diagnostiki. RMZh. 1998; 6 (3): 181–5. [in Russian]
10. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. и др. Сочетанные генетические и приобретенные формы тромбофилий. 4-я Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2009; с. 84–5. / Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Gemdzhi-an E.G. i dr. Sochetannyye geneticheskie i priobretennyye formy trombofilii. 4-ya Vseros. konf. «Klinicheskaya gemostaziologiya v serdечно-sosudistoi khirurgii» (s mezhdunarodnym uchastiem). M.: NTSSKh im. A.N.Bakuleva, 2009; s. 84–5. [in Russian]
11. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. Stroke 1994; 25 (2): 287–90.
12. Bock S, Harris J, Balazs I, Trent J. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25. Cytogenet Cell Genet 1985; 39: 67–9.
13. Kobelt K, Biasiutti FD, Mattle HP et al. Protein Z in ischaemic stroke. Br J Haematol 2001; 114: 169–73.
14. Spek CA, Reitsma PH. Genetic risk factors for venous thrombosis. Mol Genet Metab 2000; 71: 51–61.
15. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M et al. Antithrombin III mutation database: first update. For the Thrombin and its Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1993; 70 (2): 361–9.
16. Lane D, Bayston T, Olds R et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1997; 77: 197–211.
17. Лагутина Н.Я., Федулова Г.А. Антиромбин III. Обзор. Пробл. гематологии. 1982; 3: 42–50. / Lagutina N.Ia., Fedulova G.A. Antitrombin III. Obzor. Probl. gematologii. 1982; 3: 42–50. [in Russian]
18. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. Clin Haematol 1981; 10 (2): 369–90.
19. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood 1998; 92 (7): 2353–8.
20. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Thromb Haemost 1999; 81 (2): 198–202.
21. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. Br J Haematol 1994; 87 (1): 106–12.
22. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. J Neuro-Ophthalmol 2003; 23 (1): 63–71.
23. Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. J Biol Chem 1982; 257 (5): 2162–9.
24. Tollefsen DM. Heparin cofactor II modulates the response to vascular injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 454–60.
25. Tollefsen DM. Heparin cofactor II deficiency. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1394–400.
26. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. Blood 1984; 64 (6): 1297–300.
27. Tran TH, Duckert F. Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT). Thromb Res. 1985; 40 (4): 571–6.
28. Huntington JA, Kjellberg M, Stenflo J. Crystal structure of protein C inhibitor provides insights into hormone binding and heparin activation. Structure 2003; 11: 205–15.
29. Dhainaut J-F, Yan B, Cariou A, Mira J-P. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. Crit Care Med 2002; 30: 318–24.
30. Esmon C. The protein C pathway. Crit Care Med 2000; 28: 44–8.
31. Pike RN, Buckle AM, le Bonniec BF, Church FC. Control of the coagulation system by serpins. Getting by with a little help from glycosaminoglycans. FEBS J 2005; 272: 4842–51.

32. Aznar J, Espana F, Estelles A, Royo M. Heparin stimulation of the inhibition of activated protein C and other enzymes by human protein C inhibitor – influence of the molecular weight of heparin and ionic strength. *Thromb Haemost* 1996; 76: 983–8.
33. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (3): 1004–8.
34. Bertina RM, Broekmans AW, van der Linden IK, Mertens K. Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1982; 48 (1): 1–5.
35. Bertina RM, Broekmans AW, Krommenhoek-van Es C, van Wijngaarden A. The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1984; 51 (1): 1–5.
36. Comp PC, Nixon RR, Esmont CT. Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, using thrombin-thrombomodulin complex. *Blood* 1984; 63 (1): 15–21.
37. Comp PC, Esmont CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein C. *N Engl J Med* 1984; 311 (24): 1525–28.
38. Patraccini P, Aiello V, Palazzi P et al. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-q14. *Hum Genet* 1989; 81 (2): 191–2.
39. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095–108.
40. Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370–73.
41. Pabinger J, Kurie PA, Heisteringer M et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1994; 71: 441–5.
42. Miletich JP, Sherman L, Broze GJJ. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991–6.
43. Griffin JH. Clinical studies of protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10 (2): 162–6.
44. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 87–93.
45. Meijer-Huizinga F, Mertens K, van Mourik JA. Isolation and characterization of single-chain protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72 (3): 408–14.
46. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* 1980; 255 (12): 5521–4.
47. Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem* 1981; 256 (21): 11128–31.
48. Walker FJ, Chavin SI, Fay PJ. Inactivation of factor VIII by activated protein C and protein S. *Arch Biochem Biophys* 1987; 252 (1): 322–8.
49. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64 (6): 1297–300.
50. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990; 64 (2): 206–10.
51. Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J et al. Hereditary protein S deficiency and venous thromboembolism. A study in three Dutch families. *Thromb Haemost* 1985; 53 (2): 273–7.
52. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 2000; 95 (6): 1935–41.
53. Long GL, Marshall A, Gardner JC, Naylor SL. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively. *Somat Cell Mol Genet* 1988; 14 (1): 93–8.
54. Watkins PC, Eddy R, Beck AK et al. DNA sequence and regional assignment of the human follicle-stimulating hormone beta-subunit gene to the short arm of human chromosome 11. *DNA* 1987; 6 (3): 205–12.
55. Watkins PC, Eddy R, Fukushima Y et al. The gene for protein S maps near the centromere of human chromosome 3. *Blood* 1988; 71 (1): 238–41.
56. Engesser L, Broekmans AW, Briet E et al. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987; 106 (5): 677–82.
57. Girolami A, Simioni P, Lazzaro AR, Cordiano I. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. *Thromb Haemost* 1989; 61 (1): 144–7.
58. Sie P, Boneu B, Bierme R et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1989; 62 (3): 1040.
59. Wiesel ML, Borg JY, Grunebaum L et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med* 1991; 20 (22): 1023–7.
60. Douay X, Lucas C, Caron C et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; 98 (2): 124–7.
61. Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1993; 24 (2): 224–7.
62. Broze GJ, Miletich JP. Human protein Z. *J Clin Invest* 1984; 73: 933–38.
63. Hogg PJ, Stenflo J. Interaction of vitamin K-dependent protein Z with thrombin. *J Biol Chem* 1990; 266: 1053–58.
64. Hogg PJ, Stenflo J. Interaction of human protein Z with thrombin: evaluation of the species difference in the interaction between bovine and human protein Z and thrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178: 801–7.
65. Kempkes-Matthes B, Walmrath D, Matthes KJ. Protein Z deficiency: a new cause of bleeding tendency. *Thromb Res* 1995; 79: 49–55.
66. Broze GJJr. Protein Z dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8–13.
67. Kempkes-Matthes B, Souiri M, Ichinose A, Matthes KJ. First cases of homozygous combined protein Z- and factor V Leiden-mutation in humans. *Blood* 2000; 96: 74b. Abstract.
68. Kempkes-Matthes B, Nees M, Kuhnel G et al. Protein Z influences prothrombotic phenotype of factor V Leiden in humans. *Thromb Res* 2002; 106: 183–85.
69. McQuillan AM, Eikelboom JW, Hankey GJ et al. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2415–19.
70. Fujimaki K, Yamazaki T, Taniwaki M, Ichinose A. The gene for human protein Z is localized to chromosome 13 at band q34 and is coded by eight regular exons and one alternative exon. *Biochemistry* 1998; 37: 6838–46.
71. Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 357: 933–34.
72. Heeb MJ, Paganini-Hill A, Griffin JH, Fischer M. Low protein Z levels and risk of ischaemic stroke: differences by diabetic status and gender. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 139–44.
73. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwieciniski H et al. Protein Z in young survivors of ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2002; 88: 536.
74. Личи К, Кропп С, Донг-Си Т и др. Уровень протеина Z в плазме и риск развития ишемии головного мозга у молодых лиц зависят от варианта полиморфизма гена, кодирующего этот белок. *Stroke. Российское издание*. 2004; 5: 64–70. / Lichi K, Kropp S, Dong-Si T i dr. Uroveň proteina Z v plazme i risk razvitiia ishemii golovnogogo mozga u molodykh lits zavisiat ot varianta polimorfizma gena, kodiruiushchego etot belok. *Stroke. Rossiiskoe izdanie*. 2004; 5: 64–70. [in Russian]
75. Bird P. Thrombomodulin. *Haematol Rev* 1996; 9: 251–74.
76. Кудряшева О.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*. 2000; 40 (8): 65–70. / Kudrishaeva O.V., Zateishchikov D.A., Sidorenko B.A. Endotelial'nyi gemostaz: sistema trombomodulina i ee rol' v razvitiia ateroskleroza i ego oslozhnenii. *Kardiologiya*. 2000; 40 (8): 65–70. [in Russian]
77. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067–78.
78. Carod-Artal FJ, Nunes SV, Portugal D et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke* 2005; 36 (9): 2012–4.
79. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62 (3A): 618–25.
80. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210–13.
81. Gandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the ARG 506 GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C-deficient patients. The French Network on the behalf of INSERM. *Blood* 1995; 86: 219–24.
82. Zoller B, Bernsdorfer A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518–23.
83. Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001; 1 (1): 81–8.
84. Varnai K, Gutler F, Szekely E. Hemorheological parameters in patients with thrombophilia. *Biorheology* 1999; 1–2: 148.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru

Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема

В.В.Гудкова[✉], Л.В.Стаховская, К.С.Мешкова, Т.В.Шанина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье показаны сложные взаимодействия патологических процессов, развивающихся при инсульте у пациентов с сахарным диабетом, отражены особенности течения инсульта и восстановления нарушенных функций у этих больных. Рассмотрены тактические нюансы при назначении базовой терапии инсульта у лиц, страдающих сахарным диабетом.

Ключевые слова: инсульт, сахарный диабет, патофизиологические механизмы, особенности течения и восстановления, коррекция базовой терапии.

[✉]gudkova.valentina@gmail.com

Для цитирования: Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шанина Т.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 27–31.

Stroke patients with diabetes as a multidisciplinary problem

V.V.Gudkova[✉], L.V.Stakhovskaya, K.S.Meshkova, T.V.Shanina

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The paper shows the complex interactions of pathological processes developing in stroke in patients with diabetes are reflected peculiarities of stroke and recovery of disturbed functions in these patients.

We consider the tactical nuances of the appointment of basic therapy of stroke in people with diabetes.

Key words: stroke, diabetes, pathophysiological mechanisms, the course and restoring, correcting basic therapy.

[✉]gudkova.valentina@gmail.com

For citation: Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V., Meshkova K.S., Shanina T.V. Stroke patients with diabetes as a multidisciplinary problem. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 27–31.

Факторы риска инсульта

Инсульт – это всегда осложнение одного, чаще нескольких заболеваний, объединенных понятием «факторы риска». По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время рассматривается более 300 факторов риска инсульта (ФРИ). ФРИ могут быть непосредственной причиной развития инсульта, опосредованно включаться в патогенетические механизмы или представлять собой ассоциированные, сопутствующие инсульту заболевания.

Одним из ведущих ФРИ является сахарный диабет (СД), который в свою очередь ассоциирован с множеством патологических процессов, традиционно рассматривающихся в качестве ФРИ. К этим факторам относятся: артериальная гипертензия, атеросклероз (АС), мерцательная аритмия, гипертензия левого желудочка сердца, сердечная недостаточность, ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция сосудов [1–3].

По оценкам Всемирной диабетической федерации (IDF) в 2014 г. на планете проживали 387 млн людей, имеющих СД, у 46,3% это заболевание протекало субклинически и не было диагностировано [4]. По данным того же источника, от осложнений, связанных с СД, каждые 7 с умирает один человек [4]. Среди выявленных случаев СД у взрослого населения в 85–90% это СД типа 2. Российская Федерация на протяжении нескольких лет занимает 5-е место по численности больных СД. По данным Государственного регистра, в 2014 г. в России зарегистрированы 4,1 млн больных СД (3,7 млн из них с СД типа 2). Эпидемиологические исследования Эндокринологического научного центра показали в 3–4 раза более высокую распространенность СД, что составляет около 7% населения [5].

Европейское общество кардиологов (ESC) с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) отмечают, что СД и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) развиваются параллельно, большая доля летальных исходов у больных СД обусловлена сердечно-сосудистой патологией, поэтому решать проблемы этих больных необходимо совместными усилиями [6].

Среди больных СД типа 2 инсульт встречается в 3–7 раз чаще, чем в общей популяции [1, 6, 7]. Взаимозависимость

между этими состояниями настолько очевидна, что в обновленных рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта – АНА/ААА (2014 г.) по профилактике повторного инсульта отмечено, что все пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, должны пройти обследование на СД [8].

СД типа 2 больше распространен в старших возрастных группах и, соответственно, дополнительно связан с патологическими возрастными процессами, такими как остеопороз [9, 10], болезнь Альцгеймера [11], болезнь Паркинсона и другими дегенеративными процессами головного мозга, сопровождающимися когнитивными нарушениями (КН). Таким образом, создается целый ряд мультидисциплинарных проблем, требующих системного подхода к ведению больных с инсультом, развившимся на фоне СД.

Механизмы формирования сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом

Сосудистые осложнения СД подразделяются на микро- и макрососудистые. Чаще встречаются микрососудистые осложнения СД – диабетическая ретинопатия, нефро- и невропатии. Указанные осложнения выявляются с большой частотой и нередко являются первыми клиническими симптомами СД. Для объяснения избирательности микрососудистых осложнений M.Brownlee (2005 г.) [12] предложил гипотезу, согласно которой в условиях гипергликемии большинство клеток организма способно препятствовать чрезмерному потоку глюкозы через мембраны внутри клетки. Подобной способности лишены эндотелиальные клетки сетчатки глаза, мезангиальные клетки почечных клубочков и клетки эндоневральных сосудов периферических нервов, пропускающие избыток глюкозы внутрь клеток. При высокой внутриклеточной концентрации глюкозы запускаются альтернативные пути ее метаболизма, что приводит к избыточному образованию токсичных промежуточных и конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода, истощению функции эндогенной антиоксидантной системы, развитию воспалитель-

ных реакций, эндотелиальной дисфункцией, нарушению кровотока в капиллярах, оксидативному стрессу, изменению структуры белковых рецепторов [12]. Вопрос о том, каким образом гипергликемия, как главный признак СД, оказывает токсическое влияние на головной мозг, остается открытым.

Макрососудистые осложнения СД – облитерирующие заболевания периферических артерий, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), появляются спустя 8–10 лет и более и значительно меньше зависят от гипергликемии, чем микрососудистые осложнения. В крупном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 9,5% увеличивает риск микрососудистых осложнений в 10 раз, а макрососудистых – в 2 раза. В то же время основными причинами смерти у 75–80% больных СД рассматриваются такие его осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт [5, 6, 12].

По современным представлениям в основе диабетических макроангиопатий лежит АС сосудов [5], ускоренному развитию которого и повышению риска ССЗ способствует резистентность к инсулину [13]. X.Du и соавт. (2006 г.) [12] показали, что нарушение передачи сигналов инсулина – инсулиновая резистентность (ИР), приводит к возрастанию потока свободных жирных кислот из адипоцитов, преимущественно при висцеральном (абдоминальном) ожирении, в эндотелиальные клетки артерий. В митохондриях эндотелиальных клеток происходит окисление этих свободных жирных кислот с повышенной продукцией активных форм кислорода, с последующей окислительной инактивацией двух основных антиатерогенных ферментов (простациклин-синтазы и эндотелиальной синтазы оксида азота). У больных СД уровни отмеченных антиатерогенных ферментов снижены [6].

При СД наблюдаются изменение функции тромбоцитов (гиперактивность с увеличением склонности к адгезии и агрегации, повышение выработки тромбоксана, снижение чувствительности к простациклину, уменьшение продолжительности жизни), а также дисфункция отдельных звеньев системы гемостаза (повышение уровня фибриногена, увеличение активности VII и VIII факторов свертывания крови, снижение уровня антитромбина III, протеинов С и S, тромбомодулина и др.) [6, 14]. Изменения параметров системы гемостаза зависят от степени ИР и гипергликемии [14].

В настоящее время ведущий механизм формирования ЦВБ у больных СД может быть представлен следующим образом. Прогрессирование АС магистральных артерий головы, облигатно сопровождающегося хроническим иммунным воспалением, и склонность к тромбогенезу приводят к развитию атеротромбоза с рыхлой покрышкой бляшки, способной прорываться и вызывать артерио-артериальные эмболии интракраниальных сосудов.

Тем не менее признается недостаточность изучения механизмов, приводящих к ЦВБ у данной группы больных. Большое внимание последнее время уделяется такому осложнению СД, как кардиоваскулярная вегетативная невропатия (КВН), встречающаяся почти у 40% больных СД [13, 15]. Некоторые исследователи рассматривают КВН в качестве основного фактора риска развития инсульта [16]. Я.А.Саенко и др. [15], выявившие снижение скорости кровотока по средней мозговой артерии у всех обследованных ими больных СД, предполагают, что нарушение цереброваскулярной реактивности может быть одним из патогенетических факторов развития ЦВБ как острых, так и хронических ее форм у пациентов с СД, причем независимо от наличия или отсутствия КВН. В.А.Сергиенко [13] отмечает признаки повышения жесткости артерий у больных СД типа 2 без верифициро-

ванных ССЗ и КВН с последующим нарастанием ригидности артерий при присоединении КВН. Автор объясняет это повышением тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической, усилением чувствительности гладкомышечных клеток стенки сосудов к воздействию прессорных агентов в условиях ИР и компенсаторной гиперинсулинемии [13].

Особенности течения инсульта

Несмотря на частую ассоциацию СД и артериальной гипертензии, у пациентов с СД редко бывает геморрагический инсульт, более чем в 90% он развивается по ишемическому атеротромботическому типу [2, 17]. К особенностям течения инсульта у больных СД можно отнести развитие очаговой неврологической симптоматики в сочетании с расстройствами сознания на фоне высокого артериального давления (АД), нарушения углеводного обмена, признаков дыхательной недостаточности, пневмонии, кардиальной патологии, как самостоятельной, так и в рамках цереброкardiaльного синдрома. У данного контингента больных, как правило, отмечаются обширные инфаркты мозга, нередко с геморрагической трансформацией. Даже если изначально очаги поражения были небольшими, достаточно быстро они достигают значительных размеров по сравнению с пациентами без СД.

КВН, нередко имеющаяся у больных СД, приводит, независимо от очагового церебрального поражения, к нарушению контроля АД, дыхания, сердечного ритма и даже к внезапной смерти [18].

Инсульт у пациентов с СД отличается более тяжелым течением, что обусловлено системным поражением и полиорганной дисфункцией, свойственных фоновому дисметаболическому процессу – диабету. В исследовании М.Ю.Максимовой и др. [19] была выявлена гиперпродукция молекул клеточной адгезии у пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне СД, отражая значительные изменения гемостаза иммунных процессов при сочетании этих двух заболеваний. Риск смерти от инсульта у пациентов с СД типа 2 в 2,8–4 раза выше по сравнению с пациентами без СД [2, 17, 20, 21], достигая, по данным С.П.Маркина [22], 40,3–59,3%.

Контроль углеводного обмена в остром периоде инсульта

Выявление как гипер-, так и гипогликемии в остром периоде инсульта рассматривается как маркер тяжести процесса, плохого прогноза течения и исхода заболевания [2, 18, 21, 23]. В то же время причины гипергликемии могут быть разными. Остро возникшая гипергликемия нередко является отражением стрессовой реакции, обусловленной высвобождением кортизола и норадреналина, а также относительной недостаточности инсулина, в связи с интенсивным липолизом. Спровоцированная стрессом гипергликемия может указывать либо на возможность развития параллельно с инсультом и СД, либо на уже имевший место латентный СД. О наличии последнего можно судить по повышенному уровню $HbA_{1c} > 7,5\%$. Нормальный показатель HbA_{1c} ($< 6,0–6,5\%$) свидетельствует о недавней гипергликемии ($< 90–120$ дней) [18, 21, 24].

У большинства пациентов, страдающих СД, в период формирования инсульта имеет место декомпенсация этого эндокринного заболевания. В качестве коррекции гипергликемии рекомендуется внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью дозатора. Доза и скорость введения определяются уровнем гликемии [18]. Единой точки зрения на целевой уровень концентрации глюкозы у данной категории пациентов до настоящего времени нет. В руководстве по лечению инсульта 2014 г. [18] рекомендуемый целевой уровень составляет 7,8–10,1 ммоль/л.

У больных с умеренной гипергликемией (не превышающей 10 ммоль/л) рутинное использование инсулина не показано. Общепринятой практикой считаются отказ от использования раствора глюкозы в течение первых 24 ч после инсульта и внутривенное применение физиологического раствора. Обычно этого бывает достаточно для купирования стрессогенной гипергликемии [23].

Нейроны головного мозга очень чувствительны к гипогликемическому состоянию (уровень глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л). Гипогликемия может развиваться в острейшем периоде инсульта у больных СД вследствие снижения потребления пищи или глотания на фоне получения гипогликемической терапии в прежней дозировке. У пациентов, длительно страдающих СД, лабораторная нормогликемия может оказывать гипогликемический эффект, приводящий к нарастанию неврологического дефицита. Гипогликемию необходимо купировать внутривенным введением 10–20 мл 10–20% раствора глюкозы [18].

Особенности восстановления функций после инсульта

Восстановление функций у больных, перенесших инсульт на фоне СД, протекает медленно и в большинстве случаев оказывается незавершенным. Это обусловлено не только тяжестью церебрального процесса, но и многочисленными сопутствующими заболеваниями и осложнениями СД. Отмеченные особенности, а также низкая толерантность к физическим нагрузкам, возможно вследствие наличия КВН, являются препятствием для проведения расширенных реабилитационных мероприятий у больных СД.

Адекватному восстановлению ходьбы у этой группы больных, кроме общих постинсультных проблем, препятствует диабетическая полинейропатия, сопровождающаяся расстройствами глубокой чувствительности, трофики, болевым синдромом, а также нарушением равновесия и падением [25, 26]. Полинейропатия усугубляет другие известные причины падения у лиц, перенесших инсульт. Ведущие из этих причин: страх потери контроля над устойчивостью и падением, патологические позы, нарушение функции специальных анализаторов, когнитивные расстройства, ортостатическая гипотензия и головокружение. Постуральные нарушения (неспособность сохранять устойчивость в определенной позе) встречаются в той или иной степени у всех пациентов с ЦВБ. Степень выраженности их зависит от глубины КН, достигая максимума у пациентов с деменцией.

Частыми осложнениями инсульта у пациентов с СД типа 2 являются КН [2, 17, 20, 22]. В систематическом обзоре 2006 г. было показано, что у больных СД вероятность развития сосудистой деменции повышается в 2–2,6 раза, а риск развития болезни Альцгеймера – в 1,5 раза [27]. Позднее указанная взаимосвязь была подтверждена наличием белка, принадлежащего к молекулам сигнальных путей инсулина в мозге, который одинаковым образом изменяется при СД типа 2 и при болезни Альцгеймера [28]. В связи с этим в настоящее время все чаще высказываются мнения о том, что болезнь Альцгеймера – это СД типа 3.

В исследовании ASPS 2006 г. было показано, что повышенный уровень HbA_{1c} представляет собой фактор риска развития церебральной атрофии, а риск развития деменции при СД увеличивается почти в 2 раза [29].

Дополнительный вклад в проблемы восстановления привносит остеопороз, обусловленный как постинсультными и возрастными изменениями, так и наличием СД. СД является одной из самых распространенных причин вторичного остеопороза [10]. У больных СД типа 2 установлена зависимость между выраженной дисфункцией эндотелия и снижением минеральной плотности костной ткани [30]. Длительная обездвиженность сопровождается

потерей костной массы, особенно на стороне пареза (гемистеопороз). Риск переломов при падении резко возрастает при сочетании данного комплекса проблем. Но избегание двигательной активности и ходьбы создаст еще большие проблемы.

Особенности лечения

Наряду с базовой терапией инсульта, направленной на поддержание витальных функций и гемостаза, у больных СД обязательно осуществляется нормализация уровня гликемии. Выбор сахароснижающего препарата и подбор оптимальной дозы являются приоритетом эндокринолога. При ведении пациентов следует учитывать, что некоторые из применяемых для лечения и профилактики инсульта лекарственных средств влияют на углеводный обмен. К ним относятся гепарин, ацетилсалициловая кислота (АСК), тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы и др. [18]. При их назначении необходим более жесткий контроль гликемии и, если нужно, внесение коррекции в сахароснижающую терапию. Вопрос о проведении тромболитической терапии в первые 3 ч после развития ишемического инсульта у больных СД остается открытым, так как у этих пациентов имеется высокий риск геморрагической трансформации инфаркта мозга, в том числе и после тромболиза [18].

После ликвидации острого периода инсульта основное лечение ориентировано на вторичную профилактику инсульта, ведущими направлениями которой являются антитромботическая, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия. При наличии диабетической нефропатии не все лекарственные средства безопасны. Наиболее безопасными антитромботическими средствами для данной категории пациентов являются препараты АСК и нефракционированный гепарин [14]. Для вторичной профилактики инсульта в качестве антиагрегантной терапии у больных СД типа 2 рекомендуется АСК 75–150 мг/сут (альтернатива – клопидогрел 75 мг/сут). При кардиоэмболическом инсульте в качестве антикоагулянтной терапии рекомендуется варфарин, но с более частым контролем международного нормализованного отношения (несколько раз в неделю), для удерживания этого показателя на уровне 2,0–3,0. При I–III стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН) варфарин не противопоказан, при IV и V стадиях ХПН его применяют с осторожностью. При наличии ХПН новые оральные антикоагулянты не показаны [5, 14].

В антигипертензивной терапии предпочтение отдается двум группам препаратов: ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина II, оказывающим органопротективный, в том числе и ренопротективный эффект. После минования острого периода инсульта у пациентов с СД в настоящее время определен следующий целевой уровень АД: систолическое АД >120 и ≤ 140 мм рт. ст., диастолическое АД >70 и ≤ 85 мм рт. ст. [5].

В рекомендациях по лечению ишемического инсульта для пациентов с сопутствующим СД указывается на необходимость приема статинов [5, 23]. Вероятно, это обусловлено способностью статинов не только корректировать липидный спектр, но и стабилизировать АС-бляшки, которые при СД нередко бывают гетерогенными с рыхлой покрышкой, склонные к артерио-артериальным эмболиям.

Для контроля над диабетической нейропатией рекомендуется прием препаратов тиоктовой (α -липоевой) кислоты, тиамина, актовегина. Все эти лекарственные препараты не противопоказаны при острых и хронических ЦВЗ.

Таким образом, развитие мозгового инсульта как одного из наиболее тяжелых осложнений СД, формирующегося на фоне многочисленных системных повреждений, свойственных диабету, диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. При лечении та-

ких больных требуется большая гибкость в выборе как базовой, так и симптоматической терапии.

Литература/References

1. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. Сахарный диабет. 2010; 3: 111–6. / Demidova T.Yu. Sosudistye oslozhneniya sakharnogo diabeta 2 tipa za gran'yu glikemicheskogo kontrolya. Sakharnyi diabet. 2010; 3: 111–6. [in Russian]
2. Горбачова Ф.Е., Телышева Ю.Б. Церебральный инсульт у больных сахарным диабетом 2-го типа. Неврол. журн. 2008; 1: 19–23. / Gorbachova F.E., Telysheva Yu.B. Tserebral'nyi insult u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Nevrol. zhurn. 2008; 1: 19–23. [in Russian]
3. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI. Сахарный диабет. 2011; 1: 53–60. / Aleksandrov A.A., Iadrikhinskaia M.N., Kukharenko S.S. Mertsatel'naia aritmiia: novyi lik sakharnogo diabeta v XXI. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 53–60. [in Russian]
4. IDF Diabetes Atlas 6th ed, revision, 2014; <http://www.idf.org/diabetesatlas>
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. Вып. 7. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ Эндокринологический научный центр. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. Doi: 10.14341/DM20151S1-112 Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, 7th Edition, 2015. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. Vyp. 7. M.: Ministerstvo zdравookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Rossiiskaa assotsiatsiia endokrinologov, FGBU Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (1S): 1–112. Doi: 10.14341/DM20151S1-112 Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, 7th Edition, 2015. [in Russian]
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). Рос. кардиол. журн. 2014; 3 (107): 7–61. / ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Russ J Cardiol 2014; 3 (107): 7–61. Оригинальная публикация: European Heart Journal (2013) 34, 3035–3087, doi:10.1093/eurheartj/eh108, Online publish-ahead-of-print 30 August 2013. [in Russian]
7. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В. и др. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2013; 1: 63–70. / Kakorin S.V., Tuliakova E.V., Voronkova K.V. i dr. Ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniia u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet 2013; 1: 63–70. [in Russian]
8. Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой: руководство АНА/ASA 2014 г. Medicine Review 2014; 4–5 (32–33). Кардиология; 4–13. Источник: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. published online May 1, 2014; Doi: 10.1161/STR.0000000000000024 / Rekomendatsii po profilaktike insul'ta u pacientov s insul'tom i tranzitornoj ishemicheskoi atakoi: rukovodstvo AHA/ASA 2014 g. Medicine Review 2014; 4–5 (32–33). Kardiologiya; 4–13. Istochnik: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. published online May 1, 2014; Doi: 10.1161/STR.0000000000000024 / [in Russian]
9. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Фарматека. 2013. Спец. вып. Остеопороз; с. 8–13. / Karpova N.Yu., Rashid M.A., Shostak N.A., Kazakova T.V. Serdechno-sosudistye zabolevaniia i osteoporoz. Farmateka. 2013. Spets. vyp. Osteoporoz; s. 8–13. [in Russian]
10. Акимова Д.В. Факторы риска развития остеопороза. Фарматека. 2014; 7: 19–24. / Akimova D.V. Faktory riska razvitiia osteoporoz. Farmateka. 2014; 7: 19–24. [in Russian]
11. Левин О.С., Трусова Н.А. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Вып. 2. Неврология и психиатрия пожилого возраста. 2013; 113 (7): 3–12. / Levin O.S., Trusova N.A. Sosudistye faktory riska bolezni Al'tsgeimera. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Vyp. 2. Nevrologiya i psikiatriia pozhilogo vozrasta. 2013; 113 (7): 3–12. [in Russian]

12. Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения. Международная рабочая встреча экспертов. Сентябрь 2008 г. Рим. Италия. Ред.: П.Дж.Торнелли, П.Кемплер. Штутгарт–Нью Йорк: Georg Thieme Verlag, 2009. / *Oslozheniia sakharnogo diabeta: patofiziologiya i varianty patogeneticheskogo lecheniia. Mezhdunarodnaia rabochaia vstrecha ekspertov. Sentiabr' 2008 g. Rim. Italiia. Red.: P.Dzh.Tornelli, P.Kempler. Shtutgart–N'iu Iork: Georg Thieme Verlag, 2009. [in Russian]*
13. Сергиенко В.А. Резистентность к инсулину и ригидность артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной вегетативной нейропатией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (4): 11–5. / *Sergienko V.A. Reziistentnost' k insulinu i rigidnost' arterii u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa s kardiovaskuliarnoi vegetativnoi neiropatiei. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (4): 11–5. [in Russian]*
14. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов: В таблицах и схемах. Под ред. О.Н.Ткачевой. М.: Медицина, 2013; с. 99–103, 107–9. / *Osnovnye printsipy profilaktiki i lecheniia trombozov: V tablitsakh i skhemakh. Pod red. O.N.Tkachevoi. M.: Meditsina, 2013; s. 99–103, 107–9. [in Russian]*
15. Саенко Я.А., Коваленко А.В., Лихошапко Е.А., Маньковский Б.Н. Цереброваскулярная реактивность у больных сахарным диабетом, осложненным кардиоваскулярной вегетативной нейропатией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (4): 85–9. / *Saenko Ia.A., Kovalenko A.V., Likhoshapko E.A., Man'kovskii B.N. Tserebrovaskuliarnaia reaktivnost' u bol'nykh sakharnym diabetom, oslozhnennym kardiovaskuliarnoi vegetativnoi neiropatiei. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (4): 85–9. [in Russian]*
16. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8 (7): 405–16. / [in Russian]
17. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. 2004; 1: 8–10. / *Batysheva T.T., Ryzhak A.A., Novikova L.A. Osobennosti ONMK u bol'nykh sakharnym diabetom. Lechashchii vrach. 2004; 1: 8–10. [in Russian]*
18. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014; с. 179–84. / *Insul't. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014; s. 179–84. [in Russian]*
19. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (2): 15–20. / *Maksimova M.Iu., Komel'kova L.V., Okhtova F.R. Faktory mezhkletchnogo vzaimodeistviia pri ishemicheskom insul'te. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (2): 15–20. [in Russian]*
20. Шавловская О.А. Особенности терапии перенесенного инсульта у больных сахарным диабетом. Фарматека. 2013; 16: 60–65. / *Shavlovskaiia O.A. Osobennosti terapii perenesennogo insul'ta u bol'nykh sakharnym diabetom. Farmateka. 2013; 16: 60–65. [in Russian]*
21. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998; с. 418–9. / *Vorlou Ch.P., Dennis M.S., van Gein Zh. i dr. Insul't. Prakticheskoe ruk-vo dlia vedeniia bol'nykh. SPb.: Politekhnik, 1998; s. 418–9. [in Russian]*
22. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. М.: Медицина, 2009. / *Markin S.P. Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh, perenessikh insul't. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]*
23. <http://www.eso-stroke.org>
24. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35 (2): 363–4.
25. Федорова О.С., Строков И.А., Гурьева И.В., Ахмеджанова Л.Т. Нарушения равновесия у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2013; 35: 30–8. / *Fedorova O.S., Strokov I.A., Gur'eva I.V., Akhmedzhanova L.T. Narusheniia ravnovesiia u bol'nykh sakharnym diabetom. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 35: 30–8. [in Russian]*
26. Строков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С., Головачева В.А. Диабетическая полиневропатия: эффективность Актовегина. Мед. совет. 2013; 4: 48–53. / *Strokov I.A., Fokina A.S., Fedorova O.S., Golovacheva V.A. Diabeticheskaiia polinevropatiia: effektivnost' Aktovegina. Med. sovet. 2013; 4: 48–53. [in Russian]*
27. Biessels GL, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurology* 2006; 5 (1): 64–74.
28. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2014; 10 (Suppl. 1): S26–32. Doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.004
29. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / *Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zaboilevaniakh. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]*
30. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 596–603.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гудкова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: gudkova.valentina@gmail.com

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Мешкова Кетевана Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шанина Татьяна Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей

И.В.Дамулин✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассматриваются сосудистые когнитивные нарушения. Особое внимание уделено поражению лобных долей при этой патологии. Подчеркивается, что нарушения памяти редко являются доминирующими в клинической картине заболевания, чаще ведущее значение имеет лобный синдром. Рассматриваются связи передних отделов головного мозга с другими структурами центральной нервной системы. Анализируется значение колебаний артериального давления при когнитивных расстройствах сосудистого генеза. Подчеркивается значение нейропластических процессов при сосудистой деменции.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, исполнительные функции, патогенез, лобные доли.

✉damulin@mmascience.ru

Для цитирования: Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 32–36.

Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections

I.V.Damulin✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article deals with vascular cognitive impairment. Particular attention is paid to the defeat of the frontal lobes in this pathology. It is stressed that memory disorders are rarely dominant in the clinical picture of the disease, often leading value is "frontal" syndrome. We consider the relation of the front of the brain with other structures of the central nervous system. Analyzes the importance of fluctuations in blood pressure when cognitive disorders of vascular origin. It stresses the importance of neuroplastic processes in vascular dementia.

Key words: vascular cognitive impairment, vascular dementia, executive function, pathogenesis, the frontal lobes.

✉damulin@mmascience.ru

For citation: Damulin I.V. Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 32–36.

Актуальность изучения цереброваскулярных заболеваний, как острых, так и хронических, в настоящее время сомнений не вызывает [1–3]. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практической деятельности встречаются часто [4], особенно у пожилых [5, 6]. По данным аутопсии сосудистая деменция выявляется в 1/3 случаев всех деменций [4]. При этом сосудистая деменция, особенно ее субкортикальный вариант, рассматривается как наиболее частая причина деменции в пожилом и старческом возрасте [7, 8]. Сосудистые когнитивные нарушения являются собирательным понятием, включающим различные не только по патогенезу, но и по клинической симптоматике, ее выраженности, терапии и прогнозу состояния [4, 5, 9]. Впрочем, данное утверждение верно и для постинсультной деменции, причем после инсульта неврологический дефект не только связан с имеющимся очагом ишемии [5], но и влияет на головной мозг в целом [10]. Также получены данные, свидетельствующие о риске развития болезни Альцгеймера (БА) у лиц с сосудистыми факторами риска и инсультом в анамнезе [5]. Перенесенный инсульт в 3 раза увеличивает риск возникновения деменции [11]. При этом риск повторного инсульта после первого составляет 26% в течение последующих 5 лет и 39% – в течение 10 лет [12] и в целом в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции для лиц соответствующего возраста [13, 14].

Некоторые авторы рассматривают нарушения исполнительных функций как один из ключевых признаков, отличающих сосудистую деменцию от БА [15]. При этом в практической деятельности часто встречается смешанная деменция, обусловленная сочетанием альцгеймеровских и сосудистых изменений [5].

Помимо нарушения исполнительных (более точное название – управленческих/управляющих или регуляторных/регулирующих) функций [9, 16, 17] для сосудистой деменции характерно замедление скорости психо моторных процессов [18]. Выраженные нарушения памяти для суб-

кортикальной сосудистой деменции, особенно для ее начальных этапов, нехарактерны [4].

Исполнительные функции, нарушения которых часто встречаются у больных сосудистой деменцией, осуществляются лобными долями головного мозга [5, 16]. Следует заметить, что нейроны лобных долей гетерогенны по своему строению и специализации, что неудивительно, учитывая отсутствие узкой специализации этих отделов головного мозга и, напротив, участие лобных долей практически во всех проявлениях церебральной деятельности человека [16]. При этом у человека префронтальные отделы коры составляют в среднем 29% от всей коры, у обезьян – от 11,5 до 17%, у собак – 7% и у кошек – 3,5% [16]. И даже у дельфинов, имеющих большой мозг, в основном его размеры определяются не лобными, а теменными отделами [16].

Лобные доли играют ключевую роль в осуществлении высшего контроля и регуляции других когнитивных процессов и обеспечивают комплексные процессы мышления и поведения, направленные, в частности, на достижение поставленной перед индивидуумом задачи [16, 19–21]. Именно с лобными долями связаны процессы торможения и переключения между различными заданиями, параметры рабочей памяти и процессы внимания, осуществление адаптивного поведения индивидуума, сохранность этических норм [16, 20]. Развитие исполнительных функций и их последующие, в старческом возрасте, изменения происходят параллельно анатомическим изменениям лобных долей головного мозга и их связей [21]. Одним из ведущих проявлений нарушений со стороны исполнительных функций является игнорирование/непонимание цели, стоящей перед индивидуумом [21].

Фронтально-субкортикальные круги и симптомы их поражения

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что существующие фронтально-субкортикальные круги – дорсомедиальный, вентромедиальный и орбитофронтальный,

ный – вовлечены в обеспечение когнитивных, эмоциональных и мотивационных процессов [19, 20]. Проекция префронтальной коры связывает ее не только с соименными, но и с контрлатеральными субкортикальными структурами [16]. Дорсолатеральная лобная кора имеет непосредственные связи с дорсолатеральной частью головки хвостатого ядра и обеспечивает собственно исполнительные функции, включая способность к выбору цели, планированию, беглости речи, переключению заданий в невербальной сфере, ингибированию неактуальных в текущий момент действий, рабочей памяти, организации когнитивной деятельности, решению проблем, абстрактному мышлению, а также к контролю за производимыми действиями [20, 21]. Вентромедиальный круг, связанный с возникновением мотиваций, начинается от передних отделов зубчатой извилины и проецируется в *nucleus accumbens* [20], обеспечивая мониторинг поведения и внесение в него по мере необходимости коррекционных поправок [21]. Поражение структур, входящих в этот круг, часто приводит к апатии, замедленности психомоторных реакций и снижению социальных контактов, что в немалой степени связано с повышенной возбудимостью и импульсивностью [19, 20]. Пути от орбитофронтальной коры идут к вентромедиальным отделам хвостатого ядра, а их поражение часто приводит к социально неприемлемому поведению [20], связанному с неверной оценкой рисков и появлением неадекватных существующей ситуации поведенческих реакций [21].

В отличие от других участков коры развитие орбитофронтальных отделов происходит относительно медленно и заканчивается лишь в подростковом возрасте, примерно к 18 годам [16]. Считается, что в основе нормального развития орбитофронтальной коры лежит отношение родителей к ребенку в течение первых месяцев жизни [16]. Наличие стрессовых для ребенка ситуаций в этот период приводит к нарушению формирования префронтальной коры и последующей, во взрослой жизни, его социальной дезадаптации [16].

В целом функционирование вентромедиальных отделов лобных долей остается предметом дискуссий [22]. Однако следует заметить, что помимо прочего именно эти отделы ответственны за так называемый феномен предугадывания [22].

Поэтому вполне понятен тот спектр поведенческих расстройств, которые могут отмечаться у больных с сосудистым поражением лобных долей: у одних пациентов в клинической картине заболевания доминирует апатия, у других – расторможенность, пуэрильность, у третьих – может быть сочетание одного и другого [16, 23]. При этом существующие «лобные» тесты не всегда способны выявлять имеющийся дефект, ориентироваться лучше на собственно клинические данные (поведение больного в обычных и необычных/новых для него условиях) [19]. Следует заметить, что не все авторы придают исключительное значение поражению лобных отделов головного мозга при сосудистой деменции [4].

Помимо упомянутых связей лобная кора тесно связана и с другими корковыми отделами, а также субкортикальными ядрами и структурами ствола головного мозга [16, 20]. Таким образом, несмотря на несомненную значимость лобных отделов в осуществлении исполнительных функций, другие отделы головного мозга также участвуют в их функционировании, в частности теменные и височные отделы [4, 21, 23]. Так, например, у пациентов с поражением височных отделов клинические нарушения могут напоминать так называемый лобный синдром [23], а атрофия и лейкоареоз (даже небольшой по размеру) медиальных височных отделов могут приводить к клинической картине деменции [4].

Весьма важным представляется сохранность/способность получения префронтальными отделами аффе-

рентной информации от других отделов головного мозга [16, 21]. Поэтому для осуществления исполнительных функций необходимы не только функционирование фронто-субкортикальных связей, о чем говорилось выше, но и сохранность связей передних отделов с задними отделами головного мозга [21]. При этом следует заметить, что любое действие требует планирования и организации – только в зависимости от характера этого действия происходит активация тех или иных отделов лобных долей [23].

Одним из клинических проявлений лобной дисфункции являются положительные рефлексы орального автоматизма (примитивные или аксиальные рефлексы) [19, 24]. При этом они могут выявляться у пациентов с поражением мелких церебральных сосудов, а также даже при относительно изолированной дегенерации лобных долей [24]. Сосудистая деменция характеризуется очаговой неврологической симптоматикой (особенно двигательными нарушениями), включая нарушения ходьбы (нарушения инициации и скорости ходьбы) [4, 9].

Значение «тихих» инфарктов, микрокровоизлияний и лакунарных инсультов

Инфаркты в зоне васкуляризации средней мозговой артерии могут приводить к значительному повреждению дорсолатеральной лобной коры, при этом они редко ограничиваются лишь лобной локализацией [19]. Вследствие нарушения кровотока по лентикулостриарным веточкам, отходящим от средней мозговой артерии, происходит также формирование инфаркта в области хвостатого ядра, внутренней капсулы, бледного шара [19]. Страдают связи хвостатого ядра с корковыми отделами. Все это приводит к тому, что небольшой по размерам инфаркт может приводить к выраженному клиническому дефекту. Следует заметить, что при инсультах полушарной локализации в ипсилатеральном таламусе отмечается снижение метаболизма, что, вероятно, связано с валлеровской дегенерацией [25], а так называемые «тихие» инфаркты приводят к снижению перфузии различных отделов коры («нищенская перфузия») [26].

«Тихие» инфаркты [4, 27]:

- в практической деятельности встречаются гораздо чаще, чем клинически явные инсульты;
- связаны с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении;
- не сопровождаются ни парезом, ни гемипарестезией, ни афазией;
- нередко приводят к когнитивным нарушениям, включая деменцию.

Возникновение «тихих» инфарктов связано с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении, и особенно часто они выявляются у пациентов с сосудистой деменцией, депрессией и даже с БА [3]. Следует учитывать и повышенную уязвимость определенных зон головного мозга к ишемии. К таким зонам относятся и гиппокамп [28]. Клинически у этих больных могут отмечаться транзиторные ишемические атаки, а лакуны выявляются либо при нейровизуализационном исследовании, либо на аутопсии. Возникновение же ишемического очага в области гиппокампа после глобального эпизода падения церебральной перфузии, например вследствие кардиологических нарушений, может приводить к клинике, напоминающей клинику БА [28]. Следует подчеркнуть отличия лакунарного инсульта, имеющего хорошо известные клинические проявления (чисто моторный инсульт, чисто сенсорный инсульт и т.д.) и факторы риска от лакунарных синдромов, не связанных с лакунарными инсультами, составляющих около 17% случаев.

Среди причин последних следует подчеркнуть значимость небольших внутричерепных кровоизлияний, спонтанных

субдуральных гематом и лакунарных церебральных инфарктов. Имея сходную клиническую картину, они отличаются по нейровизуализационным характеристикам, а также по факторам риска. В частности, у этой категории больных чаще отмечается фибрилляция предсердий. Клиническая значимость небольших внутримозговых кровоизлияний связана с риском развития обширных кровоизлияний, когнитивными нарушениями и потенциальной опасностью использования препаратов дезагрегирующего действия [29, 30]. Эти микрокровоизлияния встречаются чаще у пожилых больных, преимущественно они локализованы в области базальных ганглиев и таламуса (их возникновение связывают с артериальной гипертензией – АГ) и крайне редко – в области коры (считается, что в их основе лежит церебральная амилоидная ангиопатия) [29, 30]. Среди причин возникновения церебральных микрокровоизлияний следует упомянуть АГ и церебральную амилоидную ангиопатию [29, 30]. Использование специальных режимов магнитно-резонансной томографии позволяет выявлять микрокровоизлияния у клинически здоровых лиц пожилого возраста не в 5% случаев, как об этом обычно пишут, а в 36–40% [29, 30]. Подобные изменения нередко выявляются у лиц с аполипротеин Е-генотипом, с лакунарными инфарктами и лейкоареозом [29]. Среди пациентов с ишемическим инсультом они визуализируются в 34% случаев, с геморрагическим – в 60% [30]. Причем, если у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой подобные изменения выявляются при первоначальном исследовании, то довольно высок риск их увеличения в числе при исследовании повторном [29, 30].

В практическом плане большой интерес представляют лакунарные инсульты, составляющие 1/4 часть от всех ишемических инсультов [31]. Следует заметить, что лакунарные инсульты встречаются чаще у мужчин, а кардиоэмболические – у женщин [10].

Лакунарные инсульты представляют собой небольшие инфаркты от 2 до 20 мм в диаметре, локализованные в глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга, базальных ганглиях, в области моста, являющиеся результатом окклюзии небольших перфорирующих артерий, кровоснабжающих субкортикальные отделы головного мозга [4, 31]. Следует заметить, что в популяции лакуны менее 3 мм в диаметре визуализируются у 20% лиц старше 65 лет [4]. Несмотря на существующее мнение о доброкачественности лакунарных инсультов, у 30% этих больных наступает инвалидизация, а в 25% случаев в течение последующих 5 лет развивается повторный инсульт [31]. Среди общепризнанных сосудистых факторов риска лишь АГ связана с развитием лакунарных инсультов [31]. Следует заметить, что наличие даже одного лакунарного инсульта, особенно сочетающегося с лейкоареозом, может приводить к деменции, что связывают с развивающейся в этих случаях гипоперфузией коры. Однако есть работы, в которых подобной связи отмечено не было [10].

Поражение мелких церебральных артерий и когнитивные нарушения

Рассматривая особенности нарушения связей между различными зонами коры головного мозга и между корковыми и субкортикальными структурами, что связано с развитием феномена разобщения, необходимо учитывать имеющиеся закономерности строения сосудистой системы головного мозга не только на макро-, но и на микроваскулярном уровне. Результаты детальных микроскопических исследований свидетельствуют о большей подверженности к повреждениям микрососудов, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества, – по сравнению с микрососудами, кровоснабжающими серое вещество полушарий головного мозга [32]. Причем имеющиеся анатомические закономерности играют неблагоприятную роль

как в условиях значительного повышения артериального давления – АД (например, при болезни Бинсвангера), так и в условиях артериальной гипотензии [32]. Следует заметить, что при БА возникновение лейкоареоза, связанного с повреждением мелких сосудов, накладывает определенный отпечаток на клинические особенности заболевания (тазовые расстройства, рефлексы орального автоматизма и др.), однако не может объяснить развитие столь характерных для этого заболевания атрофических изменений серого вещества полушарий головного мозга и не коррелирует с выраженностью глобального когнитивного дефекта [33].

Как отмечалось, лобные доли наиболее подвержены повреждению при заболеваниях мелких церебральных сосудов. Причем вне зависимости от локализации выраженного лейкоареоза его наличие сопровождается у данной категории больных лобным дефектом, связанным с гипометаболизмом, а клинически – нарушениями исполнительных функций [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о более тесной связи когнитивных нарушений преимущественно лобного характера не с инфарктами (даже у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе), а с диффузными изменениями белого вещества полушарий головного мозга лобной локализации [18]. Кстати, наличие лейкоареоза никак не связано с кальцификацией сонных артерий [34], а вот наличие и длительность АГ связаны как с субкортикальным, так и с перивентрикулярным лейкоареозом [35]. При этом даже эпизодическое повышение АД, в том числе во время сна, приводит к развитию лейкоареоза и церебральной атрофии [36]. Патоморфологической основой лейкоареоза являются потеря миелина и аксонов, микроинфаркты, астроглиоз, ангионекроз, расширение периваскулярных пространств – при относительной сохранности субкортикальных U-волокон [37]. При этом наличие выраженного лейкоареоза нередко сопровождается атрофией мозолистого тела, при цереброваскулярной недостаточности оба эти параметра коррелируют со степенью когнитивных расстройств [38, 39].

Также для сосудистой деменции характерна и церебральная атрофия, включая атрофию гиппокампа, но выраженность ее меньше, чем это бывает при БА, – при сходной степени когнитивного дефекта [38]. Считается, что в основе генеза церебральной атрофии при сосудистой деменции лежат гипоперфузия и гипометаболизм вследствие поражения сосудов [38]. Высказывается мнение, что патогенез сосудистой субкортикальной деменции и додементных стадий цереброваскулярной недостаточности определяется не столько объемом или числом лакунарных инфарктов, сколько выраженностью лейкоареоза и наличием зон повышенной интенсивности сигнала в области базальных ганглиев [18]. При этом в основе возникновения клинических нарушений лежит разобщение лобной коры от стриатума, таламуса и, возможно, медиальных отделов височных долей [18].

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения

Сосудистые когнитивные нарушения рассматриваются как в принципе предотвратимое состояние [4]. Одной из основных причин развития сосудистого лобного дефекта является повышенное АД, причем не диастолическое, а систолическое [40]. Однако есть и данные, не подтверждающие эту точку зрения: повышенное диастолическое АД у пациентов, не получающих гипотензивную терапию, сопровождается атрофией гиппокампа, структуры, тесно связанной с мнестическими процессами [41]. Наличие атрофии гиппокампа и миндалин характерно для больных, у которых выявляются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга. Любопытно заметить,

что у пациентов, получающих гипотензивные препараты, низкое диастолическое АД сопровождается более выраженной атрофией гиппокампа и миндаля [41].

Более 1/4 случаев деменции у пожилых обусловлено неадекватной коррекцией АД в среднем возрасте [42]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коррекция сосудистых факторов риска позволяет уменьшить риск развития деменции у пожилых [35, 43, 44], при этом особое внимание уделяется коррекции АД и профилактике развития лейкоареоза и церебральных инфарктов [45]. Следует заметить, что коррекция повышенного АД приводит к снижению риска развития инсульта – и не влияет на риск развития инфаркта миокарда [46]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о превентивной в плане развития когнитивных нарушений и деменции роли гипотензивной терапии [35, 42, 46], причем в среднем возрасте коррекция повышенного АД рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции у пожилых, а вот у пожилых – на фоне присущего этой категории больных снижения АД – гипотензивной терапии большого значения не придается [17]. То же, кстати, относится и к гиперхолестеринемии [17]. Как метод профилактики деменции рассматриваются лишь β-адреноблокаторы, гипотензивные препараты других групп подобного эффекта не продемонстрировали [42], хотя и не все разделяют эту точку зрения [17, 44]. Следует заметить, что некоторые гипотензивные препараты, в частности антагонисты кальциевых каналов, сами по себе обладают антидементным действием [47], при этом снижение повышенного АД не сопровождается церебральной гипоперфузией [48]. В то же время есть работы, в которых показана связь низкого (особенно диастолического) давления с возникновением когнитивного дефекта [49].

Важно заметить, что использование центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы эффективно не только при БА, но и при некоторых вариантах (болезнь Бинсвангера, ЦАДАСИЛ – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) сосудистой деменции [5, 38] и приводит к увеличению регионарного мозгового кровотока, о чем свидетельствуют результаты методов функциональной нейровизуализации [43]. Однако есть данные, не подтверждающие наличие положительного эффекта от этой группы препаратов при сосудистой деменции [5].

Лобные доли и их связи вовлекаются в патологический процесс и при БА, однако происходит это все же на поздних стадиях заболевания [19]. Значительное вовлечение лобных долей характерно для фронтотемпоральной деменции, включая деменцию при боковом амиотрофическом склерозе [19].

Когнитивный резерв и нейропластичность

В настоящее время широко распространено мнение, что информация в головном мозге сохраняется в виде измененной структуры и нейрохимии синапсов и/или в виде формирования новых синапсов и изменения синапсов существующих [50]. Таким образом, именно пластичность синапсов обеспечивает процессы обучения и памяти [50]. Поэтому неудивительно, что значительная потеря синапсов при старении и этиологически различных заболеваниях может клинически выражаться развитием нейропсихиатрических синдромов [50]. Таким образом, синапсы являются важной целью лечения, направленного на замедление прогрессирования когнитивных и поведенческих расстройств.

Большое, если не ведущее значение в развитии деменции имеют степень когнитивного резерва, выраженность способности к пластичности. Биологический смысл пла-

стичности – в восстановлении нарушений и компенсации имеющегося дефекта [51–53]. Особое значение при этом придается синаптической пластичности [50, 53–55]. Во всяком случае, у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при наличии нейропластического резерва при длительном наблюдении не отмечается развития деменции [56]. Даже несколько лет образования могут увеличивать этот резерв, о чем свидетельствуют результаты клинко-анатомических исследований [57]. При этом предполагается, что наличие резерва в значительной степени нивелирует неблагоприятное влияние патологических факторов на когнитивную сферу, включая альцгеймеровские изменения и лакунарные инсульты [57].

Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
2. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. Curr Opin Neurol 2008; 21: 639–43.
3. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nature Rev Neurosci 2009; 10: 861–72.
4. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. Lancet Neurol 2008; 7: 246–55.
5. Chui HC. Vascular cognitive impairment. Alzheimers Dement 2006; 2: 185–94.
6. Jin Y-P, Di Legge S, Ostbye T et al. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. Alzheimers Dement 2006; 2: 171–8.
7. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. Neurology 2005; 64: 1548–52.
8. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. Neurology 2004; 63: 246–53.
9. Man BL, Fu YP, Wong A et al. Cognitive and functional impairments in ischemic stroke patients with concurrent small vessel and large artery disease. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113: 612–6.
10. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 895–905.
11. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. Alzheimers Dement 2013; 9: 572–9.
12. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AD et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. Stroke 2011; 42: 1489–94.
13. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Чазова И.Е. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2003; 5 (8): 473–6. / Stakhovskaia L.V., Skvortsova V.I., Chazova I.E. Vtorichnaia profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Consilium Medicum. 2003; 5 (8): 473–6. [in Russian]
14. Танашян М.М., Домашенко М.А. Вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 86–91. / Tanashian M.M., Domashenko M.A. Vtorichnaia medikamentoznaia profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 86–91. [in Russian]
15. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2003; 2: 89–98.
16. Baars BJ, Gage NM. Fundamentals Of Cognitive Neuroscience: A Beginner's Guide. Amsterdam etc.: Academic Press, 2013.
17. Stewart R. Vascular dementia: a diagnosis running out of time. The Brit J Psychiatry 2002; 180: 152–6.
18. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. Neurology 2004; 62: 912–9.
19. Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. Sem Neurol 2000; 20 (40): 427–37.
20. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev 2006; 16 (1): 17–42.
21. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. Neuropsychol Rev 2007; 17: 213–33.
22. Nachev P. Cognition and medial frontal cortex in health and disease. Curr Opin Neurol 2006; 19: 586–92.
23. Della Sala S, Gray C, Spinnler H, Trivelly C. Frontal lobe function in man: the riddle revisited. Arch Clin Neuropsychol 1998; 13 (8): 663–82.
24. Rossor M. Snouting, pouting and rooting. Pract Neurol 2001; 12: 119–21.
25. Herve D, Molko N, Pappata S et al. Longitudinal thalamic diffusion changes after middle cerebral artery infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 200–5.

26. Nakane H, Ibayashi S, Fujii K et al. Cerebral blood flow and metabolism in patients with silent brain infarction: occult misery perfusion in the cerebral cortex. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (3): 317–21.
27. Cummings JL, Trimble MR. Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology. 2nd ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc., 2002.
28. Walha K, Ricolfi F, Bejot Y et al. Hippocampus: a "forgotten" border zone of brain ischemia. *J Neuroimag* 2013; 23: 98–101.
29. Charidimoi A, Krishnan A, Werring DJ, Jager HR. Cerebral microbleedings: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiol* 2013; 55: 655–74.
30. Cordonnier C. Brain microbleedings: more evidence, but still a clinical dilemma. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 69–74.
31. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 617–9.
32. Nonaka H, Akima M, Hatori T et al. Microvasculature of the human cerebral white matter: Arteries of the deep white matter. *Neuropathology* 2003; 23: 111–8.
33. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke* 2000; 31: 2182–8.
34. Babiarz LS, Yousem DM, Wasserman BA et al. Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 872–7.
35. DeLeeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–72.
36. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain. A 5-year follow-up. *Neurology* 2005; 64: 1846–52.
37. Uda K, Sawada H, Kameyama M. White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlations. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 411–5.
38. Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canella A et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology* 2007; 49: 1–22.
39. Yamauchi H. Ischemic white matter damage and cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 11–6.
40. Oosterman JM, de Vries K, Scherder EJ. A. Executive ability in relation to blood pressure in residents of homes for the elderly. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 731–8.
41. DenHeijer T, Launer LJ, Prins ND et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64: 263–7.
42. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888–95.
43. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006; 82: 101–5.
44. Seshadri S. Delaying dementia: Can antihypertensives prevent Alzheimer dementia? *Neurology* 2013; 81: 860–2.
45. Hill MD, Mitchell JR. White matter lesions and cognition. It's time for randomized trials to preserve intelligence. *Neurology* 2006; 66: 470–1.
46. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355 (9207): 865–72.
47. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005; 229–30: 151–5.
48. Pandita-Gunawardena ND, Clarke SEM. Amlodipine lowers blood pressure without affecting cerebral blood flow as measured by single photon emission computed tomography in elderly hypertensive subjects. *Age Ageing* 1999; 28: 451–7.
49. Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61: 1667–72.
50. Van Spronsen M, Hoogenraad CC. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 207–14.
51. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 113 (12/2): 35–41. / Ekusheva E.V., Damulin I.V. Reabilitatsiia posle insul'ta: znachenie protsessov neiroplastichnosti i sensomotnoi integratsii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 113 (12/2): 35–41. [in Russian]
52. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 3: 69–74. / Damulin I.V., Ekusheva E.V. Protsesty neiroplastichnosti posle insul'ta. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2014; 3: 69–74. [in Russian]
53. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 4: 52–6. / Kamchatnov P.R. Kognitivnyi rezerv, kognitivnye narusheniia i vozmozhnost' ikh medikamentoznoi korrektsii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 4: 52–6. [in Russian]
54. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 104 (3): 73–9. / Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plastichnost' nervnoi sistemy. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2004; 104 (3): 73–9. [in Russian]
55. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (4): 4–8. / Damulin I.V. Osnovnye mekhanizmy neiroplastichnosti i ikh klinicheskoe znachenie. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 109 (4): 4–8 [in Russian]
56. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 653–60.
57. Farfel JM, Nittrini R, Suemoto CK et al. Very low levels of education and cognitive reserve: A clinicopathologic study. *Neurology* 2013; 81: 650–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дамулин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. E-mail: damulin@mmascience.ru

Клиническая картина тревожных расстройств у больных с инсультом

Е.А.Петрова^{✉1}, Е.А.Кольцова¹, М.А.Савина²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2;

²ФГБНУ Научный центр психического здоровья. 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Обследованы 198 больных с первичным церебральным инсультом. Аффективные расстройства, включающие депрессию, генерализованное тревожное расстройство, фобии, были выявлены у 71,2% больных. Проведенное исследование показало, что постинсультные тревожные расстройства различаются по факторам риска и особенностям развития. Тревожные расстройства сочетаются с молодым возрастом, фобии связаны с женским полом и наследственной предрасположенностью.

Ключевые слова: церебральный инсульт, тревожные расстройства, факторы риска.

✉elizapetr@rambler.ru

Для цитирования: Петрова Е.А., Кольцова Е.А., Савина М.А. Клиническая картина тревожных расстройств у больных с инсультом. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 37–41.

The clinical picture of anxiety disorders in patients with stroke

E.A.Petrova^{✉1}, E.A.Koltsova¹, M.A.Savina²

¹N.I.Pirogov Pediatrics Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125412, Russian Federation, Moscow, ul. Taldomskaia, d. 2;

²Mental Health Research Centre. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe shosse, d. 34

198 patients with first-ever cerebral stroke were studied. Affective disorders included depressions, generalized anxiety disorder, phobias were exposed in 71.2% of patients. Our study demonstrated that post-stroke anxiety disorders have different risk and pathogenetic factors. Anxiety disorders are associated with young age, phobias associated with women sex and inherited predisposition.

Key words: cerebral stroke, anxiety disorders, risk factors.

✉elizapetr@rambler.ru

For citation: Petrova E.A., Koltsova E.A., Savina M.A. The clinical picture of anxiety disorders in patients with stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 37–41.

Разные психические нарушения после церебрального инсульта встречаются у подавляющего числа пациентов. Постинсультные тревожные расстройства изучены гораздо менее депрессивных расстройств [27, 30], несмотря на то что частота развития тревожного расстройства у постинсультных больных может достигать 60%, в то время как в популяции она не превышает 15% [17, 26, 31, 36]. Тревожное расстройство замедляет восстановление нарушенных функций, оказывая существенное влияние на течение восстановительного периода и конечный исход реабилитационных мероприятий у постинсультных больных [1–3, 6, 9]. С экономической точки зрения это особенно актуально в группе работоспособного населения, не достигшего пенсионного возраста.

Описания тревожных расстройств известны с конца XIX в. В рамках «тревожного невроза» рассматривали общую возбудимость, хронические опасения, панические атаки и вторичное фобическое избегание [20].

В 1980-х годах в критериях DSM-III (1980 г.) генерализованное тревожное расстройство (ГТР) представляло собой диагностическую категорию, определенную по остаточному принципу, характеризующую преобладанием неконтролируемой тревоги и множественными опасениями. В самостоятельные диагностические единицы были выделены отдельные составляющие «тревожного невроза» – агорафобии [28], панические атаки [24].

Традиционно синдром тревоги считался одним из наиболее характерных для депрессии. Эмиль Крепелин считал тревогу (наряду с подавленностью) проявлением гипотимии и составляющей депрессивной триады [25]. Правомочность выделения понятия «тревожная депрессия» подтверждалась многими исследованиями с помощью разных методов анализа, в том числе с помощью кластерного [29]. Разные исследователи отмечали высокую частоту коморбидности тревожного расстройства и депрессии [4, 7, 8].

По данным Национальной экспертизы коморбидности (National Comorbidity Survey), тревожное расстройство сопровождалось депрессией в 62,4% случаев [37]. Это потребовало проведения серьезных эпидемиологических, кли-

нических и патофизиологических исследований для обоснования правомочности отделения синдрома тревоги от депрессии.

В ходе таких исследований было отмечено, что более длительные формы тревожных расстройств реже сопровождаются депрессиями и другими коморбидными состояниями, являясь более однородной группой состояний предположительно эндогенно-конституционального генеза [34]. Более короткие тревожные расстройства чаще сопровождались депрессиями и были отнесены рядом исследователей в категорию расстройств адаптации. Эти факты и утверждения стали причиной того, что временной критерий DSM-III (длительность тревожного расстройства не менее месяца) в DSM-IV был сужен и составил 6 мес.

Накоплены многочисленные данные о том, что тревожное расстройство у больных, перенесших инсульт, имеет тяжелые клинические, экономические и медико-социальные последствия, так как замедляет процесс реабилитации и увеличивает число случаев инвалидности, приводит к ограничению социальной активности [13], затруднению адаптации в быту [33], прогрессированию корковой атрофии [1, 5, 10, 13].

Многие пациенты болезненно переживают свою зависимость от окружающих. Особенно это относится к людям, которые до инсульта отличались самостоятельностью, независимым характером, обостренным чувством собственного достоинства. Человек, привыкший всегда сам принимать решения и отвечать за свою жизнь, крайне тяжело приспосабливается к тому, что теперь находится на попечении родных. Нарастает тревога остаться инвалидом навсегда. Кроме того, результаты, полученные при изучении общей популяции, свидетельствуют, что развитие синдрома тревоги может приводить к увеличению длительности сопутствующих депрессивных расстройств [11], уменьшению эффективности антидепрессивной терапии [15, 19].

Постинсультные тревожные расстройства имеют ряд отличительных особенностей, поскольку формируются у больного на фоне поражения структур головного мозга,

нередко и тех, которые вовлечены в регуляцию аффективной сферы человека. Психосоциальный ущерб усугубляет- ся тремя особенностями психотравмирующей ситуации:

- 1) внезапностью ее появления;
- 2) длительным (а иногда и пожизненным) сохранением психотравмирующих факторов;
- 3) постоянной прогностической неопределенностью относительно степени возможного восстановления утраченной функции, а также вероятности появления повторного инсульта [14].

Все обозначенное может являться причиной своеобразия патогенеза и клинической картины постинсультных психических расстройств, в частности тревожных расстройств [23, 35]. Поэтому исследования, посвященные детальному изучению особенностей синдрома тревоги, манифестировавшего после инсульта, представляются весьма актуальными.

Целью исследования явилось изучение клинических особенностей постинсультных тревожных расстройств и факторов, влияющих на их развитие.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе нейрореанимационного и неврологического отделений Московской городской клинической больницы №31. В данное исследование включены 198 пациентов с впервые возникшим церебральным инсультом разной локализации, включая больных с аффективными расстройствами, поступивших в стационар в 1-е сутки развития заболевания. Из них 102 (51,5%) женщины, 96 (48,5%) мужчин в возрасте от 36 до 88 лет, средний возраст – $66,9 \pm 11,3$ года.

Критериями исключения явились сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, инсульт в анамнезе.

Работа построена по принципу проспективного наблюдения. Для объективизации тяжести состояния больного, выраженности очагового неврологического дефицита, регистрации динамики состояния пациента использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke scale) на 1, 7, 14, 28-е сутки и 3, 6 и 12-й месяцы от момента развития заболевания. Способность к самообслуживанию, повседневную активность и выраженность нарушений жизнедеятельности оценивали с использованием индекса Бартела и шкалы Рэнкина в те же сроки.

Обследование и оценку психического состояния больных проводили с использованием клинического и клинико-катамнестического методов, нозологическую диагностику депрессии и тревожных расстройств – в соответствии с критериями DSM-IV. Для стандартизированной оценки психического статуса использовали шкалы Гамльтона (HAM-A, HAM-D) [22], госпитальную шкалу тревоги и депрессии, шкалу для оценки депрессии у больных с афазией, краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) на 1, 7, 14, 28-е сутки, 3, 6 и 12-й месяцы от начала развития инсульта.

Аффективные нарушения, включающие тревожные и депрессивные расстройства, были выявлены у большинства обследованных больных – 141 (71,2%) пациента, из них у 85 (60,3%) женщин, 56 (39,7%) мужчин, средний возраст составил $66,5 \pm 10,8$ года. У 57 (28,8%) пациентов психических нарушений выявлено не было, и они составили группу сравнения, из них 20 (35,1%) женщин и 37 (64,9%) мужчин, средний возраст в этой группе больных составил $67,1 \pm 11,5$ года.

Для уточнения локализации, размера и характера поражения головного мозга всем больным проводилась компьютерная томография головного мозга на аппарате рентгеновской компьютерной томографии CT SYTEE 2000i General Electric MS и/или магнитно-резонансная томография

головного мозга на аппарате VECTRA 0,5 Тесла General Electric MS.

Патогенетический вариант инсульта уточняли при помощи ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и шеи на аппаратах Nicolet Companion III и БИОСС Ангиодин, дуплексного сканирования – с помощью аппарата ESAOTE Technos MP, а также клинических и биохимических анализов крови, исследования свертываемости и реологии крови. При необходимости пациентам выполняли эхокардиографию.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 15. Статистическая обработка материала включала применение пакета описательной статистики, t-теста для сравнения двух независимых выборок, критерия χ^2 . Различия между показателями признавали существенными при 5% уровне во всех проведенных сравнениях.

Результаты и обсуждение

Тревожные расстройства были представлены ГТР и фобиями. ГТР наблюдались у 86 (43,4% от всех больных когорт), фобии – у 44 (22,2%) пациентов. У больных с диагностированными фобиями преобладали специфические фобии, которые отмечались у 39 (19,7%) больных. Фобия упасть отмечалась у 17 (12,0% от всех больных с психопатологическими состояниями) пациентов, инсультфобия – у 16 (11,3%), фобия ситуации инсульта – у 6 (3%). На втором месте по частоте встречаемости были агорафобии – у 12 (8,5%) человек, социофобии имели место у 3 (2,1%). Катастрофальные реакции были достаточно редкими – у 6 (4,2%) больных. Депрессивные расстройства были выявлены в 94 (47,5% от всех больных когорт) случаях. В клинической картине данные расстройства часто сочетались друг с другом.

Изолированное ГТР отмечалось у 33 (23,4% в структуре психопатологических состояний) больных, сочетание в клинической картине постинсультной депрессии и ГТР наблюдалось у 34 (24,1%) больных, изолированные фобии были выявлены у 14 (9,9%), постинсультная депрессия наблюдалась у 35 (24,8%).

Синдром генерализованной тревоги отмечался наиболее часто. Внимательный анализ анамнестических сведений позволил установить, что часть ГТР развилась до инсульта (19 больных, 13,5% от больных с психопатологическими состояниями). Другая часть ГТР манифестировала после инсульта – у 67 (47,5%) пациентов. Достаточно высокую частоту прединсультных ГТР отмечают и другие исследователи – по их данным, она достигает 11,2% [27].

После рассмотрения структуры постинсультных тревожных состояний определялось, какие симптомы чаще наблюдались у больных с чувством тревоги и тревожными опасениями по сравнению с больными без тревоги. Исследовались различия в распределении как признаков ГТР, обозначенных в критериях DSM-IV и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), так и отдельных (наиболее частых) симптомов депрессии. В анализ были включены лишь истинно постинсультные ГТР. Исследование структуры расстройства проводилось на момент его развернутых проявлений.

Многие симптомы, обозначаемые в DSM-IV и МКБ-10 как проявления тревоги (раздражительность, моторные и вегетативные проявления, нарушения сна, утомляемость), чаще встречались у больных с тревогой, чем у пациентов без беспокойства. Однако некоторые симптомы, обозначенные в международных классификациях, оказались неспецифичными (трудности сосредоточения) или нехарактерными (ощущение мышечного напряжения) для постинсультного ГТР.

Было выявлено, что частота ангедонии и нарушения аппетита были достоверно выше в группе больных с ГТР. Частота

апатии и тоски также была несколько выше у больных с беспокойством, чем без него. При этом депрессивные симптомы чаще наблюдались у больных с достаточно продолжительными тревожными состояниями, тогда как у больных с транзиторными формами ГТР частота симптомов депрессии не превышала таковую у пациентов без тревоги.

Для определения взаимосвязей между наиболее часто сопутствующими друг другу симптомами тревоги и депрессии (тревожными опасениями, моторными, вегетативными проявлениями тревоги, раздражительностью, нарушениями сна, утомляемостью, ангедонией, снижением аппетита, апатией и тоской) был применен кластерный анализ (рис. 1). Из анализа исключались больные с ГТР, манифестировавшие до инсульта.

Было выявлено, что наиболее часто тревожным опасениям сопутствовали моторные и вегетативные проявления тревоги (эти симптомы сформировали «тревожный» кластер В), а кластерная дистанция между тревогой и другими признаками ГТР, обозначенными в DSM-IV, была довольно высока. Нарушения сна и утомляемость чаще были связаны с симптомами депрессии (наряду с ангедонией, тоской, снижением аппетита они входили в состав «депрессивного» кластера А). Раздражительность мало ассоциировалась с симптомами тревоги – кластерная дистанция от расстройств «тревожного» кластера была значительной. Эти данные показывают, что синдром тревоги, развивающейся в постинсультном периоде, может считаться относительно самостоятельным.

Ориентируясь на данные кластерного анализа, при описании синдрома тревоги были выделены три его составляющие: идеаторный, моторный и вегетативный компоненты.

Идеаторными проявлениями тревоги являлись единичные или множественные опасения, наплыв тревожных мыслей с ощущением ускоренного их течения, навязчивые представления. Содержанием тревожных опасений чаще всего были беспокойство о текущем состоянии и неврологический дефицит, возможность утраты трудоспособности или способности к самообслуживанию, исход сложившейся ситуации, будущие и текущие дела близких, предстоящие обследования и оперативные вмешательства.

Чаще всего тревожные мысли касались нескольких сфер жизни пациента, реже тревога была монотематичной, ограниченная либо беспокойством больного о своем состоянии, либо самочувствием или текущими делами родных.

Моторный компонент тревоги проявлялся в частом изменении позы больным во время беседы, суетливости, бегавшем взгляде, дрожании пальцев рук, постоянном перебирании мелких предметов на столе, ускоренной речи и многословности. Иногда, наоборот, больные были скован-

ны, сохраняя при беседе однообразную напряженную позу, тихо и скупко излагали жалобы. Как правило, моторные проявления оставались незамеченными самими больными, лишь изредка удавалось узнать о чувстве общего напряжения и невозможности расслабиться, ощущении скованности мышц или постоянном желании двигаться.

Вегетативными признаками тревоги являлись гиперемия лица, сердцебиение, повышение артериального давления, частые вздохи. Больные жаловались на ощущение прилива крови к лицу или голове, пульсацию сосудов, ощущение волнения или трепетания в области сердца, нехватки воздуха, потливость, учащенное мочеиспускание, слабость, похолодание конечностей, ощущение кома в горле.

При исследовании времени возникновения постинсультных ГТР было обнаружено, что большая часть тревожных расстройств манифестировала в остром периоде инсульта (70,1% случаев), в 2,5 раза реже (28,4%) – в раннем восстановительном периоде и лишь в 1,5% случаев ГТР развились спустя 12 мес от начала инсульта. Постинсультные фобические расстройства одинаково часто возникали как в остром (52,3%), так и в раннем восстановительном (47,7%) периодах инсульта и не манифестировали в позднем восстановительном периоде.

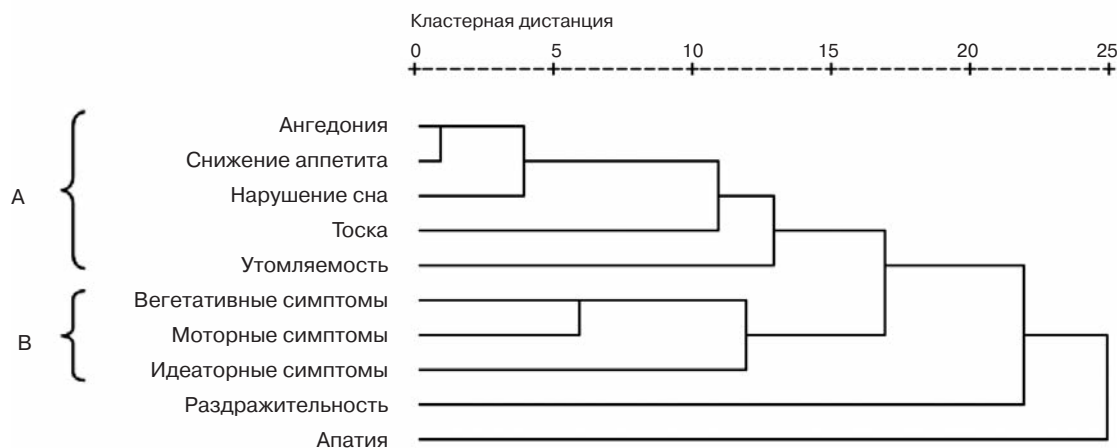
При анализе длительности постинсультных ГТР были выделены транзиторные (длившиеся менее 2 нед) состояния – у 21 (23,9%) больного, короткие (длительность менее месяца) – у 28 (31,8%), тревожные расстройства средней продолжительности (до 6 мес) – у 24 (27,3%) и длительные (от 6 мес и более) – у 15 (17,0%). В исследовании С.Castillo и соавт. медиана длительности ГТР составляла от 1,5 до 3 мес [18]. В исследовании S.Schultz и соавт. ГТР также были непродолжительными, их длительность не превышала 4,5 мес [32]. Однако M.Aström и P.Burwill и соавт. в своих работах обнаружили, что постинсультное тревожное расстройство длится больше года [13, 16]. Было высказано предположение, что длительное течение в данных исследованиях определяется наличием сопутствующей большой депрессии.

Фобические расстройства в основном были длительными (21 больной из 57), в 1/4 случаев (14 больных) фобии длились от 1 до 6 мес, у 9 больных диагностированы короткие фобии, длившиеся менее 1 мес, и у 13 больных – транзиторные длительностью менее 2 нед.

При рассмотрении полноты синдрома тревоги в соответствии с критериями DSM-IV было выявлено, что наряду с тревожными состояниями, в которых были представлены все компоненты синдрома (n=62), имели место и субсиндромальные состояния (n=24). Наличие субсиндромальных форм ГТР обнаруживали и другие авторы [17].

При рассмотрении вопроса о коморбидности тревожных расстройств с другими психическими нарушениями у боль-

Рис. 1. Дендрограмма, полученная в результате кластерного анализа симптомов, часто наблюдаемых у больных с тревогой (n=114).



ных, перенесших инсульт, прежде всего определялось соотношение между ГТР, фобиями и депрессией. Данные о частоте изолированных тревожных, фобических, депрессивных расстройств и смешанных состояний длительностью не менее 2 нед представлены на рис. 2. ГТР и депрессивные расстройства часто сопутствовали друг другу (в 23,3% случаев). Фобические расстройства чаще всего сочетались с ГТР (13%).

У большинства больных отмечалось одновременное возникновение и течение депрессии и тревоги. В 1/4 случаев ГТР осложнялись депрессией, несколько реже к депрессии присоединялась тревога, в некоторых случаях тревожное расстройство включало единичный очерченный эпизод депрессии (рис. 3). Интересен факт усиления тревожной симптоматики при присоединении депрессии (II) и ее ослабления после завершения депрессии (III).

Помимо исследования частоты случаев коморбидности тревоги и депрессии представлялось важным изучение взаимовлияния депрессии и тревожных расстройств. Было выявлено влияние депрессии на клинические свойства ГТР. Длительные тревожные состояния наблюдались почти исключительно у больных с депрессиями, тогда как транзиторные – в основном у пациентов без депрессий. Различия в распределении ГТР разной длительности между двумя группами, оцененные по методу χ^2 , были статистически достоверными ($p=0,0006$).

При исследовании влияния депрессии на полноту синдрома ГТР мы оценивали частоту субсиндромальных и развернутых форм тревожных расстройств у больных с депрессиями и без депрессий. В анализ были включены ГТР длительностью не менее 2 нед, так как они одинаково часто были и субсиндромальными, и синдромальными. Транзиторные ГТР были исключены из анализа, так как в большинстве своем они представляли собой неразвернутые формы. Анализ полученных данных показал, что частота развернутых форм ГТР у больных с депрессиями и у пациентов без депрессий была идентичной. Таким образом, появление развернутого тревожного синдрома у больного, по-видимому, обуславливается не столько наличием депрессии, сколько воздействием других факторов.

Анализ распределения больных по возрасту дал следующие результаты: между группами больных с изолированной депрессией, фобиями, сочетанием тревожных и депрессивных расстройств и группой сравнения достоверной разницы не наблюдалось. ГТР были свойственны более молодым пациентам: средний возраст составил $54,6 \pm 9,3$ года в отличие от группы сравнения ($67,1 \pm 11,5$ года), что статистически достоверно ($p=0,003$). R.Robinson и соавт. также относят молодой возраст больных к факторам риска постинсультного ГТР [30].

При изучении влияния пола на развитие тревожных расстройств после инсульта было обнаружено, что у больных ГТР и в группе пациентов, где депрессии сочетались с ГТР, достоверной разницы по полу не наблюдалось. В группе с фобиями значимо преобладали лица женского пола – 72,0% ($\chi^2=12,11$; $p=0,0005$). Неоднозначность влияния фактора пола на развитие аффективных расстройств известна в литературе. Некоторые авторы к факторам риска постинсультного ГТР относят женский пол [16]. Другие исследования свидетельствуют об отсутствии влияния фактора пола на частоту тревожных расстройств [12, 21].

Таким образом, постинсультные ГТР и фобии являются достаточно распространенной патологией, частота которой составляет 43,4 и 22,2% соответственно (от всех больных когорты). В основном постинсультные аффективные нарушения возникают в остром и раннем восстановительном периодах инсульта. Тревожно-фобические расстройства представляют собой спектр разных состояний разной глубины и длительности.

Полученные данные показывают тесную взаимосвязь ГТР и депрессии, но при этом позволяют говорить о воз-

Рис. 2. Частота изолированных и сочетанных форм аффективных расстройств ($n=146$), %.

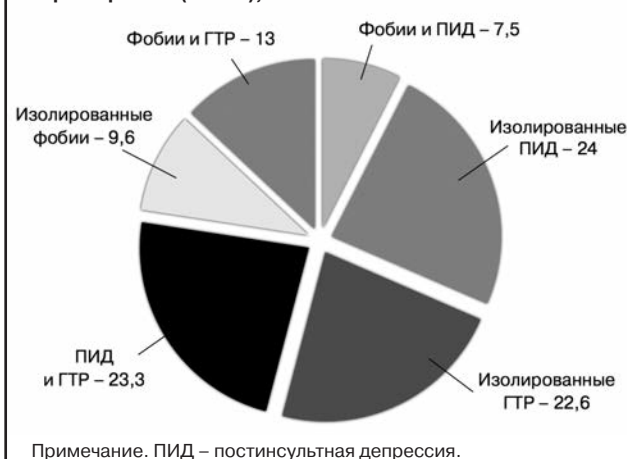
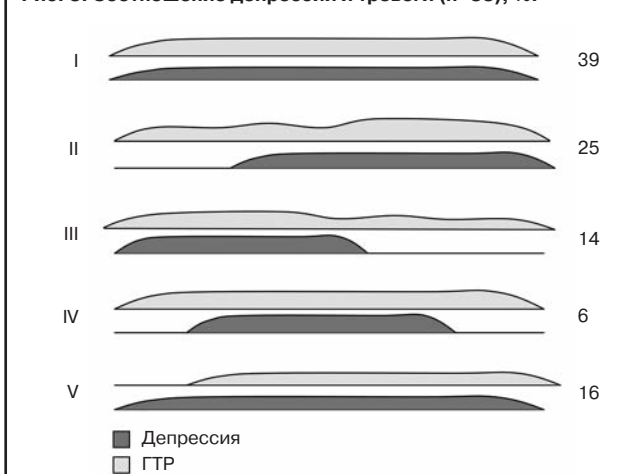


Рис. 3. Соотношение депрессии и тревоги ($n=33$), %.



можности выделения ГТР как относительно независимого синдрома. Прежде всего нужно отметить, что для постинсультного периода характерно появление в 1/4 случаев смешанных (тревожно-депрессивных) форм аффективных расстройств. Кроме того, у наблюдаемых нами больных короткие тревожные состояния чаще были изолированными, не сопровождались депрессиями, тогда как длительные тревожные состояния чаще возникали в сочетании с депрессивными расстройствами. Как известно, для ГТР, наблюдаемых в общей популяции, характерно обратное соотношение: более длительные тревожные расстройства реже сочетаются с депрессивными состояниями. Невероятно в том числе и тем, что наличие депрессивных расстройств влияет далеко не на все аспекты клинической картины ГТР.

Интересны данные и о значимом преобладании больных молодого возраста в группе больных с изолированными ГТР и связи развития изолированных фобий преимущественно у лиц женского пола.

Дальнейшие исследования разных аспектов проблемы постинсультных психических нарушений откроют новые возможности более дифференцированной помощи пациентам, перенесшим церебральный инсульт, позволят значительно улучшить качество их жизни и восстановление утраченных функций.

Литература/References

1. Давыдов А.Т., Литвинцев С.В., Бутко Д.Ю. и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. ПМЖ. 2008; 16 (5). / Davydov A.T., Litvinsev S.V., Butko D.Yu. i

- dr. Opyt diagnostiki i lecheniia trevozhnogo rasstroistva v postinsul'tnom periode u bol'nykh, perenessikh ishemicheskii insul't. RMZh. 2008; 16 (5). [in Russian]
2. Давыдов А.Т., Литвинцев С.В., Бутко Д.Ю. и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. Рус. мед. журн. 2010; 12. / Davydov A.T., Litvintsev S.V., Butko D.Yu. i dr. Opyt diagnostiki i lecheniia trevozhnogo rasstroistva v postinsul'tnom periode u bol'nykh, perenessikh ishemicheskii insul't. Rus. med. zhurn. 2010; 12. [in Russian]
 3. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные расстройства. Consilium Medicum. 2003; 5 (2): 64–70. / Damulin I.V. Postinsul'tnye dvigatel'nye rasstroistva. Consilium Medicum. 2003; 5 (2): 64–70. [in Russian]
 4. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Фарматека. 2005; 17: 25–34. / Damulin I.V. Osobennosti depressii pri nevrologicheskikh zabolevaniyakh. Farmateka. 2005; 17: 25–34. [in Russian]
 5. Ермакова Н.Г. Психологическая коррекция в реабилитации больных с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями после инсульта. Известия Рос. гос. пед. ун-та им. А.И.Герцена. 2010; 128. / Ermakova N.G. Psikhologicheskaya korrektsiya v reabilitatsii bol'nykh s vyrazhennymi dvigatel'nymi i kognitivnymi narusheniyami posle insul'ta. Izvestiya Ros. gos. ped. un-ta im. A.I.Gertsena. 2010; 128. [in Russian]
 6. Калинин П.П., Назаров В.В., Улитина М.М. Тревожно-депрессивные расстройства в восстановительном периоде ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2010; 12 (2). / Kalinskii P.P., Nazarov V.V., Ulitina M.M. Trevozhno-depressivnye rasstroistva v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. Consilium Medicum. 2010; 12 (2). [in Russian]
 7. Лященко Е.А. Аспекты терапии тревожных расстройств у постинсультных больных. Рус. мед. журн. 2010. / Lashchenko E.A. Aspekty terapii trevozhnykh rasstroistv u postinsul'tnykh bol'nykh. Rus. med. zhurn. 2010. [in Russian]
 8. Маркин С.П. Терапия постинсультных депрессий. Материалы конференции «Терапия постинсультных депрессий», 2012. / Markin S.P. Terapiia postinsul'tnykh depressii. Materialy konferentsii «Terapiia postinsul'tnykh depressii», 2012. [in Russian]
 9. Петрова Е.А., Концевой В.А., Савина М.А. и др. Депрессивные расстройства у больных с церебральным инсультом. Журн. неврологии и психиатрии. 2009; 109 (2): 4–9. / Petrova E.A., Kontsevoi V.A., Savina M.A. i dr. Depressivnye rasstroistva u bol'nykh s serebral'nym insul'tom. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2009; 109 (2): 4–9. [in Russian]
 10. Рачин А.П., Михайлова Е.В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. / Rachin A.P., Mikhailova E.V. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva. GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
 11. Angst J, Vollrath M. The natural history of anxiety disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica 1991; 84: 446–52.
 12. Åström M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: a 3-year longitudinal study. Stroke 1993; 24: 976–82.
 13. Åström M. Generalized Anxiety Disorder in Stroke Patients. A 3-year longitudinal study. Stroke 1996; 27: 270–5.
 14. Broda M. Wahrnehmung und Bewältigung chronischer Krankheiten. Eine Vergleichsstudie unterschiedlicher Krankheitsbilder. Deutscher Studienverlag. Weinheim 1987.
 15. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear M.K. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. Am J Psychiatry 1996; 153: 1293–300.
 16. Burwill PW, Johnson GA, Jamrozik KD et al. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth community stroke study. Br J Psychiatry 1995; 166 (3): 328–32.
 17. Castillo CS, Strakstein SE, Fedoroff JP et al. Generalized anxiety disorder following stroke. J Nerv Ment Dis 1993; 81: 100–6.
 18. Castillo CS, Schultz SK, Robinson RG. Clinical correlates of early-onset and late-onset poststroke generalized anxiety. Am J Psychiatry 1995; 152 (8): 1174–9.
 19. Durham RC, Allan T, Hackett CA. On predicting improvement and relapse in generalized anxiety disorder following psychotherapy. Br J Clin Psychol 1997; 36: 101–19.
 20. Freud S. Über Berechtigung von Neurasthenie einen bestimmten Symptomkomplex als "Angstneurose" abzutrennen. Im F. Deuticke Verlag. Leipzig und Wien, 1895.
 21. Hackett M, Anderson CS. Predictors of Depression after Stroke A Systematic Review of Observational Studies. Stroke 2005; 36: 2296–301.
 22. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959; 32: 50–5.
 23. Herrmann N, Black SE, Lawrence J et al. The Sunnybrook Stroke Study: A prospective study of depressive symptoms and functional outcome. Stroke 1998; 29: 618–24.
 24. Klein DF, Fink M. Psychiatric reaction patterns to imipramine. Am J Psychiatry 1962; 433–8.
 25. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte (achte, vollstaendlich umgearbeitete Ausgabe). Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1913.
 26. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Dajpratham P, Piravej K. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. J Rehabil Med 2009; 41 (1): 54–8.
 27. Leppavuori A, Pohjasvara N, Vataja R et al. Generalized anxiety disorder three to four months after ischemic stroke. Cardiovascular Dis 2003; 16 (3): 257–64.
 28. Marks LM. The classification of phobic disorders. Br J Psychiatry 1970; 116: 377–86.
 29. Paykel ES. Classification of depressed patients: a cluster analysis derived grouping. Br J Psychiatr Mar 1971; 118 (554): 275–88.
 30. Robinson RG. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, behavioral and emotional disorders following vascular brain injury. Second edition 2006; p. 319–21.
 31. Sagen U, Vik TG, Moum T et al. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. J Psychosom Res 2009; 67 (4): 325–32.
 32. Schultz SK, Castillo CS, Kosier JT et al. Generalized anxiety and depression following stroke. Am J Geriatr Psychiatr 1997; 5: 229–37.
 33. Shimoda K, Robinson RG. Effect of anxiety disorder in impairment and recovery from stroke. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 1998; 10: 34–40.
 34. Spitzer RL, Williams JBW. Diagnostic issues in the DSM-IV classification of anxiety disorders. In: Psychiatry update. American Psychiatric Association Annual Review. American Psychiatric Press, Washington D.C. 1984; p. 392–402.
 35. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA et al. Mood changes after right-hemisphere lesions. Br J Psychiatry 1989; 155: 79–85.
 36. Strine TW, Chapman DP, Kobau R et al. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005; 40 (6): 432–8.
 37. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 52: 355–64.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Елизавета Алексеевна — д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elizapetr@rambler.ru

Кольцова Евгения Александровна — канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Савина Мария Александровна — канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ НЦПЗ

Ведение больных с церебральным инсультом на догоспитальном этапе

Н.А.Шамалов^{✉1}, А.М.Сидоров²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С.Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, 1-й Коптевский пер., д. 3, стр. 1

Догоспитальный этап является первым звеном в системе оказания медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Все больные с подозрением на инсульт должны госпитализироваться первой бригадой, прибывшей на вызов, в специализированное неврологическое отделение для лечения лиц с ОНМК. Основными задачами на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи являются точная диагностика ОНМК и дифференциальный диагноз инсульта с другими неотложными состояниями, а также минимизация задержек при транспортировке. При использовании формализованного алгоритма телефонного опроса частота совпадения повода к вызову и диагноза прибывшей бригады может достигать 61,2%. Максимально быстрая транспортировка пациента непосредственно в круглосуточно работающий кабинет компьютерной томографии, минуя приемное отделение, а также сокращение времени обследования для верификации характера инсульта являются залогом успешного проведения тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Большое значение для улучшения качества оказания медицинской помощи лицам с ОНМК на догоспитальном этапе имеет повышение профессионального уровня сотрудников скорой помощи.

Ключевые слова: инсульт, скорая медицинская помощь.

✉shamalov@gmail.ru

Для цитирования: Шамалов Н.А., Сидоров А.М. Ведение больных с церебральным инсультом на догоспитальном этапе. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 42–45.

Managing the cerebral insult patients on the prehospital stage

N.A.Shamalov^{✉1}, A.M.Sidorov²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²A.S.Puchkov Station of Emergency Medical Assistance. 129090, Russian Federation, Moscow, 1-i Koptel'skii per., d. 3, str. 1

Prehospital stage is the first link in the system of care for patients with acute cerebrovascular accident (CVA). All patients with suspected stroke should be hospitalized first brigade arrived on a call to a specialized neurological department for the treatment of patients with CVA. Base tasks of prehospital medical care are accurate diagnosis and differential diagnosis of stroke stroke with other emergency conditions, and minimizing delays in transportation. When using a formalized algorithm telephone survey frequency coincidence reason to call the brigade arrived and the diagnosis can be up to 61.2%. Maximally fast transportation of the patient directly to the office round the clock computer tomography, bypassing receiving department also reduces the time the survey takes to verify the nature of the stroke are the key to the success of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Important for improving the quality of care for patients with stroke in the prehospital phase has a professional development of ambulance employees.

Key words: stroke, emergency medical care.

✉shamalov@gmail.ru

For citation: Shamalov N.A., Sidorov A.M. Managing the cerebral insult patients on the prehospital stage. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 42–45.

Догоспитальный этап является первым звеном в системе оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Эффективная работа службы скорой помощи во многом предопределяет исход заболевания у пациентов с urgentной сосудистой патологией нервной системы и способствует преемственности ведения больных.

Основными задачами на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи являются точная диагностика ОНМК и минимизация задержек при транспортировке. Распознавание признаков и симптомов инсульта, самим пациентом или родственниками и окружающими, характер первого медицинского контакта и способ транспортировки в стационар имеют большое значение.

Как показали многочисленные исследования, вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП) ассоциирован с более быстрой доставкой в стационар, нежели самостоятельное обращение пациентов в больницу (поступление самотеком) [1–5].

Диагностические мероприятия на догоспитальном этапе

Первый контакт с лицом, обратившимся за медицинской помощью, чрезвычайно важен, поскольку правильно сформированный повод к вызову бригады позволит рационально использовать силы и средства службы СМП.

На основе теста FAST (Face Arm Speech Test) [6], созданного для парамедиков США и включающего наиболее частые признаки инсульта, на ССНМП им. А.С.Пучкова был разработан формализованный алгоритм телефонного интер-

вью населения, который используется в настоящее время диспетчерской службой. Интервью включает следующие обязательные вопросы, задаваемые человеку, обратившемуся за медицинской помощью:

- А. Наличие или отсутствие асимметрии лица.
- Б. Наличие или отсутствие односторонней слабости верхней конечности.
- В. Наличие или отсутствие речевых нарушений.
- Г. Темп возникновения (быстрое, медленное) указанных симптомов.

При положительном ответе хотя бы на один из вопросов А–В необходимо заподозрить ОНМК и немедленно направить к больному бригаду СМП. При сопоставлении результатов использования данного интервью по сравнению с обычным опросом было выявлено, что совпадение повода к вызову и диагноза бригады отмечалось в 61,2% случаев, тогда как эффективность старого интервью была намного ниже – 27,6% ($p=0,0001$) [8].

При осмотре пациента бригадой СМП первоочередными задачами являются правильная диагностика ОНМК и дифференциальный диагноз инсульта с другими неотложными состояниями. Патологические состояния, наиболее часто требующие проведения дифференциальной диагностики с ОНМК, представлены в табл. 1, перечень диагностических мероприятий – в табл. 2.

Инсульт – неотложное состояние, поэтому в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи (приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н) все пациенты с подозрением на инсульт должны госпитализироваться первой бригадой, прибывшей на вызов, в специализиро-

ванное неврологическое отделение для лечения больных с ОНМК. Максимально быстрая транспортировка пациента в стационар, а также сокращение времени обследования для верификации характера инсульта являются залогом успешного проведения тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом – наиболее эффективного метода лечения ишемического инсульта. Одним из эффективных способов сокращения времени на внутрибольничные перемещения является госпитализация больных с инсультом непосредственно в круглосуточно работающий кабинет компьютерной томографии (КТ) без посещения приемного отделения. Подобный способ госпитализации позволяет значительно сократить временной промежуток от поступления до начала тромболиза, так называемое время «от двери до иглы» («door-to-needletime»). Согласно международным рекомендациям величина времени «от двери до иглы» должна быть как можно меньше и не должна превышать 60 мин [9]. Впервые госпитализация пациентов с ОНМК без посещения приемного отделения была внедрена в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Анализ показателя времени «от «двери до иглы» (см. рисунок) выявил достоверную разницу между данными группами: у пациентов, поступивших без посещения приемного отделения, медиана данного показателя (40 [35; 50] мин) была более чем в 2 раза меньше по сравнению с группой больных, госпитализированных через приемное отделение (85 [70; 110] мин; $p < 0,001$).

Подобное уменьшение показателя «от двери до иглы» происходило преимущественно за счет уменьшения времени обследования больного при поступлении – уменьшении показателя «от двери до КТ» («door-to-CTtime»). Медиана данного показателя при госпитализации без посещения приемного отделения уменьшилась с 40 [35; 80] мин до 10 [5; 20] ($p < 0,001$), что позволило начинать более раннее проведение тромболитической терапии.

Противопоказаний для госпитализации больных с ОНМК не существует, все пациенты с подозрением на него должны транспортироваться в стационар вне зависимости от возраста, тяжести состояния и т.д.

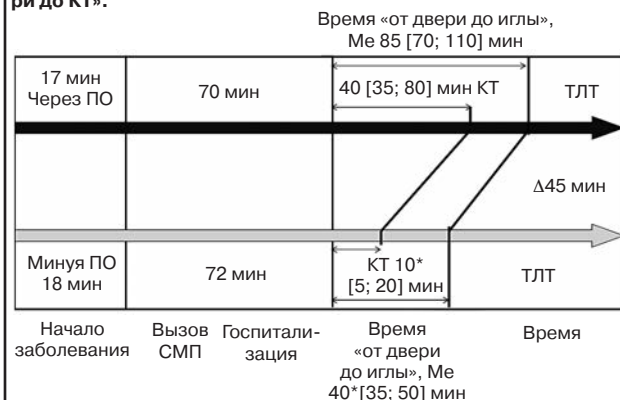
Лечебная тактика для больных с ОНМК на догоспитальном этапе (базисная терапия) направлена на коррекцию жизненно важных функций организма – поддержание дыхания, гемодинамики, водно-электролитного обмена. Базисная терапия приобретает особое значение на догоспитальном этапе, так как является недифференцированной и может проводиться без нейровизуализационного подтверждения характера инсульта. Кроме того, правильно и своевременно начатая базисная терапия в первые часы инсульта является залогом дальнейшего успешного лечения больного в стационаре. Транспортировка больных осуществляется на носилках с приподнятым до 30° головным концом независимо от тяжести состояния пациента. При его госпитализации в стационар необходимо предварительное оповещение принимающей стороны с целью сокращения временных затрат при поступлении больного и более быстрого выполнения диагностических процедур (осмотр врачом, КТ, лабораторные тесты).

Базисная терапия

1. Коррекция дыхательных нарушений. Для профилактики нарушений дыхания необходима оценка проходимости дыхательных путей. При снижении уровня сознания (8 баллов и менее по шкале комы Глазго), аспирации или высоком риске аспирации, брадипноэ менее 12 в 1 мин, тахипноэ более 35–40 в 1 мин показаны интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких.

При снижении SpO_2 до 92% и/или повышении частоты дыхательных движений, нарушении ритма дыхания, появлении или прогрессировании цианоза, клинических признаков отека легких, тромбоэмболии легочной арте-

Влияние способа госпитализации больных с инсультом на показатель времени «от двери до иглы», а также на время «от двери до КТ».



Примечание. ПО – приемное отделение, ТЛТ – тромболитическая терапия; * $p < 0,001$ по сравнению с больными, госпитализированными через общее ПО.

рии, пневмонии необходимо проведение оксигенотерапии с начальной скоростью подачи кислорода 2–4 л/мин.

2. Коррекция уровня артериального давления (АД). Рутинное снижение АД при инсульте недопустимо. Следует избегать любого резкого падения АД, в связи с чем не рекомендуется назначение нифедипина, а внутривенное болюсное введение гипотензивных препаратов должно быть ограничено.

3. Водно-электролитный обмен. Основным инфузионным раствором является 0,9% раствор хлорида натрия. Однако для быстрого восполнения объема циркулирующей крови с целью поддержания адекватного АД могут быть использованы и препараты на основе гидроксипрохлорида 6 или 10%.

Гипоосмоляльные растворы (0,45% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы) при инсульте противопоказаны из-за риска увеличения отека мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии. Единственным показанием для введения глюкозосодержащих растворов является гипогликемия.

4. Отек мозга и повышение внутричерепного давления. Все пациенты со снижением уровня бодрствования должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или минимизированы: эпилептические припадки, кашель, двигательное возбуждение и боль. Введение гипоосмоляльных растворов противопоказано.

5. Купирование судорожного синдрома. Для купирования генерализованных судорожных припадков (тонические, клонические, тонико-клонические судороги во всех группах мышц с потерей сознания, уринацией, прикусом языка) и фокальных судорожных припадков (подергивания в отдельных группах мышц без потери сознания) используют диазепам 10 мг внутривенно медленно, при неэффективности – повторно (10 мг внутривенно) через 3–4 мин (необходимо помнить, что максимальная суточная доза диазепама составляет 80 мг).

6. Профилактика аспирационных осложнений. Нарушения глотания (дисфагия) могут возникать у 40–70% больных с инсультом, в связи с чем до диагностики наличия дисфагии в стационаре на догоспитальном этапе необходимым является ограничение приема пероральных препаратов (принцип – «ничего через рот»).

Учебно-методическая работа с персоналом СМП

Большое значение для улучшения качества оказания медицинской помощи больным с ОНМК на догоспитальном

Таблица 1. Характеристика патологических состояний, с которыми в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз ОНМК

Патологическое состояние	Клиническая картина
Гипогликемия	Симптомы могут быть сходны с ОНМК и почти всегда возникают у больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты. Развитие гипогликемии может сопровождаться генерализованным тонико-клоническим припадком. Единственный способ правильно поставить диагноз – определить концентрацию глюкозы в крови или (при невозможности измерить) ввести 40% раствор глюкозы внутривенно
Эпилептический припадок	Внезапное начало и прекращение приступа; после него обычно наступает сонливость или спутанность сознания; возможна очаговая неврологическая симптоматика, исчезающая в течение 24 ч. В анамнезе могут быть сходные приступы в прошлом, однако следует помнить, что эпилептический припадок может развиваться в дебюте инсульта и других острых заболеваний и состояний: черепно-мозговой травмы, менингита, энцефалита, гипогликемии и др.
Черепно-мозговая травма	Обязательным является факт травматического повреждения головы. Амнезия, алкогольное или наркотическое опьянение, при отсутствии очевидцев всегда затрудняет постановку правильного диагноза. На первый план в таких ситуациях выходит осмотр и пальпация головы, однако следует учитывать, что черепно-мозговая травма иногда не сопровождается повреждением мягких тканей головы и костей черепа. Очаговые симптомы могут развиваться через некоторое время (светлый промежуток) от момента получения травмы, но, как правило, всегда сочетаются с нарушением уровня сознания и менингеальным синдромом. Зачастую в постановке диагноза черепно-мозговой травмы помогает диссоциация между выраженностью угнетения сознания и умеренными очаговыми симптомами
Менингит	Остро развившийся менингеальный синдром всегда требует дифференциального диагноза между менингитом и субарахноидальным кровоизлиянием. В первом случае в клинической картине будут присутствовать и общеинфекционные симптомы, тогда как во втором – первым и обязательным симптомом будет интенсивная головная боль
Энцефалит	Клиническая картина энцефалита в большей степени напоминает развитие внутримозгового кровоизлияния. При этом помимо выраженных очаговых, общемозговых и менингеальных симптомов в дебюте энцефалита присутствуют общеинфекционные симптомы
Осложненный приступ мигрени	По началу и наличию очаговой неврологической симптоматики напоминает инсульт; до и после приступа наблюдается сильная головная боль; часто выражены нарушения чувствительности и зрения; причем первые нередко носят распространенный характер. Состояние следует подозревать у молодых пациентов, чаще женщин с сильными головными болями в анамнезе; инсульт может сопровождать мигрень. Дифференциальной диагностике приступа мигрени и субарахноидального кровоизлияния помогает отсутствие признаков нарушения сознания в первом случае и обязательное наличие менингеальных симптомов во втором
Опухоль мозга	Очаговые симптомы развиваются в течение нескольких дней. Нередко в анамнезе у таких больных имеются указания на наличие злокачественных опухолей (рак легкого, молочных желез и др.)
Истерия	Демонстрируемые очаговые симптомы не сопровождаются разницей мышечного тонуса и рефлексов, патологическими рефлексами (рефлекс Бабинского). Нарушения чувствительности у таких больных всегда распределяются строго по средней линии или анатомическим границам (уровень плечевого сустава, паховой складки)

этапе имеет повышение профессионального уровня сотрудников скорой помощи – как выездного персонала, так диспетчеров по приему вызовов населения, медицинских эвакуаторов и т.д.

Обучающие программы должны быть регулярными, поскольку эффективность разовых лекций, как правило, невелика. Примером подобной образовательной инициативы может служить школа инсульта, совместно проводимая сотрудниками НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта и ССиНМП им. А.С.Пучкова для бригад скорой помощи Москвы с апреля 2006 г. по настоящее время [10].

Структура занятий в школе инсульта представлена следующим образом: тестовый контроль на входе (20 мин), лекция (2 ч), включающая современные сведения о проблеме инсульта, данные о патогенезе, клинической картине, диагностике инсульта, тактике ведения больных на догоспитальном этапе, тестовый контроль на выходе (20 мин). Занятия проводятся 2 раза в месяц, обычно группа слушателей (врачи, фельдшеры) состоит из 20–30 человек. Если по

окончании лекции тестовый контроль написан неудовлетворительно, слушатель обязан повторно посетить следующее занятие. За время работы школы через нее прошли более 4 тыс. сотрудников станции.

Таким образом, внедрение современных организационных, методических, образовательных подходов в работу службы скорой помощи будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи больным с ОНМК, усилению преемственности между догоспитальным этапом и стационаром, внедрению новых эффективных технологий терапии инсульта.

Часто встречающиеся ошибки на догоспитальном этапе

1. Применение хлористого кальция, викасола, аминокaproновой или аскорбиновой кислоты для остановки кровотечения при подозрении на геморрагический инсульт (начинает действовать через несколько суток, при ОНМК не исследовалось).

Таблица 2. Диагностические мероприятия, проводимые бригадой СМП на вызове

Вопросы больному и/или окружающим	Диагностические мероприятия
• Известно ли точное время начала заболевания? Когда и в какой последовательности появились клинические симптомы заболевания? • Имеются ли нарушения сознания, речи, двигательной функции (слабость в конечностях), асимметрия лица, нарушения чувствительности (онемение), судороги? • Имеются ли факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, ОНМК в анамнезе и др.)? • Был ли больной инвалидизирован до настоящего заболевания и, если да, по какой причине и в какой степени?	• Оценка общего состояния и жизненно важных функций: уровня сознания, проходимость дыхательных путей и дыхания, кровообращения • Визуальная оценка: внимательно осмотреть и пальпировать мягкие ткани головы (для выявления черепно-мозговой травмы), осмотреть наружные слуховые и носовые ходы (для выявления ликворо- и гемотории) • Измерение пульса, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, АД (на двух руках); аускультация сердца и легких • Электrokардиография • Исследование глюкозы в крови • Пульсоксиметрия • Исследование неврологического статуса: 1) общемозговые симптомы 2) менингеальные симптомы 3) очаговые симптомы

2. Назначение ацетилсалициловой кислоты на СМП противопоказано, потому что невозможно исключить мозговые кровоизлияния.
3. Применение фуросемида для лечения отека мозга не показано из-за возможного резкого снижения АД и усугубления ишемии головного мозга, а также из-за развития гемоконцентрации.
4. Отказ от госпитализации пациентов с транзиторной ишемической атакой. Больные с данным нарушением госпитализируются так же, как и больные с инсультом.
5. Ноотропы в остром периоде инсульта (пирацетам, ноотропил, инстенон, пикамилон и др.) стимулируют и истощают головной мозг, находящийся в условиях ишемического повреждения.

Препараты, применение которых при инсульте не рекомендуется на догоспитальном этапе: фуросемид (вызывает гемоконцентрацию и ухудшение гемореологических показателей), пирацетам (ноотроп истощающего типа действия, применение в острейшем периоде инсульта не показано), эуфиллин, пентоксифиллин (могут вызывать синдром обкрадывания), дексаметазон, преднизолон (гормональные препараты не уменьшают отек головного мозга при инсульте), нифедипин (резко снижает уровень АД).

Литература/References

1. Crocco T, Gullett T, Stephen M, Davis. Feasibility of Neuroprotective Agent Administration by Prehospital Personnel in an Urban Setting. *Stroke* 2003; 34: 1918–22.
2. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke* 2003; 34: 71–6.
3. Harraf F, Sharma A, Brown M et al. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002; 325: 17.
4. Morris D, Rosamond W, Hinn A, Gorton R. Time Delays in Accessing Stroke Care in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine* 1999; 6: 218–23.
5. Скворцова В.И., Стаховская А.В., Мешкова К.С., Шамалов Н.А. Методология создания медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2006; 18: 3–7. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia A.V., Meshkova K.S., Shamalov N.A. Metodologiya sozdaniia mediko-ekonomicheskikh standartov okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym s ishemicheskim insultom. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii*. 2006; 18: 3–7. [in Russian]
6. Nor A, McAllister C, Louw S et al. Agreement Between Ambulance Paramedic- and Physician-Recorded Neurological Signs With Face Arm Speech Test (FAST) in Acute Stroke Patients. *Stroke* 2004; 35: 1355–9.
7. Сидоров А.М. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Sidorov A.M. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. / [in Russian]
8. <http://www.eso-stroke.org>
9. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006, 106 (12): 24–31. / Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Gubskii L.V. i dr. Sistennaia tromboliticheskaiia terapiia pri ishemicheskom insulte. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006, 106 (12): 24–31. [in Russian]
10. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N et al. Factors Influencing Early Admission in a French Stroke Unit. *Stroke* 2002; 33: 153–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shamalov@gmail.ru

Сидоров Андрей Михайлович – канд. мед. наук, ГБУ ССиНМП им. А.С.Пучкова

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А.Шамалов^{✉1}, М.А.Холопов²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ КО Городская больница №2 «Сосновая роща». 248010, Россия, Калуга, ул. Социалистическая, д. 2а

Современные технологии лечения ишемического инсульта (ИИ) включают применение в первые 4,5 ч заболевания высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга (тромболитической терапии – ТЛТ), направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде. После создания в нашей стране в составе региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений подразделений для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) произошло существенное увеличение количества процедур системной ТЛТ. В последние годы наблюдается отчетливая положительная тенденция к увеличению (более чем в 10 раз) количества больных с ИИ, которым был выполнен системный тромболизис. Дальнейшему росту числа процедур реперфузии у больных с ИИ препятствуют поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу ОНМК в связи с низкой медицинской грамотностью населения, задержки и проблемы на догоспитальном этапе, недостаточная организация при поступлении больных в стационар.

Основные факторы, влияющие на показатель «от двери до иглы»: время от поступления до осмотра врачом-неврологом, время выполнения и получения результатов нейровизуализации, время исследования необходимых лабораторных показателей, время от поступления до перевода в блок интенсивной терапии и реанимации после проведения компьютерной томографии. С точки зрения процессуальных индикаторов качества (выполнение необходимых диагностических, лечебных и других вмешательств) можно выделить следующие, негативно влияющие на безопасность и эффективность ТЛТ: ошибки при определении противопоказаний к реперфузии, несоблюдение протокола проведения тромболизиса и последующего мониторинга состояния больного.

С учетом имеющегося потенциала созданных инсультных отделений, работающих по единым порядкам и стандартам оказания медицинской помощи, представляется абсолютно реальным и необходимым увеличение количества процедур ТЛТ посредством проведения активных информационных кампаний среди населения с целью максимально ранней госпитализации пациентов с ОНМК в специализированные отделения, а также дальнейшее организационное совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с инсультом на всех этапах ее оказания.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, ишемический инсульт.

✉shamalov@gmail.ru

Для цитирования: Шамалов Н.А., Холопов М.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 46–49.

Reperfusion therapy in ischemic stroke

N.A.Shamalov^{✉1}, M.A.Kholopov²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²City hospital №2 "Pine Grove" 248010, Russian Federation, Kaluga, ul. Sotsialisticheskaya, d. 2a

Modern technologies of treatment of ischemic stroke (IS) include the use in the first 4.5 hours of the disease highly effective methods of reperfusion of the brain (thrombolytic therapy – TLT) to restore blood flow in the affected vessels. Once you have created in our country in regional vascular centers and vascular compartments of primary units for the treatment of patients with acute cerebrovascular accident (CVA) there was a significant increase in the number of procedures TLB system. In recent years there has been a clear positive trend to increase (more than 10 times) the number of patients with IS, which was carried out systemic thrombolysis. The further increase in the number of procedures of reperfusion in patients with IS prevents delays in seeking medical help for stroke due to low health literacy, delays and problems in the pre-hospital phase, the lack of organization in the admission of patients to the hospital. The main factors affecting the "door to needle" indicator: the time from admission to examination neurologist, the execution and the results of neuroimaging, the study required in laboratory parameters, the time from admission to transfer to an intensive care unit after the computer tomography. In terms of process quality indicators (implementation of the necessary diagnostic, therapeutic and other interventions) can be distinguished, affecting the safety and efficacy of thrombolytic therapy: error in determining contraindications to reperfusion, thrombolysis protocol non-compliance and follow-up monitoring of the patient.

In view of the existing potential created stroke units operating under a uniform procedure and standards of care, it is absolutely real and necessary to increase the number of procedures TLT through active public information campaigns in order to maximize the early hospitalization of patients with stroke in specialized departments, as well as further organizational improving the system of care for patients with stroke in all phases of its provision.

Key words: thrombolytic therapy, ischemic stroke.

✉shamalov@gmail.ru

For citation: Shamalov N.A., Kholopov M.A. Reperfusion therapy in ischemic stroke. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 46–49.

Ишемический инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости вследствие высоких показателей частоты его развития, смертности и инвалидизации [1]. Системный (внутривенный) тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным методом терапии ишемического инсульта в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики в соответствии с рекомендациями Европейской инсультной организации (ESO), Американской ассоциации сердца и Американской инсультной ассоциации (AHA/ASA); класс доказательности 1, уровень А [2, 3]. Эффективность и безопасность rt-PA при инсульте были показаны в ряде крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS I, II, III, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke – ATLANTIS, B) [4–8].

В связи с большей эффективностью тромболитической терапии (ТЛТ) по сравнению с другими методами лечения

в острейшем периоде инсульта, а также исходя из фармакоэкономических данных [9, 10] в настоящее время значительные усилия прилагаются к увеличению числа пациентов, у которых может использоваться тот или иной метод реперфузии [11].

В Российской Федерации методы системного и селективного внутриартериального тромболизиса впервые были внедрены в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России в 2005–2006 гг. [12, 13], однако до 2008–2009 гг. тромболизис применялся только в отдельных центрах, преимущественно в университетских или академических клиниках [14, 15]. В соответствии с постановлениями Правительства РФ с 2008 г. в нашей стране была начата реализация мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями. В составе региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений созданы подразделения для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), в которых

Частота госпитализации больных с ишемическим инсультом в первые 4,5 ч от начала заболевания, а также показатель частоты выполнения ТЛТ у данных больных

Показатель	Годы				
	2009	2010	2011	2012	2013
Больные с ишемическим инсультом, госпитализированные в первые 4,5 ч заболевания, %	17,9	18,6	18,1	18,4	18,0
Больные, которым была выполнена системная ТЛТ, % от поступивших в первые 4,5 ч	8,8	7,1	6,4	7,0	7,1

внедряются современные методы диагностики, лечения, реабилитации и вторичной профилактики инсульта, в том числе – реперфузионная терапия [16].

По данным Федерального госпитального регистра стационарного больного с ОНМК, в процессе реализации программы совершенствования медицинской помощи сосудистым больным наблюдалось существенное увеличение абсолютного количества процедур системной ТЛТ (453 процедуры в 2009 г., 5515 – в 2014 г.); см. рисунок. Таким образом, в течение последних 5 лет имеется отчетливая положительная тенденция к увеличению числа больных, которым был выполнен системный тромболизис, однако доля лиц, которым проводилась таковая терапия, остается приблизительно на одном уровне – около 2% (абсолютное число пролеченных увеличивалось за счет открытия новых инсультных отделений). Данный показатель существенно меньше аналогичного в развитых западных странах, где частота выполнения процедур реперфузии может достигать 5–10% [17, 18]. Необходимо отметить, что достижение аналогичного (2–3%) показателя, например, в США заняло около 10 лет (с момента одобрения РТАП в качестве метода рутинной терапии в 1996 г.) [19], при этом ТЛТ внедрялась в действующих инсультных центрах, тогда как в РФ в достаточно сжатые сроки (2008–2012 гг.) была реализована программа по созданию центров, их оборудованию, обучению специалистов и внедрению современных методов диагностики и лечения, в том числе и тромболизиса.

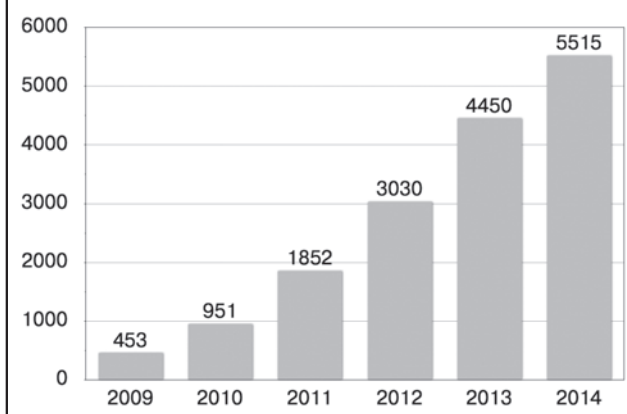
Следует отметить, что, по данным госпитального регистра, в нашей стране только около 18% пациентов с ишемическим инсультом госпитализируются в периоде терапевтического окна (см. таблицу). Частота выполнения ТЛТ среди больных, поступивших в первые 4,5 ч от начала инсульта, составляет 7–8%, что существенно меньше ожидаемой потребности в реперфузионной терапии.

Как свидетельствует опыт ведущих клиник, выполнение системной ТЛТ возможно до 40–50% случаев среди всех пациентов, госпитализированных в периоде терапевтического окна [19–22]. Соответственно, 50–60% приходится на долю пациентов с геморрагическим инсультом и другими противопоказаниями к тромболизису или с другими заболеваниями, имитирующими инсульт.

Таким образом, в инсультных отделениях РФ имеется существенный потенциал к увеличению частоты выполнения процедур системной ТЛТ. Прогнозируемое число больных, которым должен проводиться тромболизис (исходя из ежегодного количества 450 тыс. случаев ОНМК и с учетом поступления в первые часы 18% пациентов с ишемическим инсультом), может составить около 20 тыс. в год.

Существует ряд факторов, препятствующих дальнейшему росту удельного веса процедур реперфузии у больных с ишемическим инсультом: поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу ОНМК в связи с низкой медицинской грамотностью населения, различные задержки и проблемы на догоспитальном этапе, недостаточная организация при поступлении больных в стационар (прежде всего задержки в выполнении разных диагностических процедур), в ряде случаев – недостаточная мотивация медицинского персонала к выполнению ТЛТ.

Наиболее существенным фактором внедрения новых высокоэффективных технологий лечения инсульта является

Количество выполненных процедур системной ТЛТ в РФ с 2009 по 2014 г.

максимально раннее поступление больных в специализированные отделения для лечения больных с ОНМК. В связи с этим особое значение имеют проведение образовательных кампаний для населения с целью повышения информированности о признаках ОНМК, минимизация задержек при транспортировке на догоспитальном этапе, сокращение времени обследования больного и правильная маршрутизация потоков поступающих больных внутри стационара.

Промежуток времени от возникновения первых симптомов ОНМК до обращения за медицинской помощью – один из наиболее значимых факторов задержек на догоспитальном этапе [23, 24]. Ведущими причинами отсроченного обращения населения за медицинской помощью являются неосведомленность о признаках инсульта и непонимание их серьезности, а также надежда на то, что данные симптомы исчезнут самостоятельно. В связи с этим одним из наиболее важных и приоритетных направлений является разработка обучающих программ не только для медицинских специалистов, но и для широких слоев населения. Как показал ряд исследований, проведение подобных программ действительно повышает уровень осведомленности населения и способствует увеличению количества обращений за медицинской помощью в первые минуты и часы после начала инсульта [25]. С целью максимального охвата населения следует использовать ресурсы, имеющие наибольший информационный охват, такие как средства массовой информации, в частности, как это было показано в исследовании С. Hodgson и соавт. [26]. Авторы оценивали эффективность влияния средств массмедиа, в частности телевизионных информационных роликов, на осведомленность населения старше 45 лет о симптомах инсульта, на частоту госпитализации больных в первые 2,5 и 5 ч от начала развития заболевания, а также на количество поступлений с диагнозом транзиторной ишемической атаки. Результаты исследования убедительно показали, что информирование населения подобным образом является эффективным мероприятием, способствующим повышению обращаемости за медицинской помощью (увеличение для общей обращаемости – на 9%, поступлений в течение 5 ч – 15% и поступлений в течение 2,5 ч от начала заболевания – 5%, для транзиторной ишемической атаки – на 30%).

Кроме низкой информированности населения о признаках ОНМК, негативно влияющего на раннюю госпитализацию больных с инсультом, существует множество факторов, связанных с организацией работы службы скорой помощи, также приводящих к более поздней госпитализации.

В РФ подавляющее большинство пациентов с ОНМК в первую очередь обращаются за медицинской помощью в службу скорой помощи и, соответственно, ею и госпитализируются. До последнего времени имелись существенные региональные различия по ряду показателей, таких как частота госпитализации, точность диагностики ОНМК и времени транспортировки больных в стационар. По данным регистра инсульта, проведенного Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом в конце 1990-х – начале 2000-х годов, частота госпитализации варьировала от 38,5 до 81,1% в разных городах [27]. Внедрение программы совершенствования медицинской помощи позволило значительно уменьшить временные затраты при обслуживании вызова бригадами скорой медицинской помощи, сократить время от начала заболевания до обращения за медицинской помощью, а также время от вызова бригады до первого контакта с больным. Кроме того, значительно увеличилось число больных, госпитализированных в первые часы заболевания [28, 29]. Тем не менее и в настоящее время можно выделить ряд факторов, существенно ограничивающих быструю госпитализацию пациентов в специализированные отделения.

Прежде всего это связано с неиспользованием формализованных алгоритмов телефонного опроса диспетчером скорой помощи, недостаточным качеством диагностики ОНМК бригадой скорой медицинской помощи, отсутствием информирования стационара о поступлении больного, госпитализацией пациента через общий приемный покой, стремлением бригады скорой медицинской помощи выполнить весь стандарт лечения больного с ожиданием эффекта от лечения, что особенно критично для больных в периоде терапевтического окна, вызовом на себя специализированной бригады. В некоторых случаях, особенно на удаленных территориях в условиях фельдшерской бригады, практикуется транспортировка пациента в ближайшую медицинскую организацию, где отсутствует специализированное инсультное отделение, для подтверждения диагноза ОНМК врачом и в случае подтверждения такового – госпитализация уже в первичное или региональное сосудистое отделение. Совокупность данных факторов может приводить к значительным задержкам госпитализации в специализированное отделение и, как следствие, к уменьшению частоты выполнения процедур ТЛТ.

В соответствии с рекомендациями АНА/ASA показатель времени «от двери до иглы» (от поступления до начала ТЛТ) не должен превышать 60 мин (в идеале – чем меньше, тем лучше) [3]. Данный показатель является интегративным и в целом отражает качество организации помощи при госпитализации пациентов в конкретной медицинской организации.

Основными факторами, влияющими на показатель «от двери до иглы», являются: время от поступления до осмотра врачом-неврологом, время выполнения и получения результатов нейровизуализации, время выполнения необходимых лабораторных показателей, время от поступления до перевода в блок интенсивной терапии и реанимации после компьютерно-томографического исследования в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным с ОНМК (приказ Минздрава России от 25.11.2012 №928н).

Перечисленные факторы являются временными индикаторами качества медицинской помощи [29]. С точки зрения процессуальных индикаторов качества (выполнение необходимых диагностических, лечебных и других вме-

шательств) можно выделить следующие, критично влияющие на безопасность и эффективность ТЛТ: ошибки в определении противопоказаний к реперфузии, несоблюдение протокола проведения тромболизиса и последующего мониторинга состояния больного.

Как показал анализ 137 историй болезни из инсультных отделений разных регионов, при определении противопоказаний к ТЛТ наиболее часто встречаются некорректное использование шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (НИН), являющейся общепризнанным инструментом определения степени тяжести больного с ОНМК [3] (например, оценка двигательного дефицита только в паретичных конечностях, неправильная оценка дизартрии, афазии, чувствительных нарушений и т.д.), недооценка ранних компьютерно-томографических признаков ишемического поражения головного мозга (наиболее критичным является игнорирование гиподенсивности более 1/3 размера бассейна средней мозговой артерии), неполный сбор анамнеза. Подобные нарушения протокола приводят к выполнению ТЛТ у пациентов с тяжелым инсультом (в том числе в сопоре и коме), которым реперфузия уже противопоказана, зачастую – с осложнениями или без существенного эффекта. Все это не может не приводить к увеличению летальности, способствует разочарованию специалистов в методике. В ряде случаев в историях болезни отсутствуют результаты лабораторных исследований, необходимых для выполнения ТЛТ, например, данные о количестве тромбоцитов (наиболее критичного показателя) отсутствовали в 20% проанализированных историй болезни.

Среди отклонений от протокола выполнения процедуры ТЛТ и последующего мониторинга в течение последующих 24 ч следует отметить: отсутствие или недостаточный мониторинг витальных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений и др.) в 17% случаев, невыполнение повторной компьютерной или магнитно-резонансной томографии в конце первых суток заболевания – в 23%, назначение антиагрегантов или антикоагулянтов в 10% случаев, что существенно увеличивает риск геморрагических осложнений [3]. Несоблюдение или недостаточное выполнение временных и процессуальных индикаторов может сказываться на показателях индикаторов качества медицинской помощи по исходу заболевания – уровню летальности и степени функционального восстановления.

Оценка качества оказания медицинской помощи врачом-экспертом страховой медицинской организации проводится на основании федерального и регионального законодательства об экспертизе качества, но в рутинной работе эксперт-специалист опирается прежде всего на порядок оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи пациентам с тем или иным заболеванием, а также на здравый смысл и клиническую логику медицинской помощи. В частном случае оценки качества медицинской помощи больным с ОНМК, прежде всего больным с ишемическим инсультом, и проведения системной реперфузионной терапии в экспертной работе используются Порядок оказания медицинской помощи больным с ОНМК, утвержденный приказом №928н от 15.11.2012 Минздрава России, и Стандарт оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом №1740н от 29.12.2012. В соответствии с тарифным соглашением, заключаемым в том или ином регионе с участием всех заинтересованных структур (региональный орган управления здравоохранением, территориальный фонд обязательного медицинского страхования, страховые медицинские организации) при невыполнении того или иного показанного пациенту вмешательства (исследования, назначения лекарственного препарата и т.п.) медицинскому учреждению не оплачивается та или иная доля страховой

суммы за оказание медицинской услуги вплоть до 100% неоплаты и/или накладываются штрафные санкции. Размеры штрафных санкций и неоплаты зависят от того, каким образом это оговорено в заключенном тарифном соглашении. Даже на территории одного региона в разные годы эти штрафные санкции могут значимо отличаться.

В частности, при экспертизе качества оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК в одном из первичных сосудистых центров Калужской области были выявлены 3 случая, когда пациентам с ишемическим инсультом при наличии показаний и отсутствии противопоказаний не была проведена системная ТЛТ. Это привело к отказу в оплате 50% стоимости случая оказания медицинской помощи больному с ОНМК. Стоимость оказания медицинской помощи больному с инсультом составляла 73 491 руб., соответственно, медицинская организация недополучила 110 236 руб. Кроме смягчения тарифного соглашения по отношению к невыполнению порядка и стандартов оказания медицинской помощи стоит иметь в виду, что в большинстве случаев наложение штрафных санкций приводит не к улучшению качества оказания медицинской помощи конкретному больному, а к улучшению написания медицинской документации. Поэтому решение задачи по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК, в том числе и по проведению ТЛТ, необходимо искать не только в штрафных санкциях, но и в повышении уровня образования и мотивации медицинского персонала.

Таким образом, в последние годы реперфузионная терапия в нашей стране стала частью рутинной клинической практики и не является прерогативой ограниченного количества крупных научных центров, результаты внедрения ТЛТ в отношении безопасности и эффективности сопоставимы с зарубежными данными. С учетом имеющегося потенциала созданных инсультных отделений, работающих по единым порядкам и стандартам оказания медицинской помощи, представляются абсолютно реальными и необходимыми увеличение количества процедур ТЛТ посредством проведения активных информационных кампаний среди населения с целью максимально ранней госпитализации пациентов с ОНМК в специализированные отделения, а также дальнейшее организационное совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с инсультом на всех этапах ее оказания.

Литература/References

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH et al on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Global Health* 2013; 1 (Issue 5): e259–e281.
- <http://www.eso-stroke.org>
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 (24): 1117–1123.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al for the ECASS Study Group. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274 (13): 1681–1689.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352 (Issue 9136): 1245–51.
- Clark WM, Wissman S, Albers G et al for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 2019–26.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.

- Fagan SC, Morgenstern LB, Pettit A et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology* 1998; 50: 883–90.
- Guzauskas GF, Boudreau DM, Villa KF et al. The cost-effectiveness of primary stroke centers for acute stroke care. *Stroke* 2012; 43: 1617–23.
- Krutt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M et al. Door-to-Needle Time and the Proportion of Patients Receiving Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Uniform Interpretation and Reporting*. *Stroke* 2013; 44: 3249–53.
- Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (12): 24–31. / Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Gubskii L.V. i dr. Sistemnaia tromboliticheskaia terapiia pri ishemicheskom insul'te. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (12): 24–31. [in Russian]
- Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Волынский Ю.Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитиза при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (12): 32–40. / Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Volynskii Yu.D. i dr. Vysokaia effektivnost' selektivnogo vnutriarterial'nogo trombolizisa pri lechenii ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s okkluziei arterii krupnogo kalibra. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (12): 32–40. [in Russian]
- Демин Т.В., Сайхунуов М.В., Хасанова Д.Р. Опыт применения внутривенного тромболитиза при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 1: 42–6. / Demin T.V., Saikhunov M.V., Khasanova D.R. Opyt primeneniia vnutrivennogo trombolizisa pri ishemicheskom insul'te. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2010; 1: 42–6. [in Russian]
- Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4: 53–7. / Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. i dr. Mekhanizmy reperfuzii pri vnutrivennoi tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2012; 4: 53–7. [in Russian]
- Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Рамазанов Г.Р. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. *Инсульт. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 12 (Вып. 2): 17–22. / Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Anisimov K.V., Ramazanov G.R. Rezultaty vnedreniia tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te v Rossiiskoi Federatsii. *Insul't. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 12 (Вып. 2): 17–22. [in Russian]
- Bray BD, Campbell J, Cloud GC et al on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party Group. Bigger, Faster? Associations Between Hospital Thrombolysis Volume and Speed of Thrombolysis Administration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 3129–35.
- Kunisawa S, Kobayashi D, Lee J et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23 (4): 724–31.
- Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED et al for the Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Utilization of Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 346–50.
- Van Wijngaarden JD, Dirks M, Niessen LW et al. Do centres with well-developed protocols, training and infrastructure have higher rates of thrombolysis for acute ischaemic stroke? *Q J Med* 2011; 104: 785–91.
- Van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R et al. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* 2009; 40 (10): 3390–2.
- Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (4): 294–8.
- Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005; 14: 408–12.
- Mosley I, Nicol M, Donnan G et al. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007; 38: 2765–70.
- Stern EB, Berman ME, Thomas JJ, Klassen AC. Community Education for Stroke Awareness. An Efficacy Study. *Stroke* 1999; 30: 720–3.
- Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007; 38: 7: 2115–22.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (5). / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. i dr. Epidemiologiia insul'ta v Rossii. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (5). [in Russian]
- Биденко М.А., Шпрых В.В. Оценка качества оказания медицинской помощи больным мозговым инсультом по данным госпитального регистра в г. Иркутске. *Сиб. мед. журн.* 2009; 2: 68–70. / Bidenko M.A., Shprakh V.V. Otsenka kachestva okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nyim mozgovym insul'tom po dannym gospi-tal'nogo registra v g. Irkutsk. *Sib. med. zhurn.* 2009; 2: 68–70. [in Russian]
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Лелиук В.Г. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями», Ярославль, 2011. М.: Реал-Тайм, 2011; с. 13–33. / Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Leliuk V.G. i dr. Stanovlenie sistemy okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nyim s tserebral'nyim insul'tom v Rossiiskoi Federatsii. Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovershenstvovanie okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nyim s sosudistymi zabolevaniiami», Yaroslavl', 2011. M.: Real-Taim, 2011; s. 13–33. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shamalovn@gmail.ru
Холопов Максим Алексеевич – главный врач ГБУЗ КО ГБ №2 «Сосновая роща»

Ведение пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде инсульта (междисциплинарный подход)

С.Н.Норвилс[✉], И.В.Царева, А.Н.Старицын, А.В.Ярославцев, В.А.Ануфриев, Т.В.Ануфриева

ГБУЗ Городская клиническая больница №79 Департамента здравоохранения г. Москвы. 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, д. 1

Цель данной статьи – показать важную роль междисциплинарного подхода в ведении пациентов с нейрогенной дисфагией, своевременности выявления нарушений функции глотания, адекватности назначения способов питания, значимости восстановительных методов терапии. Описание клинического случая основывается на данных из медицинской карты пациентки, находившейся на лечении в первичном сосудистом отделении в остром периоде стволового инсульта. Дана оценка скоординированным действиям междисциплинарной бригады в рамках проведенных реабилитационных мероприятий, в результате которых удалось избежать летального исхода и выписать пациентку из стационара в стабильном состоянии, с пероральным способом питания.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия, дизартрия, междисциплинарный подход, нутриционный статус, аспирационная пневмония, ателектаз легкого, санационная бронхоскопия, реабилитационные мероприятия, компьютерная томография, стандартизированная скрининговая шкала.

[✉]info@gkb79.mosgorzdrav.ru

Для цитирования: Норвилс С.Н., Царева И.В., Старицын А.Н. и др. Ведение пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде инсульта (междисциплинарный подход). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 50–54.

Management of patients with neurogenic dysphagia in acute stroke (multidisciplinary approach)

S.N.Norvils[✉], I.V.Tsareva, A.N.Staritsyn, A.V.Yaroslavcev, V.A.Anoufrieve, T.V.Anufrieva

City clinical hospital №79 of the Department of Health of Moscow. 115487, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Millionshchikova, d. 1

The purpose of this article is to show an important role of a multidisciplinary approach in the management of patients with neurogenic dysphagia, early detection of swallowing dysfunction, adequacy purpose way of feeding, the importance of rehabilitation treatments. The description of a clinical case is based on data from a medical record of the patient who was treated in primary vascular department in acute brainstem stroke. The estimation of an multidisciplinary team coordinated action in the framework of rehabilitation measures, resulting in avoided mortality and discharge the patient from the hospital in a stable state, with oral feeding.

Key words: neurogenic dysphagia, dysarthria, multidisciplinary approach, nutritional status, aspiration pneumonia, pulmonary atelectasis, remedial bronchoscopy, rehabilitation measures, computer tomography scanner, standardized screening scale.

[✉]info@gkb79.mosgorzdrav.ru

For citation: Norvils S.N., Tsareva I.V., Staritsyn A.N. et al. Management of patients with neurogenic dysphagia in acute stroke (multidisciplinary approach). Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 50–54.

Дисфагия (греч. dys + phagein – есть, глотать) – это нарушение функции глотания, при котором отмечается ощущение дискомфорта или затруднение транспортировки пищевого болюса изо рта в желудок.

Дисфагия является частым спутником инсульта и диагностируется у 20–80% пациентов в остром периоде заболевания [1]. Поскольку расстройство акта глотания при инсульте имеет, как правило, нейрогенное происхождение и определяется рядом неврологических нарушений и дисфункций (нейродвигательных, нейрочувствительных, коркового управления), у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) предпочтительнее использовать термин «нейрогенная дисфагия».

Нейрогенная дисфагия – это нарушение координированных последовательных движений мышц в акте глотания, при котором пероральный прием пищи или жидкости является небезопасным. Отсутствие или ослабление коркового контроля; слабость лицевых мышц; снижение уровня чувствительности, а также ограничение движений нижней челюсти, губ, языка, мягкого неба приводят к затруднению продвижения болюсов из ротовой полости к глотке. Жалобы отмечаются во время или после еды/питья/сглатывания слюны. Нарушение функционального взаимодействия структур, участвующих в акте глотания, приводит к тому, что больной не способен совершить даже элементарный глоток. Срыв сенсомоторного управления процессом глотания и приводит к нейрогенной дисфагии.

Причиной перечисленных расстройств могут служить поражения разных уровней нервной системы (кора, подкорковые образования, ствол мозга, мозжечок, периферические нервы, мышцы и сенсорные рецепторы).

Нарушение функции глотания зачастую ассоциируется с худшим функциональным исходом заболевания [2]. Дис-

фагия влечет за собой осложнения со стороны дыхательной системы, изменения нутриционного статуса, обезвоживание и истощение. Голодание или недостаточное питание активизирует катаболические процессы, способствует развитию инфекций, быстрому появлению пролежней вследствие нарушения трофики тканей, что значительно отягчает течение острого инсульта. В результате гиповолемии снижается артериальное давление (АД), появляются запоры, сухость слизистых оболочек, развивается почечная недостаточность. Ненормативный глоток увеличивает риск попадания частиц пищи, жидкости, слюны в дыхательные пути, что увеличивает риск развития аспирационной пневмонии и ателектаза легкого. Аспирационные пневмонии, по разным данным, становятся причиной летального исхода от 20 до 62% лиц с нейрогенной дисфагией [3]. Дисфагия приводит к нарушению психического статуса больного вплоть до развития тяжелых депрессий. Качество жизни пациента резко ухудшается. Все перечисленные осложнения в критическом состоянии могут привести к увеличению продолжительности периода госпитализации и в итоге – летальному исходу.

Предупредить нейрогенную дисфагию нельзя, но при качественной оценке нарушений функции глотания и адекватно подобранном лечении можно предотвратить развитие медицинских осложнений и тем самым снизить дополнительные финансовые затраты на терапию.

В соответствии с рекомендациями Европейской инициативы по профилактике и лечению инсульта (European Stroke Initiative – EUSI, 2003) проверка функции глотания у всех пациентов, поступающих в стационар с диагнозом «инсульт», является обязательной в протоколе курации больного, а коррекция дисфагии при ее обнаружении и обеспечение адекватного питания должны быть

неотъемлемыми составляющими базисного лечения инсульта [4].

Чрезвычайно важно определить наличие нарушений глотания на ранней стадии инсульта, выявить причину данных расстройств и назначить соответствующие реабилитационные мероприятия в целях предотвращения развития тяжелых осложнений.

Диагностика и терапия дисфагии требуют междисциплинарного подхода. Все специалисты первичного сосудистого отделения ГБУЗ ГКБ №79, вовлеченные в реабилитационный процесс, работают в команде, обсуждая стратегию и тактику ведения больных данной категории.

Алгоритм обследования пациента с нарушением глотания:

1. Оценка физического и неврологического статуса больного врачом-реаниматологом и/или неврологом.
2. Оценка функции глотания по стандартизированной скрининговой шкале медицинской сестрой (тест 3 глотков).
3. Проведение логопедом медико-логопедического исследования функции глотания, включающего более детальную оценку симптомов дисфагии для определения плана лечения с учетом тяжести общего состояния больного и возможности осуществления с ним контакта (в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга).
4. Совместное обсуждение врачами и логопедом результатов оценки функции глотания и выбора способа питания больного (модификационная диета или постановка назогастрального зонда – НГЗ).
5. Оценка врачом лечебной физкультуры (ЛФК) двигательных возможностей пациента, его способности постурального контроля; определение функциональных резервов больного посредством проведения малонагрузочного функционального тестирования и последующее совместное обсуждение с логопедом подбора оптимальной позы во время приема пищи.
6. Расчет энергетической ценности модифицированных по консистенции продуктов врачом-неврологом и диетологом.
7. Разработка логопедом рекомендаций для среднего медицинского персонала и родственников больного по правилам кормления пациента и ухода за ротовой полостью.

По окончании диагностики междисциплинарная бригада проводит реабилитационные мероприятия и мониторинг состояния нарушенной функции.

В данной статье на примере больной Н. в остром периоде стволового инсульта продемонстрированы координированные действия междисциплинарной бригады в рамках проведения реабилитационных мероприятий, в результате которых удалось избежать летального исхода и выписать пациентку из стационара в стабильном состоянии с физиологичным питанием.

Клинический случай

Больная Н. 76 лет (1938 год рождения), 11.02.15 в 20 ч 38 мин была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в ГБУЗ ГКБ №79 с жалобами на головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, нарушение речи и слабость в правых конечностях.

В приемном покое осмотрена неврологом (диагноз: цереброваскулярная болезнь, инфаркт головного мозга – ГМ в вертебробазилярной системе) и терапевтом (диагноз: ишемическая болезнь сердца – ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма мерцательной аритмии, гипертоническая болезнь – ГБ III стадии, хроническая сердечная недостаточность – ХСН); проведены лабораторные исследования: электрокардиография, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время.

Через 20 мин после поступления была выполнена компьютерная томография (КТ) ГМ и костей черепа: желудочки мозга расширены, симметричные (D=S 20–19), полость 3-го желудочка расширена – 11 мм; плотность перивентрикулярного белого вещества снижена – лейкоареоз; срединные структуры не смещены; субарахноидальное ликворное пространство расширено по конвекситальным поверхностям и в латеральных щелях; базальные цистерны не деформированы; выраженный атеросклероз сосудов ГМ; отмечается расширение правой вертебробазилярной артерии (ВБА) до 17×14 мм за счет тромбированной аневризмы; свежие костно-травматических изменений не определяется; костно-травматических и костно-патологических изменений костей свода и основания черепа не обнаружено; пневматизация придаточных пазух не нарушена; внутренние слуховые каналы не расширены, симметричны.

Заключение: КТ-признаки смешанной заместительной гидроцефалии; дисциркуляторная энцефалопатия; атеросклероз сосудов ГМ; тромбированная аневризма правой ВБА; костно-травматических изменений костей свода и основания черепа не выявлено.

Больная по клиническим показаниям госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №3 в 21 ч 15 мин.

Из анамнеза известно, что страдает ГБ много лет (максимальные цифры АД 210/110 мм рт. ст.), ИБС, атеросклерозом сосудов сердца, ГМ, постоянной формой мерцательной аритмии, ХСН. Лечение нерегулярное и неадекватное. Пенсионер. Инвалид 2-й группы. Образование – среднее. Проживает в семье.

Настоящее состояние тяжелое. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Пастозность голеней и стоп. Свежих травм на коже и видимых слизистых головы не обнаружено. Прикуса языка нет. Повышенного питания. В легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца: приглушены, ритм неправильный. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Пульс 66 уд/мин. АД 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Перистальтика выслушивается. Печень у края реберной дуги. Функции газовых органов не контролирует. Катетеризирован мочевого пузыря, моча светло-желтая, прозрачная. Пальпация и аускультация общих сонных артерий: без четкой разницы сторон.

Неврологический статус: в сознании, заторможена, адинамична. Продуктивному контакту доступна, дизартрия, когнитивно снижена. Менингеальных знаков нет. Глазные щели D>S, птоз слева; зрачки: D=S, фотореакции сохранены. Нистагм среднеразмашистый вправо, влево. Диплопии нет. Объем движений глазных яблок полный. Корнеальные рефлексы сохранены. Сглаженность правой носогубной складки, язык девирует вправо. Глоточные рефлексы снижены с двух сторон. Поперхивается при глотании жидкости. Проба Барре: умеренный правосторонний гемипарез. Мышечный тонус снижен справа. Сухожильные рефлексы выше справа, патологические стопные знаки с двух сторон. Симптомы орального автоматизма с обеих сторон. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы не выполняет. Чувствительных нарушений не установлено.

Оценка по шкалам: шкала комы Глазго – 15 баллов, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – 10 баллов, Рэнкина – 5 баллов.

В отделении медсестрой проведена оценка глотания по стандартизированной скрининговой шкале (тест 3 глотков). Питание при помощи медперсонала.

На основании данных анамнеза (острое начало, ГБ, мерцательная аритмия), данных объективного исследования (наличие нистагма, птоза слева, дизартрии, правостороннего гемипареза, отсутствия менингеального синдрома),

параклинических методов исследования (данные КТ ГМ) был выставлен диагноз: цереброваскулярная болезнь, инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий (бассейн ВБА-системы) на фоне атеросклероза сосудов ГМ, ГБ III стадии, риск 4. Тромбированная аневризма ВБА. ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Нарушение ритма по типу мерцательной аритмии, постоянная форма. Недостаточность кровообращения 2-й степени.

Назначены постельный режим, стол – ничего через рот (НЧР), смена положения тела через 2 ч, ингаляция увлажненного кислорода, общая санитарная обработка, медикаментозная терапия.

В 23 ч 30 мин больная была осмотрена выездным сосудистым нейрохирургом, диагностирован ишемический инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии. Учитывая характер поражения, показаний для нехирургического лечения и перевода в нехирургическое отделение нет. Рекомендована консервативная терапия.

Осмотр логопедом (12.02.2015):

- Медико-логопедическое исследование функции глотания: сознание ясное, инструкции выполняет, может контролировать положение головы; предъявляет жалобы на плохой аппетит; при обследовании на всех консистенциях жидкой и твердой пищи отмечается затруднение жевания и формирования пищевого болюса; увеличена продолжительность акта еды; поперхивание, сильный рефлексорный кашель после приема жидкости; изменение качества голоса сразу после глотка; затрудненное дыхание во время еды.
- Медико-логопедическое исследование дизартрии: дыхание поверхностное, дизритмичное из-за тяжести состояния; сглаженность носогубной складки справа; зубные ряды ненормативны; слабость периоральной мускулатуры; мягкое небо малоподвижное; небный язычок (uvula) по средней линии; рефлекс с небных дужек отсутствуют; язык чистый, трофика сохранена, девирует вправо, тонус низкий; объем движений ограничен; глоточные рефлекс низкие; функция глотания нарушена; голос слабый, истощающийся; тембр с легкой назализацией; голосовые модуляции отсутствуют; произношение изолированных звуков нарушено незначительно; в речевом потоке степень разборчивости речи смазана; темп речи замедлен.

Заключение: бульбарная дизартрия, дисфония (в структуре дизартрии); нейрогенная дисфагия (орофарингеальная фаза). Рекомендованы проведение компенсаторных и реабилитационных мероприятий (с учетом тяжести состояния больной); кормление НЧР с целью предупреждения аспирации дыхательных путей; санация и увлажнение ротовой полости.

По результатам диагностики дежурным врачом-реаниматологом был установлен НГЗ для оказания полноценной нутриционной поддержки больной и профилактики развития медицинских осложнений.

Пациентка была крайне недовольна установкой НГЗ. Настойчиво выражала желание питаться естественным путем. Неоднократно самостоятельно удаляла зонд. Разъяснения врача и логопеда о жизнеугрожающих последствиях таких необдуманных действий не оказывали должного эффекта. Родственники также недооценивали серьезности сложившейся ситуации, считая постановку НГЗ чрезвычайно дискомфортной процедурой, и в отсутствие медперсонала пытались докармливать больную.

В результате неадекватных действий пациентки и прерывания энтерального питания принятием пищи через рот состояние больной резко ухудшилось. Пациентка стала вялой, сонливой. На вопросы отвечала замедленно, од-

носно. Голос тихий, осиплый. Появились рецидивирующая лихорадка в вечерние часы, затруднения в управлении собственным слюноотделением, усиленная трахеальная гиперсекреция, потеря аппетита. Дыхание «влажное» с клокотом в груди, трофические расстройства голени и стоп.

При контрольной КТ в сравнении с исследованием от 11.02.15 в варолиевом мосту определяется очаг гиподенсной плотности до 22×18×12 мм. **Заключение:** ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой ВБА.

Рентгенография грудной клетки: правое легкое не визуализируется, коллабированно. Тень средостения полностью смещена в правую половину грудной клетки. Диафрагма и синус справа затемнены. Левое легкое – очагово-инфильтративных теней не обнаружено.

Заключение: ателектаз правого легкого (рис. 1).

Заключение хирурга: тотальный ателектаз правого легкого; аспирационная пневмония; показана лечебно-диагностическая бронхоскопия.

Заключение терапевта: ателектаз правого легкого; вторичная правосторонняя пневмония; для уточнения диагноза показана КТ органов грудной клетки.

По показаниям проведена санационная бронхоскопия: эндоскоп проведен через интубационную трубку. Конец последней расположен в 2,5 см над кариной. Просвет трахеи свободный. Просвет правого главного бронха, а также долевого и сегментарных бронхов справа заполнен светлым слизистым, довольно густым отделяемым (рис. 2).

Последнее удалено с помощью отсоса. Устья осматриваемых бронхов округлой формы, широкие; междолевые и межсегментарные шпоры острые, подвижные. Слизистая оболочка осматриваемых бронхов справа – с умеренной гиперемией. Слева просвет трахеобронхиального дерева без особенностей, слизистая розового цвета. Выполнена санация методом вакуум-аспирации через эндоскоп с инстилляцией 40 мл 2% раствора соды, с последующим введением 4,0 мл 2,4% раствора эуфилина. После этого в просвет трахеобронхиального дерева справа введено 5,0 мл раствора цефтриаксона + дексаметазон (рис. 3).

Заключение: искусственная вентиляция легких; диффузный правосторонний бронхит 1-й степени интенсивности воспаления.

Повторная рентгенография грудной клетки (на следующий день): правое легкое снижено в объеме. Тень средостения смещена вправо. Диафрагма и синус справа затемнены. Левое легкое – очагово-инфильтративных теней не обнаружено. **Заключение:** частичный ателектаз правого легкого – положительная динамика (рис. 4).

Рентгенография грудной клетки через 10 дней: легкие расправлены полностью, одинаковой прозрачности, без свежих очаговых и инфильтративных изменений; легочной рисункой перестроен по смешанному типу со сгущением в нижних отделах; корни не расширены, структурность их снижена; синусы свободные; купола диафрагмы с ровными четкими контурами; тень средостения не смещена; тень сердца увеличена за счет левых отделов, не смещена. **Заключение:** диффузный пневмосклероз; аортокардиосклероз (рис. 5).

В результате проведения восстановительных мероприятий в течение 24 дней общее соматическое состояние больной и состояние функции глотания улучшились. Энтеральное питание было прекращено, НГЗ удален. Необходимость в установке чрескожной эндоскопической гастростомы отпала. Пациентка смогла вернуться к пероральному питанию, в основе которого в лечебных целях применялись загущенные жидкости и модифицированные консистенции пищи.

Было проведено обучение родственников правилам кормления и позиционирования больной. Даны рекомендации по выбору консистенции пищи и степени загуще-

Рис. 1. Ателектаз правого легкого.



Рис. 2. Вид бронха до санации.

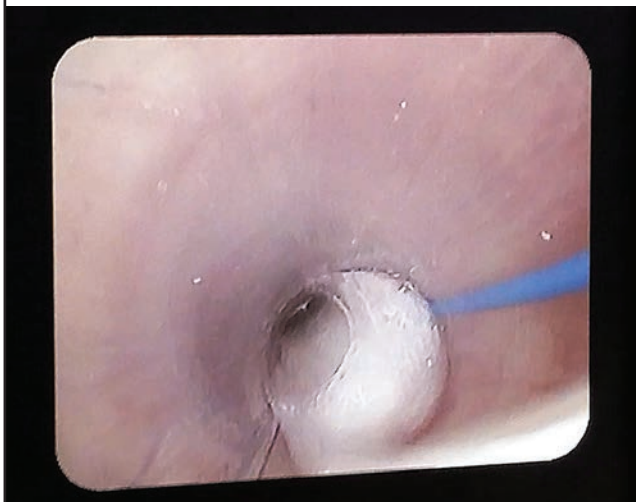
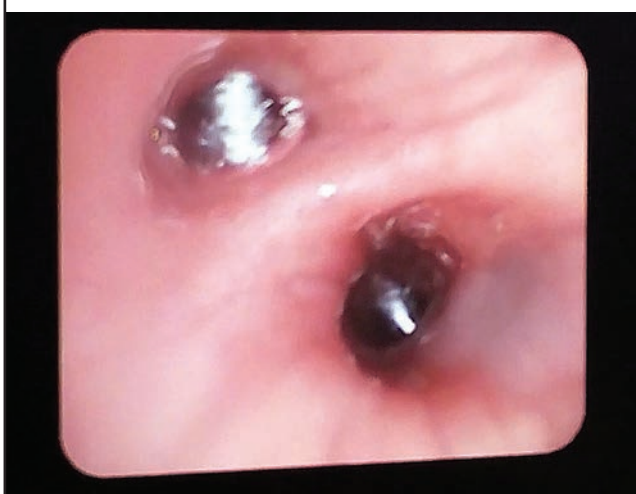


Рис. 3. Вид бронхов после санации.



ния жидкости, режиму питания. Обращено внимание на необходимость соблюдения гигиены полости рта во избежание распространения бактериальной флоры по организму [5].

Включение специалистов междисциплинарного профиля и применение разных методов восстановительной ра-

Рис. 4. Частичный ателектаз правого легкого.



Рис. 5. Рентгенография легких при выписке.



боты позволили изменить клиническую ситуацию в целом. За время лечения пациентки в отделении на фоне медикаментозной терапии применялись компенсаторные и реабилитационные техники.

Компенсаторные стратегии

1. Диетический метод включал в себя подбор вязкости жидкостей, консистенции твердой пищи и количества пищи на объем одного болюса. Целью логопеда в работе с пациенткой было обеспечение наиболее высокого и безопасного уровня питания для оптимизации безопасности глотания и улучшения орофарингеальной клиренса.

2. Постуральный метод терапии включал в себя модификацию самого процесса глотания путем изменения положения тела или применения специальной техники глотания. Целью работы врача ЛФК стало правильное позиционирование больной, в результате которого функция глотания улучшилась. Специалист в непосредственной работе с пациенткой с дисфагией проводил комплекс упражнений для нормализации тонуса мышц, участвующих в акте глотания (методика Костилио–Моралес) и восстановления постоянного дыхания через нос при установленном НГЗ (дыхательная гимнастика).

3. Метод изменения пищевого поведения, применяемый логопедом в своей работе, способствовал снижению риска аспирации, уменьшению трудностей инициации акта глотания и продвижения пищи к глотке, объема остатка пищи во рту и/или глотке после глотка (техники дополнительного и контролируемого сглатывания), улучшению ментального поведения больной.

Реабилитационные мероприятия, проводимые логопедом

1. Стимуляционный метод (термическая, вкусовая и тактильная стимуляция) применялся вследствие выявленных затруднений формирования пищевого рефлекса и отсроченной инициации глотательного рефлекса с целью улучшения сенсомоторной интеграции.

2. Тренировочный метод был направлен на улучшение координации и увеличение силы и амплитуды движения мышц, участвующих в процессе глотания (орально-фарингеальной фазы). Основной формой данного метода были глотательные, дыхательные и артикуляционные упражнения, вокальные тренировки. Параллельно логопед осуществлял коррекцию речевых нарушений и проводил логопедический массаж.

Также логопед проводил разъяснительные беседы с пациенткой и ее родственниками в целях:

- поддержания положительного эмоционального фона во время еды, что приводило к улучшению аппетита и постепенному увеличению объема потребляемой пищи и жидкости;
- устранения чувства подавленности, фиксированности на своем состоянии;
- предупреждения развития депрессии и выраженных эмоционально-личностных расстройств.

Кроме того, для соблюдения санитарно-гигиенических норм логопед обучал больную и ее родственников правильному уходу за полостью рта в целях профилактики развития вторичных инфекций.

На завершающем этапе восстановительной работы с пациенткой удалось добиться положительной динамики. К моменту выписки больная была способна питаться естественным путем через рот при помощи родственников.

Выводы

1. Локальные повреждения в стволе ГМ могут приводить к развитию тяжелой формы нейрогенной дисфагии.

2. Ведение пациентов с нейрогенной дисфагией в остром периоде инсульта проводится с учетом координированного комплекса мер, так называемого междисциплинарного подхода. Преимущество данного подхода заключается в объединенной работе специалистов мультидисциплинарного профиля.

3. Выбор лечебных и методических средств должен быть направлен на активизацию компенсаторных механизмов и восстановление такой жизненно важной функции, как глотание.

4. Включение в работу мультидисциплинарных бригад логопедов и специалистов по ЛФК актуализирует медико-педагогическое взаимодействие.

5. Работа логопеда как специалиста по глотанию в медицинском учреждении требует грамотного клинического подхода к оценке уровней поражения ГМ, квалифициро-

ванного применения методов логопедической коррекции, исходя из особенностей психической деятельности и свойств личности пациента, умения выстраивать психологически целесообразные отношения «логопед–больной» с целью формирования позитивных лечебных и жизненных установок, ведения профилактической работы с родственниками пациентов и разъяснения их роли в реабилитации и ресоциализации больных.

Литература/References

1. Ранняя реабилитация больных с инсультом. Методические рекомендации №44. М.: Изд-во РУДН, 2004. / Ranniaia reabilitatsiia bol'nykh s insul'tom. Metodicheskie rekomendatsii №44. M.: Izd-vo RUDN, 2004. [in Russian]
2. Baroni A, Fabio SR, Dantas RO et al. Risk factors for swallowing dysfunction in stroke patients. Arquivos de gastroenterologia 2012; 49 (2): 118–24.
3. Johnson ER, McKenzie SW, Sievers A. Aspiration pneumonia in stroke. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74: 973–6.
4. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update. Cerebrovasc Dis 2003.
5. Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS et al. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. Spec Care Dentist 1999; 19 (3): 128–34.
6. Авдюнина И.А., Селиверстова Е.В., Селиванов В.В., Теленков А.А. Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи (анализ двух клинических случаев). Лечащий врач. 2015. / Avdiunina I.A., Seliverstova E.V., Selivanov V.V., Telenkov A.A. Upravlenie neirogennoi disfagiei: ispol'zovanie zagustitelia zhidkosti i pishchi (analiz dvukh klinicheskikh sluchaev). Lechashchii vrach. 2015. [in Russian]
7. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. М., 2005. / Gudkova V.V., Stakhovskaia L.V., Kiril'chenko T.D. i dr. Ranniaia reabilitatsiia posle perenesennogo insul'ta. M., 2005. [in Russian]
8. Балашова И.Н., Белкин А.А., Зуева Л.Н. и др. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации. М., 2013. / Balashova I.N., Belkin A.A., Zueva L.N. i dr. Diagnostika i lechenie disfagii pri zabolevaniakh tsentral'noi nervnoi sistemy. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2013. [in Russian]
9. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003. / Kadykov A.S. Reabilitatsiia posle insul'ta. M.: Miklosh, 2003. [in Russian]
10. Камаева О.В., Монро П., Буракова З.Ф. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие. Часть 1. Организация Инсультного Блока. Под ред. А.А.Скоромца. СПб., 2003. / Kamaeva O.V., Monro P., Burakova Z.F. i dr. Mul'tidistsiplinarnyi podkhod v vedenii i rannei reabilitatsii nevrologicheskikh bol'nykh: Metodicheskoe posobie. Chast' 1. Organizatsiia Insul'tnogo Bloka. Pod red. A.A.Skoromtsa. SPb., 2003. [in Russian]
12. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 N 27483). / Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2012 № 1740n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri infarkte mozga» (Zaregistrirvano v Miniuste Rossii 05.03.2013 N 27483). [in Russian]
13. Middleton S, McElduff P, Ward J et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. Lancet 2011; 11: 1699–706.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Норвилс Светлана Николаевна – логопед высшей квалификационной категории ГБУЗ ГКБ №79. E-mail: info@gkb79.mosgorzdrav.ru

Царева Ирина Викторовна – логопед высшей квалификационной категории. засл. работник здравоохранения РМЭ, ГБУЗ ГКБ №79

Старицын Алексей Николаевич – канд. мед. наук, врач ЛФК ГБУЗ ГКБ №79

Ярославцев Андрей Витальевич – зам. глав. врача по лечебной работе, врач высшей квалификационной категории ГБУЗ ГКБ №79

Ануфриев Валерий Анатольевич – канд. мед. наук, зав. первичным сосудистым отд-нием ГБУЗ ГКБ №79

Ануфриева Татьяна Валерьевна – невролог ОРИТ №8, врач высшей квалификационной категории ГБУЗ ГКБ №79

Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова[✉], Е.М.Кашина

ФГБУН Научный центр неврологии. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80

Одним из частых последствий нарушений мозгового кровообращения являются когнитивные нарушения разной степени выраженности. В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений с применением антагонистов N-метил-D-аспартат-рецепторов.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, сосудистая деменция, антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов, мемантин, Марукса.
[✉]nvshakhp@yandex.ru

Для цитирования: Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 55–58.

Vascular cognitive impairment: diagnosis and treatment

A.S.Kadykov, N.V.Shakhparonova[✉], E.M.Kashina

Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80

One of the most common consequences of cerebral circulatory disorders are cognitive disorders of varying severity. The article discusses the diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders using antagonists of N-methyl-D-aspartate receptors.

Key words: mild cognitive impairment, vascular dementia, antagonists of N-methyl-D-aspartate receptors, memantine, Maruksa.

[✉]nvshakhp@yandex.ru

For citation: Kadykov A.S., Shakhparonova N.V., Kashina E.M. Vascular cognitive impairment: diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 55–58.

Расстройства когнитивных функций являются одним из основных синдромов поражения как при острых (острые нарушения мозгового кровообращения), так и при хронических заболеваниях головного мозга (хронические сосудистые заболевания головного мозга). К когнитивным расстройствам относятся:

- снижение памяти, особенно на текущие события;
- дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке;
- замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе;
- сужение круга интересов.

Выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [14].

Легкие когнитивные расстройства не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь пациента, характеризуются некоторым замедлением выполнения нейропсихологических тестов за счет снижения концентрации и устойчивости внимания. Некоторые пациенты могут предъявлять когнитивные жалобы (рассеянность, снижение памяти) либо дефект выявляется при подробном нейропсихологическом тестировании. С течением времени у некоторых пациентов когнитивный дефект может нарастать, но у многих может не меняться в течение ряда лет.

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделены в отдельный самостоятельный синдром. Синдромом УКР называют нарушения памяти и других высших функций у пожилых, выходящие за рамки возрастной нормы (естественного старения), но не вызывающие социальной дезадаптации; на таком этапе развития их трудно отнести к какой-либо нозологической форме [1, 3, 15].

У больных с синдромом УКР могут наблюдаться:

- умеренное снижение способности концентрации внимания;
- ухудшение симультанного восприятия (затруднение одномоментного восприятия нескольких стимулов);
- ухудшение памяти на текущие события, имена новых знакомых, географические названия;
- рассеянность, частый поиск забытых вещей.

Синдром УКР часто сопровождается утомляемостью, снижением настроения и тревожностью в связи с осознанием собственной неполноценности.

В МКБ-10 для диагностики синдрома УКР предлагаются следующие критерии:

- наличие снижения памяти, внимания и/или способности к обучению;
- субъективные жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе;
- отсутствие связи когнитивных нарушений с помрачением сознания;
- отсутствие деменции;
- органическая природа когнитивных расстройств.

Таким образом, синдром УКР занимает как бы промежуточное место между изменениями когнитивных функций, обусловленными естественным старением, и деменцией. В большинстве случаев когнитивные изменения при синдроме УКР прогрессируют. В 55–65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация УКР в клинически выраженную деменцию, преимущественно альцгеймеровского типа. Это диктует необходимость ранней диагностики синдрома УКР, что позволяет проводить своевременные профилактические мероприятия по предотвращению или замедлению социальной дезадаптации [15].

Тяжелые когнитивные нарушения – пациент имеет столь выраженные когнитивные нарушения, что они препятствуют осуществлению бытовой, социальной и профессиональной деятельности. К тяжелым когнитивным нарушениям относят деменцию.

Согласно МКБ-10 диагноз деменции ставят, когда:

- у больного развивается устойчивое снижение (по сравнению с прежним уровнем) мнестических и других когнитивных функций;
- в основе когнитивного дефицита лежит органическая патология головного мозга;
- когнитивные нарушения определяются на фоне ясного сознания (нет делирия и других психических расстройств);
- когнитивные нарушения сочетаются с изменениями в эмоциональной сфере или поведении больного.

При деменции когнитивным нарушениям всегда сопутствует та или иная степень социальной дезадаптации.

Б.Райсберг в 1998 г. предложил теорию ретрогенеза, в основе которой лежит представление о том, что пациенты с деменцией проходят как бы обратное развитие приобретенных навыков, что делает их похожими на детей. Ретрогенез включает функциональную, поведенческую, невро-

логическую дегенерацию в сочетании с нейропатологическими изменениями.

В 1996 г. Международная психогериатрическая ассоциация ввела термин «поведенческие и психические симптомы деменции». К поведенческим симптомам относят физическую агрессию, возбуждение, беспокойство, крики, нарушение общепринятых форм поведения и т.д. Психические симптомы оценивают при беседе с больным и его родственниками, они проявляются тревогой и депрессией, галлюцинациями, бредовыми расстройствами и т.д. [7].

Частота встречаемости деменции нарастает по мере увеличения возраста: от 2–3% в популяции до 65 лет до 20–30% в возрасте 80 лет и старше [2]. Демографические прогнозы Организации Объединенных Наций установили, что в 2010 г. насчитывалось 35,6 млн человек, страдающих деменцией, из них 1,2 млн – в России. В связи с прогрессирующим старением населения, согласно прогнозам, общее число больных деменцией будет удваиваться каждые 20 лет и составит 65,7 млн в 2030 г. и 115,4 млн в 2050 г. Негативные последствия деменции затрагивают не только пациента, но и членов его семьи, существенно влияя на их материальное положение, качество жизни и состояние здоровья.

Жалобы на снижение памяти являются основанием для проведения исследования когнитивных функций. Для экспресс-диагностики, особенно в амбулаторной практике, наиболее пригодны скрининговые нейропсихологические шкалы: Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment) – Мока-тест, Мини-Ког, Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE). Для объективизации когнитивного статуса больной обязательно направляется на консультацию к нейропсихологу.

Тщательно собранный анамнез (с обязательным опросом родных и близких больного) позволяет исключить целый ряд заболеваний, которые могут сопровождаться снижением памяти (например, дисметаболические нарушения, травмы головного мозга и т.д.).

Всем пациентам с нарушением памяти обязательным является проведение нейровизуализации (компьютерная/магнитно-резонансная томография головного мозга), прежде всего для исключения объемных образований головного мозга, нормотензивной гидроцефалии, выявленных сосудистых изменений или признаков дегенеративных заболеваний [25].

Для проведения дифференциального диагноза между сосудистой деменцией (или выраженными когнитивными расстройствами сосудистого генеза) и первичными атрофиями головного мозга можно использовать ишемическую шкалу Хачинского [22]. Особенно она удобна при первом осмотре больного на амбулаторном приеме до проведения подробного психологического и нейровизуализационного исследования. Сумма баллов более 7 трактуется в пользу сосудистого генеза деменции, а 4 балла и менее – в пользу атрофического процесса.

Сосудистые заболевания головного мозга являются второй по частоте (после болезни Альцгеймера) причиной деменции. Средний возраст больных сосудистой деменцией несколько меньше возраста пациентов с болезнью Альцгеймера, а продолжительность заболевания с момента постановки диагноза и до наступления летального исхода составляет около 5–7 лет. Сосудистая деменция встречается чаще у мужчин, чем у женщин.

Диагноз сосудистой деменции включает наличие 3 критериев:

- деменция;
- цереброваскулярное заболевание (диагностируется при наличии очаговой неврологической симптоматики и признаков цереброваскулярного заболевания, выявленного при нейровизуализации);

- связь первого и второго критериев.

Выделяют следующие типы сосудистой деменции:

- с острым началом;
- мультиинфарктная и субкортикальная;
- смешанная кортикальная и субкортикальная.

Деменция с острым началом возникает в течение 1-го месяца (но не позднее, чем через 3 мес) после инсульта, как правило ишемического, реже ее причиной может быть массивное кровоизлияние. Причиной выраженных когнитивных нарушений и даже деменции могут быть единичные, относительно небольшие инфаркты, расположенные в функционально значимых зонах: переднемедиальных отделах зрительного бугра и близких к нему областях лобных долей, теменно-височно-затылочных областях мозга, медиобазальных отделах височной доли, бледных шарах [6, 16–18, 20, 24, 26]. Деменция, обусловленная инфарктами в функционально значимых зонах мозга, с течением времени не нарастает, а даже уменьшается.

Для мультиинфарктной деменции характерно снижение когнитивных функций, обусловленное множественными большими по размеру инфарктами с локализацией в коре и субкортикальном веществе головного мозга, в связи с тромбозом церебральных артерий достаточно крупного размера. Деменция в этих случаях развивается остро или нарастает ступенеобразно, а основной причиной ее развития считается утрата значительного объема вещества головного мозга.

У больных с субкортикальным типом сосудистой деменции, как правило, имеются артериальная гипертония и признаки сосудистого поражения глубоких отделов белого вещества полушарий головного мозга с сохранностью коры. Инфаркты в основном располагаются субкортикально. Клинически субкортикальный тип сосудистой деменции характеризуется наличием двусторонней пирамидной симптоматики, могут выявляться изолированные гемипарезы, нарушения ходьбы (апраксия ходьбы), нарушение функции тазовых органов (недержание мочи), псевдобульбарные расстройства, апонтанность, снижение мотивации. Когнитивные нарушения нарастают постепенно и характеризуются прежде всего замедленностью психических процессов, выраженным нарушением внимания.

При преимущественном поражении коры наряду со снижением памяти и интеллекта наблюдаются отдельные очаговые симптомы поражения высших корковых функций: элементы афазии, аграфии, акалькулии, апраксии.

Смешанная кортикальная и субкортикальная деменция характеризуется сочетанием признаков корковой и подкорковой деменции.

Коррекция постинсультных когнитивных нарушений

Основные принципы коррекции постинсультных когнитивных нарушений можно свести к следующим положениям [5]:

- 1) этиопатогенетическая терапия;
- 2) коррекция сопутствующих заболеваний;
- 3) когнитивный тренинг;
- 4) базисная терапия деменции.

1. Этиопатогенетическое воздействие на основной патологический процесс, вызывающий когнитивные нарушения: необходимы адекватная коррекция артериальной гипертонии и гиперлипидемии, прием антиагрегантов, антигипоксантов и т.д.

2. Коррекция сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов, усугубляющих когнитивные нарушения (коррекция сердечной и дыхательной недостаточности, отмена препаратов с холинолитическим действием, коррекция депрессии, эндокринных нарушений и т.д.).

3. Проведение длительных курсов коррекционных занятий с нейропсихологом. Целью нейропсихологических занятий являются выявление центрального дефекта в структуре нарушений высших психических функций, организация деятельности пациента по преодолению выявленных нарушений с опорой на сохранные функции. Для улучшения памяти важно оптимизировать условия ее функционирования. С этой целью можно использовать три следующих направления:

- обучение методу, способствующему регистрации информации, развитию наблюдательности и внимания;
- обучение методу, облегчающему закрепление, удержание и вспоминание зарегистрированной информации. В его основе лежит либо эффект повторения (наиболее простой и приемлемый), либо развитие способности организовать запоминание с помощью определенных приемов (ассоциаций), воображения, эффективного воздействия, волевого усилия, требующих известной сохранности интеллекта, личности;
- выработка переноса обучения в искусственных условиях на ситуации реальной жизни.

Пожилым людям объясняют смысл занятий. Путем обязательных привычных упражнений вырабатывается активная положительная установка на проведение таких занятий. Следует строго соблюдать принцип постепенности в усложнении занятий – от простого через повторение к сложному. Нужно избегать утомления от занятий, которые должны быть частыми, но короткими по времени – ежедневно в течение 45 мин с коротким перерывом для отдыха. Создается атмосфера игры, что позволяет добиться заинтересованности, эмоционально оживляет, улучшает мотивацию.

4. Выбор препаратов, улучшающих когнитивные функции. К таким препаратам относят препараты, действующие на процессы синаптической передачи: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. При легкой и умеренной сосудистой или смешанной деменции препаратом выбора является мемантин, который может использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Мемантин – антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов, регулирует ионный транспорт (блокирует кальциевые каналы), нормализует мембранный потенциал нейрона, стимулирует передачу нервных импульсов, улучшает когнитивные функции (память, внимание), способность к обучению, повышает активность больных. Результаты клинических испытаний мемантина подтвердили его эффект при сосудистой деменции легкой и средней степени тяжести и минимуме побочных явлений [10, 12, 13, 19]. В основе положительного эффекта мемантина как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистых заболеваниях головного мозга лежит общая для этих двух заболеваний хроническая гиперактивация глутаматергической нейротрансмиссии, приводящая к нейронной дисфункции, а в дальнейшем и к гибели клетки [4]. Мемантин способен влиять на механизмы оксидантного стресса, уменьшая образование свободных радикалов. В Российской Федерации проводилось многоцентровое региональное исследование, в котором принимали участие 240 пациентов с УКР или легкой деменцией (148 пациентов получали 20 мг мемантина в течение 6 мес, группу контроля составили 92 пациента). На фоне лечения выявлено уменьшение выраженности когнитивных нарушений (прежде всего достоверное увеличение числа запоминаемых слов, воспроизведение большего количества слов в условиях интерференции, увеличение беглости речи, нарастание уровня внимания и уменьшение зрительно-пространственных расстройств, достоверно уменьшилась выраженность нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми действиями) [11]. Если рассматривать действие мемантина

с позиций теории ретрогенеза Б.Райсберга, то можно отметить замедление функционального ретрогенеза на фоне его приема. Плацебо-контролируемые исследования эффективности мемантина показали уменьшение выраженности не только когнитивных нарушений, но и поведенческих и психических расстройств [9, 27]. По наблюдениям Е.Б.Любова и соавт. (2010 г.), на фоне приема мемантина отмечено уменьшение раздражительности, тревоги, депрессии, эпизодов агрессии, бреда, галлюцинаций. Некоторые авторы считают, что прием мемантина может предотвратить (или хотя бы облегчить) развитие психопатологических симптомов, которые потребуют в дальнейшем назначения антипсихотических средств [17]. Положительный эффект мемантина в отношении поведенческих расстройств при деменции связывают с коррекцией нарушений глутаматергической нейротрансмиссии в лобных долях и поясной извилине [21].

Применяют мемантин по схеме: по 5 мг ежедневно в 1-ю неделю, по 10 мг – 2-ю неделю, 15 мг – 3-ю неделю, а затем в течение нескольких месяцев (а в большинстве случаев – пожизненно) по 20 мг/сут. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что более предпочтителен однократный прием 20 мг мемантина, так как это улучшает переносимость препарата, создавая лишь одну пиковую концентрацию препарата в день. Кроме того, это удобно пациенту, его родственникам, а также лицам, которые ухаживают за больным. Проводимые исследования подтвердили хорошую переносимость мемантина. Лишь в период титрации авторы отмечают возможность появления преходящих головокружений, сонливости, головной боли, падений [8]. Длительность терапии мемантином до настоящего времени не определена. Как показывает большинство исследований, отмена препарата по той или иной причине (в частности, из-за его высокой стоимости) приводит к ухудшению состояния пациентов (ухудшаются когнитивные функции, нарастают поведенческие и психопатологические симптомы) [23]. Последующее возобновление терапии, по мнению многих исследователей, не всегда приводит к восстановлению когнитивных функций на тот уровень, с которого была прервана терапия.

В настоящее время на рынке появился новый лекарственный препарат Марукса® (МНН мемантин). Учитывая стоимость упаковки Маруксы и актинола мемантина, приобретение препарата Марукса® экономически более выгодно и доступно большему числу пациентов.

Литература/References

1. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? Consilium Medicum. 2005; 7 (2): 153–7. / Gavrilova S.I. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? Consilium Medicum. 2005; 7 (2): 153–7. [in Russian]
2. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. Медсовет. Психоневрология. 2012; 4: 4–11. / Damulin I.V. Kognitivnye rasstroistva pri tserebrovaskuliarnoi patologii. Medsovet. Psikhonevrologiia. 2012; 4: 4–11. [in Russian]
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiaty. M.: GEOTAR-MED, 2003. [in Russian]
4. Ивашчук Н.В., Орлова О.Р. Мемантин в лечении когнитивных расстройств и спастичности у больных с центральными парезами. Лечение нервных болезней. 2005; 6 (1): 30–3. / Ivashchuk N.V., Orlova O.R. Memantin v lechenii kognitivnykh rasstroistv i spastichnosti u bol'nykh s tsentral'nymi parezami. Lechenie nervnykh boleznei. 2005; 6 (1): 30–3. [in Russian]
5. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiia neurologicheskikh bol'nykh. M.: MEDpress-inform. [in Russian]

6. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кашина Е.М. Нарушения высших психических функций при локализации одиночных инфарктов в зрительном бугре и области таламо-фронтальных путей. Невропатология и психиатрия. 1998; 6: 8–13. / Kalashnikova L.A., Gulevskaia T.S., Kashina E.M. Narusheniia vysshih psikhicheskikh funktsii pri lokalizatsii odinochnykh infarktov v zritel'nom bugre i oblasti talamo-frontal'nykh putei. Nevropatologiya i psikhiatriia. 1998; 6: 8–13. [in Russian]
7. Кольханов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина. Актуальные вопросы геронтопсихиатрии. 2013; 3–4: 17–20. / Kolykhanov I.V. Lechenie povedencheskikh i psikhoticheskikh simptomov bolezni Al'tsgeimera: vklad memantina. Aktual'nye voprosy gerontopsikhiatrii. 2013; 3–4: 17–20. [in Russian]
8. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М., 2005. / Levin O.S. Algoritmy diagnostiki i lecheniia dementsii. M., 2005. [in Russian]
9. Любов Е.Б. и др. Клинико-функциональный и ресурсосберегающий эффекты лечения мемантином деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции. Соц. и психич. психиатрия. 2010; XX (1): 43–51. / Liubov E.B. i dr. Kliniko-funktsional'nyi i resursosberegaiushchii efekty lecheniia memantinom dementsii al'tsgeimirovskogo tipa i sosudistoi dementsii. Sots. i psikhich. psikhiatriia. 2010; XX (1): 43–51. [in Russian]
10. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Рус. мед. журн. 2010; 18: 16. / Parfenov V.A., Vakhnina N.V., Nikitina L.Yu. Lechenie postinsul'tnykh kognitivnykh narushenii. Rus. med. zhurn. 2010; 18: 16. [in Russian]
11. Преображенская И.С. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014 (Спецвыпуск 2): 69–74. / Preobrazhenskaia I.S. Antagonisty NMDA-retseptorov v lechenii patientsov s sosudistymi kognitivnymi narusheniami. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014 (Spetsvy-pusk 2): 69–74. [in Russian]
12. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. Руководство для врачей. М., 2011. / Putilina M.V. Kognitivnye rasstroistva pri tserebrovaskuliarnoi patologii. Rukovodstvo dlia vrachei. M., 2011. [in Russian]
13. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия в остром периоде церебрального инсульта. Врач. 2007; 12: 25–8. / Skvortsova V.I., Boitsova A. Neiroprotektivnaia terapiia v ostrom periode tserebral'nogo insul'ta. Vrach. 2007; 12: 25–8. [in Russian]
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006; 11 (Прил. 1): 4–12. / Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrol. zhurn. 2006; 11 (Pril. 1): 4–12. [in Russian]
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Невропатология и психиатрия. 2005; 105 (2): 13–7. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Sindrom umerennykh kognitivnykh rasstroistv pri distsirkulatornoi entsefalopatii. Nevropatologiya i psikhiatriia. 2005; 105 (2): 13–7. [in Russian]
16. Baron JC, Levasseur M, Mazoyer B et al. Thalamo-cortical diaschisis: positron emission tomography in humans. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992; 55: 935–42.
17. Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimers disease: focus on early pharmacologic intervention. Pharmacotherapy 2007; 27: 399–411.
18. Bogonslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. Neurology 1988; 38: 837–42.
19. Bomler JV. Vascular cognitive impairment. Stroke 2004; 35: 386–8.
20. Duffner KR, Carvalho PA, Mesulam MM. Frontal lobe dysfunction following infarction of left-sided medial thalamus. Arch Neurol 1991; 48: 1300–3.
21. Francis PT. Altered Glutamate Neurotransmission and Behaviour in Dementia: Evidence from studies of memantine. Cur Mol Pharmacol 2009; 2: 77–82.
22. Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632–7.
23. Jones RW, McCrone P, Guilhaume C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimers disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective. Drugs Aging 2004; 21: 607–20.
24. Loebe C, Gandolfo C, Croce R et al. Dementia associated with lacunar infarction. Stroke 1992; 23 (9): 1225–9.
25. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
26. Reilly M, Connolly S, Stack J et al. Bilateral paramedian thalamic infarction: adistinct but poorly recognized stroke syndrome. Q J Med 1992; 297: 63–70.
27. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14 (2): 135–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадыков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., зав. 3-м неврологическим отд-нием ФГБУН НЦН
Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН НЦН. E-mail: nvshakhp@yandex.ru
Кашина Елена Михайловна – канд. психол. наук, нейропсихолог, вед. науч. сотр. ФГБУН НЦН

Диагностика и лечение нарушений акта мочеиспускания после острого нарушения мозгового кровообращения

Г.Г.Кривобородов[✉], Н.С.Ефремов, Е.И.Тур

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В настоящее время хорошо известно, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) нередко сопровождается развитием симптомов нижних мочевыводящих путей (МП) как по типу нарушения функции опорожнения мочевого пузыря, так и по типу нарушения функции накопления. Именно поэтому актуальным остается вопрос своевременного и правильного определения вида нарушения функции нижних МП у такой категории больных. Сегодня специалисты располагают широким арсеналом методов определения подобных нарушений, начиная от дневника мочеиспусканий и опросника International Prostate Symptom Score (IPSS) и заканчивая выполнением комплексного уродинамического исследования. Не установлено какой-либо четкой закономерности между типом и локализацией ОНМК и степенью выраженности или формой нарушения акта мочеиспускания. Безусловно, наличие у больных, перенесших ОНМК, симптомов нижних МП требует подбора адекватного и эффективного метода терапии. В остром периоде ОНМК нередко встречается острая задержка мочеиспускания. В последующем самостоятельное мочеиспускание восстанавливается у большинства больных. К сожалению, в настоящее время не существует каких-либо эффективных медикаментозных средств, направленных на восстановление сократительной способности мочевого пузыря, что способствовало бы устранению задержки мочеиспускания. Именно поэтому периодическая катетеризация является методом выбора для адекватного опорожнения мочевого пузыря у такой категории пациентов. У лиц с нарушением функции накопления мочи в мочевом пузыре применяют более широкий спектр лечебных мероприятий. Так, в случае неэффективности поведенческой терапии с успехом применяют терапию антихолинэргическими препаратами, а также интратриггерные инъекции ботулинического токсина типа А.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мочевой пузырь, симптомы нижних мочевыводящих путей, недержание мочи, острая задержка мочеиспускания, периодическая катетеризация мочевого пузыря, антихолинэргические препараты.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С., Тур Е.И. Диагностика и лечение нарушений акта мочеиспускания после острого нарушения мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 59–62.

Diagnosis and treatment of disorders of urination after cerebrovascular accidents

G.G.Krivoborodov[✉], Efremov N.S., Tur E.I.

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

It is now well known that acute cerebrovascular accident (CVA) is often accompanied by the development of lower urinary tract symptoms (UT) as a function of the type of violation of emptying the bladder, and the type of storage dysfunction.

That is why the question remains timely and correct identification of the type of violation of the lower UT at this category of patients. Today experts have a wide arsenal of methods for the determination of such violations, ranging from voiding diary and questionnaire International Prostate Symptom Score (IPSS) and ending with the execution of complex urodynamic studies. It does not set any clear pattern between the type and location of stroke and the degree of expression or form of violation of the act of urination. Certainly, the presence in patients after stroke, symptoms of lower UT requires selection of adequate and effective method of treatment. In the acute phase of stroke is not uncommon acute urinary retention. In a subsequent independent urination restored in most patients. Unfortunately, at present there is no any effective medication to restore the contractility of the bladder, thus contributing to the elimination of urinary retention. That is why periodic catheterization is the method of choice for an adequate emptying of the bladder in this category of patients individuals with impaired accumulation of urine in the bladder for a broader range of therapeutic measures. Thus, in case of failure of behavioral therapy successfully applied therapy anticholinergics and intradetrusor injection of botulinum toxin type A.

Key words: acute ischemic stroke, bladder, lower urinary tract symptoms, incontinence, acute urinary retention, intermittent bladder catheterization, anticholinergic drugs.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

For citation: Krivoborodov G.G., Efremov N.S., Tur E.I. Diagnosis and treatment of disorders of urination after cerebrovascular accidents. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 59–62.

Нарушения акта мочеиспускания нередко возникают у больных после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). По данным разных исследований, эти нарушения встречаются у 32–83% такой категории пациентов и включают как нарушение функции опорожнения мочевого пузыря в виде острой задержки мочеиспускания, так и нарушение функции накопления мочи в мочевом пузыре в виде недержания мочи (НМ) [1–4].

Диагностика нарушений акта мочеиспускания у больных после ОНМК

Еще в 1990-х годах доказана эффективность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов после ОНМК. Очевидно, что уролог является неотъемлемой частью мультидисциплинарной бригады [5]. Задача уролога состоит в определении вида нарушения функции нижних мочевыводящих путей (МП) и выбора адекватного метода терапии, принимая во внимание тяжесть основного заболевания и его прогноз. Подходы к диагностике возможных нарушений акта мочеиспускания во многом зависят от об-

щего состояния больного. При тяжелом состоянии (в любые сроки после ОНМК), когда контакт с пациентом затруднен, а также в тех случаях, когда лечение (непосредственно после ОНМК) требует строгого учета диуреза, дренирование мочевого пузыря осуществляется постоянным уретральным катетером Фолея. В последующем, по мере улучшения состояния пациента, и в легких случаях после ОНМК необходимо проводить диагностический поиск в отношении возможных нарушений функции нижних МП. Нередко при речевых нарушениях сбор анамнеза и жалоб больного затруднен. В таких случаях полезно опросить родственников или ухаживающий персонал. Важное значение в выявлении жалоб пациента имеют опросник International Prostate Symptom Score (IPSS) и дневник мочеиспусканий. Дневник мочеиспусканий необходимо заполнять в течение 72 ч. Нередко для адекватного заполнения последнего также требуется участие родственников или ухаживающего персонала. Полезно получить информацию о перенесенных оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы и применяемых лекарственных

ных препаратах, которые могут оказать влияние на функцию нижних МП. При осмотре обращают внимание на нижние отделы живота и состояние наружных половых органов. Выбухание в нижних отделах живота может свидетельствовать о переполнении мочевого пузыря. Необходимо оценить чувствительность кожных покровов ниже уровня пупка, включая аногенитальную зону, а также проверить сухожильные рефлексы. Кроме этого определяют способность к произвольным сокращениям мышц тазового дна и оценивают бульбокавернозный/клиторальный рефлекс. Независимо от наличия или отсутствия жалоб на нарушение акта мочеиспускания необходимо оценить объем остаточной мочи при помощи ультразвукового исследования или катетеризации мочевого пузыря. Всем лицам с симптомами нарушения акта мочеиспускания для определения вида нарушения функции нижних МП выполняют комплексное уродинамическое исследование [6]. Последнее следует осуществлять в восстановительном периоде после ОНМК, когда закончились явления так называемого цефального шока, для которого характерно транзиторное нарушение функции опорожнения мочевого пузыря.

Нарушение функции опорожнения мочевого пузыря

Нарушение функции опорожнения мочевого пузыря в виде острой задержки мочеиспускания нередко встречается непосредственно после эпизода ОНМК. В настоящее время точного нейрофизиологического объяснения этого феномена не существует, однако считают, что это может быть результатом цефального шока [7]. По данным K.Kong и соавт., острая задержка мочеиспускания имеет место у 29% больных через 4 нед после ОНМК. К моменту выписки из стационара самостоятельное мочеиспускание восстанавливается у большинства пациентов [8]. Острая задержка мочеиспускания не всегда является результатом ОНМК. Причинами задержки мочеиспускания помимо ОНМК могут быть: неспособность больного выразить желание о необходимости мочеиспускания (вследствие афазии), когнитивные нарушения и снижение мобильности [9]. Необходимо также учитывать наличие сопутствующих состояний, таких как инфравезикальная обструкция вследствие заболеваний предстательной железы, диабетическая цистопатия, назначение лекарственных препаратов, снижающих чувствительность и сократительную способность мочевого пузыря.

Сопоставление данных уродинамического исследования с данными магнитно-резонансной томографии показало, что отсутствие сократительной способности детрузора наиболее часто встречается у лиц с очагом поражения в фронто-паритетальной зоне, внутренней капсуле, базальных ганглиях, таламусе, мосте и мозжечке. При геморагическом ОНМК отсутствие сократительной способности детрузора встречалось в 85% случаев, в то время как при ишемическом – только в 10% [10]. Другие исследователи сходятся во мнении, что зависимость вида нарушения мочеиспускания от локализации поражения при ОНМК требует дальнейшего изучения. Однако четко показано, что отсутствие сократительной способности детрузора наиболее вероятно при более обширном очаге повреждения любого вида [11, 12].

В первые часы/сутки после эпизода ОНМК может иметь место необходимость дренирования мочевого пузыря постоянным уретральным катетером до того момента, когда состояние больного будет стабильным. Согласно общепринятым клиническим рекомендациям по ведению пациентов в остром периоде ОНМК во всех случаях, когда это возможно, следует избегать установки постоянного уретрального катетера по причине опасности развития инфекции МП [13]. Асептическая периодическая катетеризация

мочевого пузыря является методом выбора у нейроурологических больных, которые не способны эффективно опорожнять мочевой пузырь. Следует использовать катетеры 12–16 Ch, частота катетеризаций должна составлять 4–6 раз в сутки. Объем мочевого пузыря в промежутках между катетеризациями не должен превышать 400–500 мл [6]. Внедрение в клиническую практику лубрицированных катетеров для периодической катетеризации приводит к снижению случаев инфекции МП по сравнению с катетеризацией обычными катетерами, снижает риск травматизации уретры, а также уменьшает дискомфорт при катетеризации [14]. Периодическая катетеризация мочевого пузыря выполняется в течение всего периода времени до восстановления самостоятельного мочеиспускания с объемом остаточной мочи не более 150–200 мл. Как исключение, показанием к установке постоянного уретрального катетера могут быть наличие пролежней и мацерация кожных покровов вследствие НМ [13]. При этом следует фиксировать катетер к передней брюшной стенке, что значительно снижает риск пролежня уретры в области пенисколотального угла.

Следует помнить, что в настоящее время медицина не имеет медикаментозных средств с доказанной эффективностью в отношении увеличения сократительной способности детрузора. Именно поэтому применение антихолинэстеразных препаратов и уроселективных α -адреноблокаторов имеет ограниченное использование у неврологических пациентов с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря.

Нарушение функции накопления мочи в мочевом пузыре

Под НМ понимают жалобу на любую непроизвольную утечку мочи [15].

По статистике 40–60% больных, доставленных в стационар с ОНМК, имеют НМ [9, 16, 17]. Кроме этого, у 25% пациентов НМ сохраняется при выписке из стационара по окончании острого периода и у 15% – через 1 год после ОНМК [3]. Показано, что чем выше тяжесть мозгового инсульта, тем выше вероятность развития НМ [18]. Установлено, что на вероятность возникновения НМ после ОНМК в большей степени влияет размер очага, чем его локализация [19]. Длительно существующее НМ сопряжено с худшим исходом ОНМК. Установлена зависимость между наличием НМ и выживаемостью больных. Так, через 6 мес после эпизода ОНМК смертность у лиц с НМ составила 52%, в то время как у больных, удерживающих мочу, – 7% [17]. Манифестация НМ в ранние сроки после ОНМК – достоверный предиктор инвалидизации в последующем [20].

Важно понимать, что НМ наравне с гемиплегией во многих случаях является основным препятствием для восстановления функций после ОНМК.

D.Gelber и соавт. выделяют 3 варианта НМ у больных после ОНМК [21]:

- Ургентное НМ вследствие детрузорной гиперактивности как результат повреждения проводящих путей, ответственных за мочеиспускание.
- НМ при переполнении (отсутствии сократительной способности мочевого пузыря) вследствие имеющейся нейропатии или действия определенных лекарственных препаратов.
- Поведенческие формы НМ. При этом варианте функция мочевого пузыря сохранена, но пациент вынужден опорожнять мочевой пузырь по причине невозможности самостоятельно добраться до туалета в результате нарушения движения. Нередко больные после ОНМК имеют афазии и не могут информировать окружающих о необходимости помочиться.

По данным ряда наблюдений, в 1-е сутки после ОНМК у 47% обнаруживают хроническую задержку мочеиспускания

ния и НМ при переполнении мочевого пузыря. Тактика ведения таких больных заключается в адекватном опорожнении мочевого пузыря и была изложена нами ранее. По мере восстановления самостоятельного мочеиспускания в клинической картине превалирует ургентное НМ вследствие детрузорной гиперактивности. Это подтверждают данные уродинамических исследований, а также тот факт, что НМ сопровождают учащенное мочеиспускание и ургентность [22, 23]. Так, в ряде проведенных исследований после перенесенного ОНМК с использованием уродинамического обследования установили детрузорную гиперактивность у 70% больных [24–26].

Примечательно, что у 50–70% лиц с детрузорной гиперактивностью после перенесенного ОНМК обнаружено неингибированное расслабление поперечно-полосатого сфинктера уретры во время сокращения детрузора. Это состояние связано с отсутствием произвольного контроля мышц тазового дна и является дополнительным фактором развития НМ [10, 11].

Установлено, что у пациентов с детрузорной гиперактивностью после ОНМК зона нарушения мозгового кровообращения наиболее часто располагается в лобной доле коры, внутренней капсуле и базальных ганглиях [10, 11, 27]. Не было обнаружено каких-либо уродинамических различий при повреждении доминантного и недоминантного полушарий головного мозга [11, 25, 28]. Однако существует точка зрения, что при левосторонней гемиплегии (очаг ОНМК в правом полушарии) наиболее часто встречаются симптомы учащенного мочеиспускания и ургентности [29]. Не было выявлено четкой зависимости в отношении развития детрузорной гиперактивности и ургентного НМ при ишемическом и геморрагическом инсультах [10, 17]. Исследование на животных с искусственно вызванным ОНМК также продемонстрировало, что наиболее частым последствием со стороны МП стали детрузорная гиперактивность и уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря [30]. Ургентное НМ значительно снижает качество жизни больных, нарушая сон, повседневную активность, взаимоотношения с родственниками. Доказано, что депрессия встречается в 2 раза чаще у пациентов с ОНМК и НМ по сравнению с лицами без НМ [31]. Причем отмечено, что НМ значительно влияет на психику как больного, перенесшего ОНМК, так и его родственников [32].

Как уже было отмечено, у значительного числа пациентов после ОНМК наблюдают исчезновение ургентного НМ. Так, по данным одного из исследований, которое включало 324 пациента, 61% больных избавились от ургентного НМ через 3 мес после ОНМК [33]. Таким образом, вероятность восстановления удержания мочи после ОНМК высока. Лучший прогноз в отношении восстановления удержания мочи стоит ожидать у лиц в возрасте менее 75 лет и с более мелкими очагами поражения головного мозга вследствие ОНМК.

Лечение ургентного НМ после ОНМК должно проводиться в зависимости от его стадии и тяжести состояния больного. По мнению M. Borrie, поэтапный переход от поведенческой терапии к применению лекарственных препаратов и более инвазивных методов является наиболее оправданным [34]. Организационные мероприятия, такие как осведомленность медперсонала о наличии НМ и профессиональный уход за больным, дают положительный эффект [35]. Поскольку одной из самых частых причин ургентного НМ становится императивный позыв, то такие меры, как регулярное мочеиспускание, активное наблюдение за больным со стороны медицинского персонала, устройства для привлечения внимания медперсонала, наличие приспособлений для сбора мочи в непосредственной близости от пациента, могут быть достаточно эффективны [21]. Индивидуальный подход к ведению больного с

НМ после ОНМК в значительной мере имеет положительное влияние на восстановление удержания мочи [36].

При сохранении ургентного НМ после острого периода применяют поведенческую терапию, направленную на обучение пациента мочиться «по часам». Мочеиспускание «по часам» может быть эффективно в отношении удержания мочи ввиду того, что у больного после ОНМК нарушается корковая перцепция наполненности мочевого пузыря. Методики тренировки мочевого пузыря позволяют увеличить интервал между мочеиспусканиями и как следствие – пациент постепенно начинает удерживать мочу [34, 37].

Лекарственную терапию необходимо применять, когда исчерпаны возможности поведенческого лечения. Необходимо учитывать возможность наличия побочных эффектов лекарственных препаратов, особенно у пожилых больных [34]. Антихолинергические средства являются препаратами выбора для терапии учащенного, ургентного мочеиспускания и ургентного НМ вследствие детрузорной гиперактивности. Антихолинергические препараты (АХП) применяются для уменьшения выраженности детрузорной гиперактивности и увеличения накопительной способности мочевого пузыря [6]. Механизм действия АХП заключается в блокаде постсинаптических (M_2 и M_3) мускариновых холинорецепторов детрузора. Сухость во рту, основной побочный эффект холинолитиков, вызван блокадой мускариновых рецепторов слюнных желез. К числу других системных побочных эффектов АХП относятся нарушения четкости зрения, снижение тонуса гладкомышечных органов и связанные с этим торможение перистальтики кишечника, тахикардия, в отдельных случаях – центральные эффекты. АХП противопоказаны при закрытоугольной глаукоме и миастении [38]. По химической структуре АХП делятся на вторичные, третичные (оксибутина гидрохлорид, толтеродин тартрат, солифенацин сулцинат) и четвертичные (тропия хлорид) амины. С практической точки зрения это деление позволяет предполагать развитие побочных эффектов в зависимости от химической структуры препарата. Третичные амины хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и могут проникать в центральную нервную систему. Четвертичные амины не проникают через гематоэнцефалический барьер. Именно поэтому частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в клинических исследованиях была сопоставима с группой плацебо [39]. Следовательно, тропия хлорид в большей степени показан для терапии лиц с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, а также пожилым пациентам с нарушениями когнитивной функции. Незначительный метаболизм в системе цитохрома Р450 позволяет использовать тропия хлорид совместно с другими классами препаратов, не опасаясь лекарственного взаимодействия [40]. Указанные свойства позволяют применять препарат у пациентов с детрузорной гиперактивностью после ОНМК. По результатам данных клинических исследований, при недостаточном эффекте стандартной суточной дозы препарата (30–45 мг) можно использовать более высокие дозы (до 90 мг) тропия хлорида с высоким профилем безопасности [41, 42].

При неэффективности АХП применяют 2-ю линию терапии – инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор. Механизм действия ботулинического токсина типа А заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина, что приводит к расслаблению детрузора и увеличению накопительной способности мочевого пузыря. Для поддержания клинического эффекта необходимы повторные введения с периодичностью 3–12 мес [43, 44].

Таким образом, расстройство акта мочеиспускания, как в виде нарушения функции накопления мочи, так и опорожнения мочевого пузыря, часто имеют место у пациентов с

ОНМК. Успешное лечение таких нарушений акта мочеиспускания предполагает урологическое обследование с последующим определением тактики ведения больного.

Литература/References

- Kalra L, Smith DH, Crome P. Stroke in patients aged over 75 years: outcome and predictors. *Postgrad Med J* 1993; 69 (807): 33–6.
- Arunabh MV, Baldani GH. Urologic problems in cerebrovascular accidents. In: D.E. Paulson (ed). *Problems in urology*. Philadelphia: JB Lipincott, 1993: p. 41–53.
- Barrett JA. Bladder and bowel problems after a stroke. *Rev Clin Gerontol* 2001; 12: 253–67.
- Wade DT, Hewer RL. Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Q J Med* 1985; 56 (221): 601–8.
- Coletta EM, Murphy JB. Physical and functional assessment of the elderly stroke patient. *Am Fam Physician* 1994; 49: 1777.
- Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. EAU guidelines 2015.
- Hald T, Bradley WE. The nervous control of the urinary bladder. In: *The Urinary Bladder: Neurology and Urodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982; p. 48.
- Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81 (11): 1464–7.
- Borrie MJ, Campbell A, Caradoc-Davies TH et al. Urinary incontinence after stroke: a prospective study. *Age Ageing* 1986; 15: 177.
- Burney TL, Senapati M, Desai S et al. Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings. *J Urol* 1996; 156: 1748.
- Khan Z, Starer P, Yang WC et al. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. *Urology* 1990; 35: 265.
- Lum SK, Marshall VR. Results of prostatectomy in patients following a cerebrovascular accident. *Br J Urol* 1982; 54: 186.
- Jauch EC, Saver JL, Jr Adams HP. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- Waller L, Johnsson O, Norlen L, Sullivan L. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long term follow-up of a hydrophilic low friction technique. *J Urol* 1995; 153: 345–8.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. Standardization of Terminology in lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
- Brocklehurst JC, Andrews K, Richards B, Laycock PJ. Incidence and correlates of incontinence in stroke patients. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 540–2.
- Nakayama H, Jorgensen HS, Pedersen PM et al. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 58–62.
- Burney TL, Senapati M, Desai S et al. Effects of cerebrovascular accident on micturition. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 483–90.
- Brittain KR, Peet SM, Potter JE, Castleden CM. Prevalence and management of urinary incontinence in stroke survivors. *Age & Ageing* 1999; 28 (6): 509–11.
- Taub NA, Wolfe CD, Richardson E et al. Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-Month follow-up of a population-based cohort in Southeast England. *Stroke* 1994; 25: 352.
- Gelber DA, Good DC, Laven LJ, Verhulst SJ. Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke. *Stroke* 1993; 24 (3): 378–82.
- Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001; 165 (2): 359–70.
- Pizzi A, Falsini C, Martini M et al. Urinary incontinence after ischemic stroke: Clinical and urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 420–5.
- Tsuchida S, Noto H, Yamaguchi O et al. Urodynamic studies on hemiplegic patients after cerebrovascular accident. *Urology* 1983; 21: 315.
- Khan Z, Hertanu J, Yang WC et al. Predictive correlation of urodynamic dysfunction and brain injury after cerebrovascular accident. *J Urol* 1981; 126: 86.
- Nitti VW, Adler H, Combs AJ. The role of urodynamics in the evaluation of voiding dysfunction in men after cerebrovascular accident. *J Urol* 1996; 155: 263–6.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* 1996; 137: 47–56.
- Badlani GH, Vohara S, Motola JA. Detrusor behavior in patients with dominant hemispheric strokes. *Neurourol Urodyn* 1991; 10: 119.
- Kuroiwa Y, Tohgi H, Ono S, Itoh M. Frequency and urgency of micturition in hemiplegic patients: relationship to hemisphere laterality of lesions. *J Neurol* 1987; 234: 100–2.
- Yokoyama O, Komatsu K, Ishiura Y. Change in bladder contractility associated with bladder overactivity in rats with cerebral infarction. *J Urol* 1998; 159: 577–80.
- Brittain KR, Castleden CM. Suicide in patients with stroke. Depression may be caused by symptoms affecting lower urinary tract. *BMJ* 1998; 317 (7164): 1016–7.
- Williams A. Caregivers of persons with stroke: their physical and emotional well-being. *Qual Life Res* 1993; 2: 213–20.
- Patel M, Coshall C, Lawrence E. Recovery from poststroke urinary incontinence: associated factors and impact on outcome. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1229–33.
- Borrie M. Increased incontinence after stroke. *Stroke Rehabilitation. Physical Medicine and Rehabilitation: State of the Art Reviews* 1998; 12: 459–72.
- Eldar R, Ring H, Tshuva M et al. Quality of care for urinary incontinence in a rehabilitation setting for patients with stroke. Simultaneous monitoring of process and outcome. *Int J Qual Health Care* 2001; 13 (1): 57–61.
- Brittain KR, Perry SI, Peet SM et al. Prevalence and impact of urinary symptoms among community-dwelling stroke survivors. *Stroke* 2000; 31 (4): 886–91.
- Burgio KL, Burgio LD. Behavior therapies for urinary incontinence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1986; 2 (4): 809–27.
- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46–53.
- Guay DR. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (14): 1243–85.
- Rovner ES. Trospium Chloride in the Management of Overactive Bladder Drugs 2004; 64 (21): 2433–46.
- Wiedemann A, Kusche W, Neumeister C. Flexible Dosing of Trospium Chloride for the Treatment of OAB – Results of a Non-Interventional Study in 4,092 Patients. *Open Clin Trials J* 2011; 3: 1–5.
- Bödeker RH, Madersbacher H, Neumeister C, Zellner M. Dose escalation improves therapeutic outcome: post hoc analysis of data from a 12-week, multicentre, double-blind, parallel-group trial of trospium chloride in patients with urinary urge incontinence. *BMC Urol* 2010; 10: 15.
- Schurch B, Stöhrer M, Kramer G. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164 (3 Pt.1): 692–7.
- Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 200; 63 (5): 868–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривобородов Григорий Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии НИЛ инновационных технологий в урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru
Ефремов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ инновационных технологий в урологии, ассистент каф. урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: nefr@yandex.ru
Тур Елена Ивановна – аспирант каф. урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: amadeymozart@yandex.ru

Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации о среде окружения на развитие постинсультной депрессии

М.Н.Мальцева¹⁻³, Е.В.Мельникова^{✉1,4}, А.А.Шмонин^{1,2,4}, И.А.Судникова³, А.В.Иванова³

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²СПб ГБУЗ Городская больница №26. 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2;

³АНО Сообщество поддержки и развития канис-терапии. 197229, Россия, Санкт-Петербург, Ольгино, ул. Первомайская, д. 2;

⁴ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Постинсультная депрессия осложняет лечение и реабилитацию после острых нарушений мозгового кровообращения. Переживаемый пациентом стресс от отсутствия информации о среде окружения после госпитализации при полной зависимости от нее может быть фактором, утяжеляющим депрессию и провоцирующим риск ее развития. Своевременное информирование пациента о среде окружения, планирующих манипуляциях и предоставлении ему возможности следить за течением времени снижают риск развития постинсультной депрессии.

Ключевые слова: депрессия, инсульт, острые нарушения мозгового кровообращения, постинсультная депрессия, стресс, дезадаптация, тревога, среда окружения.

✉ melnikovae2002@mail.ru

Для цитирования: Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации о среде окружения на развитие постинсультной депрессии. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 63–65.

Influence of informing patients with stroke of environment during hospitalization for the disease post-stroke depression

M.N.Maltseva¹⁻³, E.V.Melnikova^{✉1,4}, A.A.Shmonin^{1,2,4}, I.A.Sudnikova³, A.B.Ivanova³

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²St. Petersburg State Hospital № 26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostiushko, d. 2;

³ANO The Association of Support and Development Canis therapy. 197229, Russian Federation, Saint Petersburg, Ol'gino, ul. Pervomaikaia, d. 2;

⁴V.A.Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

Post-stroke depression complicates the treatment and rehabilitation after stroke. The patient is experiencing stress from lack of information about the environment surrounding after hospitalization, with total dependence on it can be a factor that exacerbates depression and provoking risk of its development. Timely information about planned manipulation of the patient and allowing him to follow the course of time reduce the risk of post-stroke depression.

Key words: depression, stroke, post-stroke depression, stroke of environment, stress, maladjustment, anxiety, environmental conditions.

✉ melnikovae2002@mail.ru

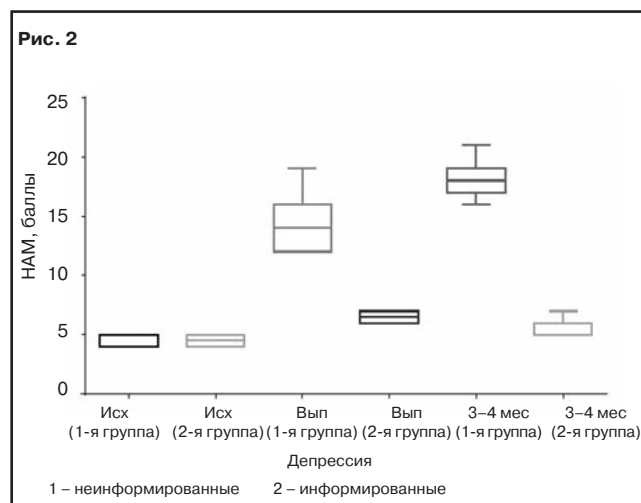
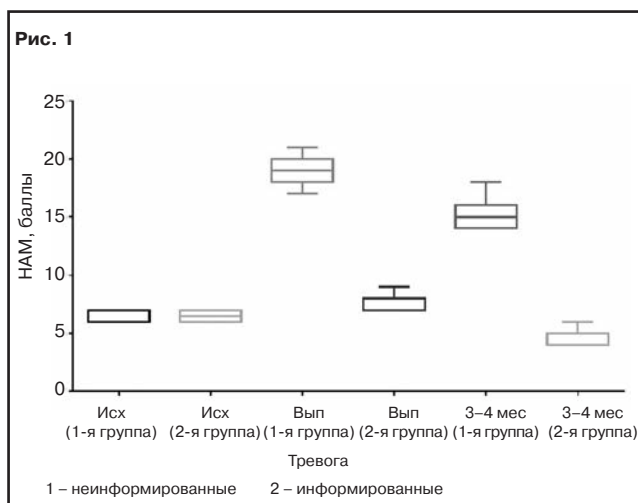
For citation: Maltseva M.N., Melnikova E.V., Shmonin A.A. et al. Influence of informing patients with stroke of environment during hospitalization for the disease post-stroke depression. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 63–65.

Введение

Постинсультная депрессия была описана в 1980 г. M.La-bi и соавт. [1] как одно из возможных осложнений инсульта. Игнорировать депрессию при лечении и реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) невозможно, так как она затрудняет оценку неврологического статуса больного в клинике, значительно ухудшает качество жизни пациентов с инсультом, снижает эффективность лечения и реабилитационных мероприятий [2, 3]. У значительного числа лиц, перенесших инсульт, отмечаются психологическая дезадаптация и снижение мотивации, не достигающие до уровня депрессии [4, 5]. Эти состояния в МКБ-10 описаны как «пониженное, печальное настроение с утратой интересов или чувства удовольствия». Также эти состояния характеризуются пассивностью, плаксивостью, раздражительностью, снижают комплаентность, приводят к отказам от лечебных и реабилитационных процедур, увеличивают нагрузку на персонал учреждений, ухудшают результат лечения и реабилитации. Имеются и сведения о снижении выживаемости больных с ОНМК при наличии депрессии [6–8]. Развитие депрессии у больных с инсультом отмечают множество исследователей, однако данные

разнятся от 30 до 59% [9]. По данным R.Ramasubbu и соавт. [10], в остром периоде инсульта депрессия была диагностирована у 25,6% (7–10-й день инсульта) и у 27% больных, по данным A.Berg и соавт. [11]. J.Kim и соавт. [12] приводят данные о возникновении депрессии у 18% больных через 2–4 мес после инсульта. T.Pohjasvaara и соавт. [13] выявили депрессию у 40% пациентов с инсультом через 3–4 мес после инсульта. На данный момент не выявлена связь между полом, возрастом, типом и тяжестью инсульта с вероятностью развития и тяжестью депрессии.

У большинства госпитализированных пациентов с ОНМК фиксируются тревожность, неуверенность в завтрашнем дне, элементы дезориентированности, эпизоды плаксивости или агрессивности, разные формы негативизма. Довольно часто недостаточная ориентированность больного во времени обусловлена отсутствием у него часов и календаря, сложность в ориентации на месте вызвана отсутствием информации об адресе больницы, расположении палаты и т.п. Отсутствие у больного подобной информации, а также сведений о продолжительности госпитализации, дальнейшем маршруте лечения и реабилитации в сочетании с когнитивными нарушениями и повышением тревожности могут быть фактором как провоцирующим



щим депрессию, так и утяжеляющим ее течение. Пациент, перемещенный на длительное время в незнакомую и непонятную ему среду окружения, зависящий полностью от непонятных для него действий незнакомых людей, испытывает сильный стресс, усугубляющий течение болезни, усиливающий тревожность и отрицательно влияющий на психические функции. Цель исследования заключалась в выявлении вероятности того, что больной, получивший более точную информацию о своем местоположении и состоянии, имеющий возможность самостоятельно отслеживать течение времени, будет менее тревожен и менее подвержен депрессии.

Материалы и методы

Исследование проводилось с участием 43 больных с ОНМК в период от госпитализации до выписки (21–32 дня) и далее в период реабилитации (2,5–3 мес). Пациенты – мужчины и женщины возраста 65–76 лет с ишемическими и геморрагическими инсультами, доступные вербальному и невербальному контакту. В исследование не включались пациенты старше 76 лет, пациенты в коме или с минимальным сознанием, пациенты с острой почечной недостаточностью, гепатитами, циррозом печени, диабетом любой формы, деменцией любого генеза, пациенты с ранее имевшимися эпизодами депрессии и аффективными расстройствами или имеющие депрессию на момент госпитализации. Также не включались больные, получающие антидепрессанты и препараты адеметионина, имеющие побочный антидепрессивный эффект. Все пациенты получали лечение в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи при ОНМК. В группу контроля (1-я группа) был включен 21 пациент и 22 пациента составили основную группу (2-я группа). У всех пациентов имелся правосторонний или левосторонний гемипарез на момент выписки (по группам распределены равномерно), сохраняющийся к 4 мес после ОНМК с ослаблением тяжести пареза.

С пациентами основной группы (2-я) не позднее 2-х суток от начала госпитализации психолог проводил беседу. В процессе беседы пациенты получали информацию об адресе и местоположении больницы относительно их дома. Также больные получали информацию о том, как расположена палата, на каком этаже здания, где находится вход, санузел, коридор, лестница, лифт и т.п. Больным рассказывали о том, как их будут лечить, какие лекарства назначат, как долго продлится лечение и какие манипуляции с ними будут производить. В поле зрения больных помещались календарь и часы. После перевода из реанимации и при желании больной получал личный мобильный телефон. При необходимости информация повторялась и дополнялась в каждой беседе психолога. Беседы проводились через день в первую неделю госпитализации и далее

3 раза в неделю до выписки больного из отделения. Первая беседа занимала 20–30 мин, последующие – 10–15 мин. При необходимости больным показывались план палаты, здания и карта города. С больными, понимающими речь, но не имеющими возможности говорить либо говорить внятно, вырабатывалась система невербальных сигналов, соответствующих понятиям «Да», «Нет», «Не знаю», «Хочу», «Не хочу», «Понял», «Не понял». Психотерапевтические техники в данных беседах с больными не применялись. Больные тестировались по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона (HAM-A, HAM-D 17 пунктов), Промежуточные точки контроля – на 1–2-е сутки госпитализации и далее каждые 7 дней до выписки, в день выписки и далее 1 раз в месяц последующие 3–4 мес. Для исследования взяты данные тестирования на 1–2-й день госпитализации, данные дня выписки и данные тестирования через 3,5–4 мес после ОНМК. Специалист, проводивший оценку, не имел информации о принадлежности пациента к той или иной группе. Для сравнения выборок использовался критерий Бонферрони. Значимым считалось $p < 0,001$. Исходные данные в 1–2-е сутки по тревоге и депрессии были одинаковыми в обеих группах ($p > 0,05$) (рис. 1, 2) и не доходили до уровня клинически значимых, которые могли бы быть выявлены с помощью шкалы HAM. В 1-й группе, где пациенты не были проинформированы о среде к концу госпитализации, к 3 мес развились клинически значимые тревога и депрессия и составили для депрессии 14 (12; 16) и 18 (17; 19) баллов, а для тревоги – 19 (17; 21) и 15 (14; 16) баллов соответственно. У информированных пациентов из 2-й группы уровень тревоги к моменту выписки повысился незначительно – 7 (7; 8) баллов, а через 4 мес после ОНМК достиг нормы – 4 (4; 5). Депрессии у информированной 2-й группы не выявлено при выписке – 6,5 (6; 7) балла и через 3 мес – 5 (5; 6) баллов.

У пациентов, с которыми проводились информационные беседы, тревога, доходящая до возможности развития тревожного расстройства, диагностированная при госпитализации, незначительно повысилась к выписке. При этом уровень тревоги остался на нижней границе категории «возможно развитие тревожного расстройства». У пациентов, с которыми беседы не проводились, уровень тревоги вырос до выраженной. Различия между группами сохранилось и к 3–4-му месяцу после ОНМК ($p < 0,001$). Таким образом, в группе информируемых пациентов к 3–4-му месяцу после ОНМК тревога снизилась до нормы, в группе неинформируемых осталась на высоком уровне ($p < 0,001$). По уровню депрессии также показаны существенные различия как на стадии выписки, так и через 3 мес после ОНМК. В информированной группе депрессия не развилась даже до субклинического уровня ни на момент выписки, ни через 3 мес после ОНМК.

В группе неинформированных пациентов к моменту выписки фиксировались субклиническая депрессия, депрессия легкая и средней тяжести, в среднем по группе ($p < 0,001$). К 3–4 мес после ОНМК в этой группе депрессия усугубилась, в среднем дойдя до уровня средней тяжести.

На основании полученных данных можно сделать выводы о том, что раннее и полное информирование пациента с ОНМК о его местоположении, планирующихся лечебных мероприятиях, предоставление возможности получать информацию о течении времени положительно влияет на снижение тревожности и тревоги, снижает риск возникновения постинсультной депрессии.

Исследование проведено на небольшой выборке пациентов, однако результат дает основания для планирования исследования с большей выборкой. В процессе проведения исследования выяснилось, что персонал, общавшийся с информированными пациентами, отмечал меньшее количество эмоционально напряженных ситуаций с больными и их родственниками и в конечном итоге меньше уставал в процессе работы. Запланировано в дальнейших исследованиях оценить уровень эмоциональной нагрузки на персонал клиник. Также запланировано провести сравнение подгрупп пациентов с разной тяжестью инсульта по NIHSS, выявить влияние информирования на пациентов с разной тяжестью нарушений жизнедеятельности по индексу Бартел, так как малая выборка данного исследования не позволяет провести полноценную статистическую обработку подгрупп. Однако даже на этом этапе можно рекомендовать внедрение практики расширенного информирования пациентов с ОНМК в первые 2 сут после госпитализации.

Литература/References

1. Labi MLC, Phillips TF, Gresham GE. Psychosocial disability in physically restored long-term stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61: 561–5.
2. Varga D. Neuropsychiatric complications after stroke. *Ideggyogy Sz* 2002; 55 (3–4): 128–36.
3. Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Cote R et al. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83 (8): 1035–42.
4. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования качества жизни в контексте психосоматических и соматопсихических соотношений. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2006; 3 (4). / Vasserman L.I., Trifonova E.A. Metodologiya issledovaniia kachestva zhizni v kontekste psikhosomaticheskikh i somatopsikhicheskikh sootnoshenii. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2006; 3 (4). [in Russian]
5. House A, Dennis M, Mogridge L et al. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 83–92.
6. Whyte E, Mulsant B. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52 (3): 2.
7. Charles E. Mortality and Poststroke Depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1506.
8. Williams LS, Ghose SS, Swinde RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1090–5.
9. Fedoroff JP, Lipsey JR, Starkstein SE et al. Phenomenological comparisons of major depression following stroke, myocardial infarction or spinal cord lesions. *J Affect Disord* 1991; 22 (1–2): 83–9.
10. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, Bech-Hansen NT. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18 (1): 96–9.
11. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M et al. Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12 (1): 14–20.
12. Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 2000; 54 (9): 1805–10.
13. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998; 29 (11): 2311–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мальцева Мария Николаевна — канд. тех. наук, д-р вет. наук, доц. каф. психологии и педагогики ФПО ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, психолог 3-го неврологического отделения для больных с ОНМК СПб ГБУЗ ГБ №26, дир. АНО Сообщество поддержки и развития канис-терапии

Мельникова Елена Валентиновна — д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии, каф. физических методов лечения и спортивной медицины ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, зам. глав. врача — рук. регионального сосудистого центра ФГБУ СЗФМИЦ, E-mail: melnikovae2002@mail.ru

Шмонин Алексей Андреевич — канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии и нейрохирургии с клиникой, доц. каф. физических методов лечения и спортивной медицины ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, мл. науч. сотр. ФГБУ СЗФМИЦ, невролог реанимационного отделения для больных с ОНМК СПб ГБУЗ ГБ №26

Судникова Инна Анатольевна — психолог АНО Сообщество поддержки и развития канис-терапии

Иванова Анна Владимировна — психолог АНО Сообщество поддержки и развития канис-терапии

Непрерывная этапная медицинская реабилитация при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме: правовые основы

А.П.Репьев[✉], Г.Е.Иванова, Л.В.Стаховская

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Один из частых вопросов – каким образом в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации должны быть организованы мероприятия по непрерывной этапной реабилитации лиц, перенесших инсульт?

Авторами статьи проведен комплексный анализ действующего законодательства РФ в рамках регулирования оказания медицинской помощи в объеме медицинской реабилитации определенным категориям пациентов. В частности, раскрыт статус медицинской реабилитации как элемента специализированной медицинской помощи. Определены условия, необходимые для оказания медицинской помощи в объеме медицинской реабилитации, и источники финансирования медицинской реабилитации. Приведен краткий анализ Приказа Минздрава РФ от 29.12.2012 N 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» (Зарегистрировано в Минюсте России 22.02.2013 N 27276). Кратко освещены проблемы в системе правового, кадрового и финансового обеспечения системы здравоохранения в целом и системы медицинской реабилитации в частности. Сделаны предположения о возможном пути решения части проблем.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, инсульт, черепно-мозговая травма, медицинское право, законодательство Российской Федерации, финансирование оказания медицинской помощи.

[✉]repyev.stroke@gmail.com

Для цитирования: Репьев А.П., Иванова Г.Е., Стаховская Л.В. Непрерывная этапная медицинская реабилитация при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме: правовые основы. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 66–69.

Continuous-stage medical rehabilitation of acute violation of cerebral circulation and craniocerebral trauma: the legal framework

A.P.Repyev[✉], G.E.Ivanova, L.V.Stakhovskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

One of the main issues of the Russian HC system is how should be medical rehabilitation provided for the stroke patients according the current Russian legislation.

The comprehensive analysis of the current Russian legislation has been provided by the authors of the article in terms of healthcare regulations in medical rehabilitation for defined groups of patients. Particularly the status of medical rehabilitation as a part of the specialized medical care has been disclosed. Sources of budgeting and necessary conditions for the medical rehabilitation providing was determined. Brief analysis of the Russian Ministry of Healthcare order "On the organization of the medical rehabilitation" N 1705n has been provided. Some gaps in the systems of legal, HR and finance support of HC and medical rehabilitation system was highlighted. Some assumptions were made on the possible way of some problems mitigation.

Key words: medical rehabilitation, stroke, brain injury, medical law, Russian legislation, medical care budgeting.

[✉]repyev.stroke@gmail.com

For citation: Repyev A.P., Ivanova G.E., Stakhovskaya L.V. Continuous-stage medical rehabilitation of acute violation of cerebral circulation and craniocerebral trauma: the legal framework. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 66–69.

В НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова регулярно поступают вопросы, касающиеся тех или иных аспектов оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Один из частых вопросов – каким образом в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации должны быть организованы мероприятия по непрерывной этапной реабилитации лиц, перенесших инсульт? Мы провели комплексный анализ действующего законодательства РФ, результаты которого предлагаем вашему вниманию.

Медицинская реабилитация, согласно ст. 40 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Закон 323-ФЗ) – это комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма,

предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Согласно п. 2 ст. 40 Закона 323-ФЗ медицинская реабилитация осуществляется в медицинских организациях и включает в себя комплексное применение природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.

И, наконец, в соответствии с п. 5 ст. 40 323-ФЗ порядок организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, перечень медицинских показаний и противопоказаний для медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (Министерством здравоохранения Российской Федерации).

Важно отметить, что в соответствии с п. 2–4 ст. 2 Закона 323-ФЗ медицинская реабилитация является неотложной составляющей медицинской помощи, потому что:

- медицинская помощь – комплекс мероприятий, направленных на поддержание и/или восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг;
- медицинская услуга – медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных

ных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;

- медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Таким образом, можно сделать следующий вывод: медицинская реабилитация – это комплекс медицинских и психологических мероприятий как медикаментозного, так и немедикаментозного характера, оказываемых населению в медицинских организациях на основе соответствующих порядков (утвержденных Минздравом России в установленном порядке) и являющийся неотъемлемой составляющей медицинской помощи.

На основании ч. 1 ст. 34 Закона 323-ФЗ медицинская реабилитация отнесена к специализированной медицинской помощи.

Поскольку на основании ч. 1 ст. 37 Закона 323-ФЗ медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, то помимо порядка организации медицинской реабилитации должны быть утверждены и стандарты медицинской помощи в рамках медицинской реабилитации для разных нозологий и групп нозологий.

Также в соответствии с ч. 2 ст. 64, ч. 2 ст. 76 Закона 323-ФЗ одним из документов, необходимых, в частности, для оценки качества оказания медицинской помощи (в том числе в объеме медицинской реабилитации), являются клинические рекомендации (протоколы лечения), утверждаемые профессиональными медицинскими некоммерческими организациями.

Таким образом, для оказания медицинской помощи в объеме медицинской реабилитации необходимо наличие:

- медицинской организации, имеющей соответствующую лицензию (а значит – соответствующее оснащение, штат, инфраструктуру);
- порядок организации медицинской реабилитации;
- стандарт медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация»;
- клинические рекомендации, утвержденные профессиональной медицинской некоммерческой организацией.

Одним из важнейших аспектов оказания медицинской помощи населению в любом объеме (в том числе в объеме медицинской реабилитации вне зависимости от этапа) является аспект финансирования. Необходимо ответить на вопросы:

1. За счет средств каких бюджетов финансируется комплекс медицинских мероприятий, объединенных понятием «медицинская реабилитация»?
2. Является ли оказание медицинской помощи по профилю медицинской реабилитации бесплатным для граждан РФ?

В 2012 г. на сайте Минздрава России <http://www.minzdrav.ru> были размещены Разъяснения Минздрава России от 20.12.2012 «По Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и плановый период 2014–2015 годов».

Согласно данному документу, в соответствии со статьей 37 Федерального закона N 323-ФЗ с 2013 г. медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с по-

рядами оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями системы кровообращения, нервной системы и другими заболеваниями осуществляется как этап в общем процессе лечения заболеваний в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи. С учетом изложенного, объем медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» включается в объем стационарной помощи по соответствующему профилю медицинской помощи и в общий норматив стационарной помощи по территориальной программе государственных гарантий.

Территориальная программа государственных гарантий, о которой говорится в данном документе, – это территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные органами государственной власти субъектов РФ в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, включающие в себя территориальные программы обязательного медицинского страхования, установленные в соответствии с законодательством РФ об обязательном медицинском страховании (ч. 1 ст. 81 Закона 323-ФЗ).

В свою очередь, Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи утверждается Постановлением Правительства РФ. В частности, в настоящее время действует Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 N 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

Согласно разделу V данной Программы, «за счет средств обязательного медицинского страхования в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования застрахованным лицам оказывается... специализированная медицинская помощь...».

Следует также отметить, что детально финансирование базовой программы ОМС раскрывается в Федеральном законе от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 01.12.2014 г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

Согласно разделам II и III Программы, бесплатно для граждан оказывается в том числе специализированная медицинская помощь (включая медицинскую реабилитацию) по следующим группам заболеваний и состояний:

- инфекционные и паразитарные болезни;
- новообразования;
- болезни эндокринной системы;
- расстройства питания и нарушения обмена веществ;
- болезни нервной системы;
- болезни крови, кроветворных органов;
- отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- болезни глаза и его придаточного аппарата;
- болезни уха и сосцевидного отростка;
- болезни системы кровообращения;
- болезни органов дыхания;
- болезни органов пищеварения;
- болезни мочеполовой системы;
- болезни кожи и подкожной клетчатки;
- болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани;
- травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин;
- врожденные аномалии (пороки развития);
- деформации и хромосомные нарушения;
- беременность, роды, послеродовой период и аборт;

- отдельные состояния, возникающие у детей в перинатальный период;
- психические расстройства и расстройства поведения;
- симптомы, признаки и отклонения от нормы, не отнесенные к заболеваниям и состояниям.

Исходя из сказанного, лицам, перенесшим ОНМК либо ЧМТ, мероприятия по профилю медицинской реабилитации как неотъемлемой части специализированной медицинской помощи должны быть оказаны бесплатно в рамках территориальной программы государственных гарантий, профинансированы из средств фонда обязательного медицинского страхования, организованы в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации и на основе стандартов медицинской помощи по данному профилю, в условиях медицинской организации, имеющей соответствующую лицензию и опирающейся в работе на протоколы лечения (клинические рекомендации).

Помимо общих требований, предъявляемых к организации медицинской реабилитации как к одному из элементов медицинской помощи, есть специальные требования: плановость (реабилитация не бывает неотложной), условия (амбулатория, дневной стационар, стационар), объем и последовательность (оценка состояния пациента, формирование и исполнение программы, оценка динамики и прогноз), этапность и мультидисциплинарность.

Отличительная черта медицинской реабилитации, отличающая ее от других составных элементов медицинской помощи, – условие наличия реабилитационного потенциала у пациента (п. 8 Приказа Минздрава России от 29.12.2012 N 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» (зарегистрировано в Минюсте России 22.02.2013 N 27276). Это значит, что при отсутствии признаков эффективности комплекса реабилитационных мероприятий либо при неблагоприятном прогнозе для пациента медицинская организация имеет право прекратить осуществление комплекса мер по медицинской реабилитации в рамках программы обязательного медицинского страхования. По желанию пациента продолжить оказание медицинской помощи по данному профилю можно будет на платной основе (ст. 84 Закона 323-ФЗ).

Таким образом, в «идеальном» мире каждый пациент с ОНМК либо ЧМТ с момента поступления в стационар должен попасть под наблюдение врача-реабилитолога и пройти три этапа медицинской реабилитации (п. 7 Приказа Минздрава России от 29.12.2012 N 1705н):

- I этап медицинской реабилитации, который осуществляется в острый период течения заболевания или травмы в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации;
- II этап медицинской реабилитации, который осуществляется в ранний восстановительный период течения заболевания или травмы, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации);
- III этап медицинской реабилитации, который осуществляется в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-де-

фектолога), специалистов по профилю оказываемой помощи медицинских организаций, предоставляющих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а также выездными бригадами на дому (медицинская реабилитация на III этапе осуществляется пациентам, независимым в повседневной жизни при осуществлении самообслуживания, общения и самостоятельного перемещения (или с дополнительными средствами опоры), при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала).

Что же из всего перечисленного есть уже сейчас?

На данный момент частично урегулированы вопросы документального, кадрового обеспечения и создания и оснащения отделений и кабинетов медицинской реабилитации.

Из нормативно-правовой базы сейчас есть закон, постановление правительства и единственный общий Порядок организации медицинской реабилитации. Создан ряд протоколов ведения больных, нуждающихся в реабилитации. Начата разработка стандартов медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация».

Вопросы организации кабинетов, отделений и центров медицинской реабилитации и их оснащения, несмотря на их урегулированность соответствующими разделами Приказа Минздрава России от 29.12.2012 N 1705н, также не могут быть решены в отрыве от вопросов кадрового обеспечения и, что самое главное, – особого финансирования. Очевидно, что средств Фонда ОМС, которые по Закону должны в том числе расходоваться на финансирование медицинской реабилитации, не хватит на решение данных задач.

Что касается кадрового обеспечения, то налицо три проблемы: отсутствие как таковой специальности «реабилитология» в классификаторе медицинских специальностей, отсутствие профильной подготовки врачей и медперсонала для работы в кабинетах, отделениях и центрах медицинской реабилитации, отсутствие центров повышения квалификации для врачей, работающих в рамках мультидисциплинарной реабилитационной бригады.

В 2013 г. была создана Общероссийская общественная организация содействия развитию медицинской реабилитации «Союз реабилитологов России». На сегодняшний день «Союз реабилитологов России» принимает активное участие в:

- создании эффективной структурированной системы медицинской реабилитации, выполнимой на всех этапах оказания помощи пациенту во всех регионах РФ;
- разработке нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в области медицинской реабилитации;
- организации образовательных программ, направленных на повышение квалификации специалистов по всем дисциплинам медицинской реабилитологии, обучению новейшим методикам и технологиям оказания медицинской реабилитационной помощи в соответствии с международными стандартами.

Медицинские работники, объединенные в некоммерческую медицинскую профессиональную организацию, имеют право на основании Закона 323-ФЗ, а также на основании Федерального закона от 12.01.1996 N 7-ФЗ (ред. от 02.05.2015) «О некоммерческих организациях» и Федерального закона от 19.05.1995 N 82-ФЗ (редакция от 08.03.2015) «Об общественных объединениях» на разработку и утверждение протоколов лечения (клинических рекомендаций), которые должны лечь и в основу стандартов медицинской помощи, по выдвижению предложений Минздраву России в рамках вопросов профессиональной компетенции. Союз реабилитологов России в настоящее время активно работает над созданием клинических протоколов и рекомендаций.

Возможно, для того, чтобы решать эти важнейшие вопросы, не хватает именно вашего голоса!

В заключение приводим прекрасно подходящую к ситуации крылатую фразу: «Начните доверять себе, и вы сразу поймете, как надо жить» (Иоганн Гёте).

Литература/References

1. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». Собрание законодательства РФ, 08.12.2014 г., № 49 (ч. VI), ст. 6975. / Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.11.2014 g. № 1273 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov». Sbranie zakonodatel'stva RF, 08.12.2014 g., № 49 (ch. VI), st. 6975. [in Russian]
2. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» (зарегистрирован в Минюсте России 22.02.2013 г. № 27276). Российская газета (спец. выпуск). 25.04.2013 г. № 90/1. / Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2012 g. № 1705n «O poriadke organizatsii meditsinskoi reabilitatsii» (zaregistrovan v Miniuste Rossii 22.02.2013 g. № 27276). Rossiiskaia gazeta (spets. vypusk). 25.04.2013 g. № 90/1. [in Russian]
3. Разъяснения Минздрава России от 20.12.2012 г. «По Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и плановый период 2014–2015 годов». URL: <http://www.rosminzdrav.ru> (дата размещения: 20.12.2012). / Raz'iasneniia Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 g. «Po Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2013 god i planovyi period 2014–2015 godov». URL: <http://www.rosminzdrav.ru> (data razmeshcheniia: 20.12.2012). [in Russian]
4. Репьев А.П. Некоторые аспекты правового регулирования оказания медицинской помощи в Российской Федерации. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 3: 62–6. / Rep'ev A.P. Nekotorye aspekty pravovogo regulirovaniia okazaniia meditsinskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 3: 62–6. [in Russian]
5. Репьев А.П. Стандартизация оказания медицинской помощи в Российской Федерации: правовые аспекты. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 9: 81–4. / Rep'ev A.P. Standartizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii: pravovye aspekty. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 9: 81–4. [in Russian]
6. Страховская Л.В., Иванова Г.Е., Репьев А.П. Медицинское право и правовые основы медицинской реабилитации. Тихоокеанский мед. журн. 2015; 1: 30–5. / Stakhovskaia L.V., Ivanova G.E., Rep'ev A.P. Meditsinskoe pravo i pravovye osnovy meditsinskoi reabilitatsii. Tikhookeanskii med. zhurn. 2015; 1: 30–5. [in Russian]
7. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 01.12.2014 г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Собрание законодательства РФ, 06.12.2010, № 49, ст. 6422. / Federal'nyi zakon ot 29.11.2010 g. № 326-FZ (red. ot 01.12.2014 g.) «Ob obiazatel'nom meditsinskom strakhovanii v Rossiiskoi Federatsii». Sbranie zakonodatel'stva RF, 06.12.2010, № 49, st. 6422. [in Russian]
8. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 01.12.2014 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Собрание законодательства РФ, 28.11.2011 г., № 48, ст. 6724. / Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 g. № 323-FZ (red. ot 01.12.2014 g.) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». Sbranie zakonodatel'stva RF, 28.11.2011 g., № 48, st. 6724. [in Russian]
9. Федеральный закон от 19.05.1995 N 82-ФЗ (ред. от 08.03.2015) «Об общественных объединениях». Собрание законодательства РФ, 22.05.1995, N 21, ст. 1930. / Federal'nyi zakon ot 19.05.1995 N 82-FZ (red. ot 08.03.2015) «Ob obshchestvennykh ob'edineniiakh». Sbranie zakonodatel'stva RF, 22.05.1995, N 21, st. 1930. [in Russian]
10. Федеральный закон от 12.01.1996 N 7-ФЗ (ред. от 02.05.2015) «О некоммерческих организациях». Собрание законодательства РФ, 15.01.1996, N 3, ст. 145. / Federal'nyi zakon ot 12.01.1996 N 7-FZ (red. ot 02.05.2015) «O nekommercheskikh organizatsiiakh». Sbranie zakonodatel'stva RF, 15.01.1996, N 3, st. 145. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Репьев Андрей Петрович – науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: rep'ev.stroke@gmail.com

Иванова Галина Евгеньевна – гл. специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, председатель Президиума Всероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитации «Союз реабилитологов России», зав. отд. медицинской и социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, проф. каф. реабилитации ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Хроническая лицевая боль: клинический случай

Н.М.Фокина^{✉1}, Е.Н.Дудник^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

²ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина. 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Синдром Игла имитирует тригеминальную невралгию, что требует междисциплинарного подхода в диагностике и лечении хронического болевого синдрома в области лица.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, тригеминальная невралгия, синдром Игла.

✉nfokina@mma.ru

Для цитирования: Фокина Н.М., Дудник Е.Н. Хроническая лицевая боль: клинический случай. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 70–73.

Chronic facial pain: clinical case

N.M.Fokina^{✉1}, E.N.Dudnik^{1,2}

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya d. 8, str. 1;

²P.K.Anokhin Research Institute of Normal Physiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiyskaya, d. 8

Eagle syndrome mimics trigeminal neuralgia, which requires a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment of chronic pain in the facial area.

Key words: chronic pain, trigeminal neuralgia, Eagle syndrome.

✉nfokina@mma.ru

For citation: Fokina N.M., Dudnik E.N. Chronic facial pain: clinical case. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 70–73.

Хронический болевой синдром в области лица, головы и шеи представляет собой краниомандибулярное расстройство (КМР), охватывающее группу мышечно-скелетных и нейромышечных синдромов, при которых в патологический процесс вовлекаются поочередно нарушение окклюзии, жевательная мускулатура (и все прилегающие ткани), височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) с дальнейшим возможным вовлечением перикраниальных мышц, мышц шеи и плечевого пояса. Термин КМР возник около 10 лет назад. Ранее для обозначения описанных состояний использовались термины: височно-нижнечелюстной синдром, синдром дисфункции ВНЧС, миофасциальный болевой синдром лица, синдром Костена [1]. Боль, связанная с КМР, может клинически проявляться болью в лице (жевательные мышцы, верхняя и нижняя челюсть, глаза) и болью в области ВНЧС (синовит, капсулит, остеоартрит), болью в области уха, шеи, затылка. Опираясь на последнюю Международную классификацию головных болей (МКГБ), предложенную в 2013 г. Международным обществом головной боли (IHS – International Headache Society) [2], второй раздел – «вторичные болевые синдромы», данная патология клинически рубрифицирована следующим образом:

1.1.6. «Головная боль, связанная с заболеванием зубов или челюсти».

Описание: головная боль, вызванная заболеванием, затрагивающим зубы и/или челюсть.

Диагностические критерии:

A. Любая головная боль, удовлетворяющая критерию C.

B. Клинические и/или полученные методом визуализации доказательства заболевания или повреждения одного и более зубов и/или челюсти, которые могут вызывать головную боль.

C. Доказательство причинной связи, основанное по крайней мере на двух пунктах из следующих:

1. Появление головной боли связано по времени с началом заболевания или возникновением повреждения.

2. Оба или один из следующих пунктов: а) головная боль существенно усиливается параллельно с ухудшением или прогрессированием заболевания или повреждения; б) головная боль существенно уменьшается или купируется параллельно с улучшением или купированием заболевания или повреждения.

3. Головная боль усиливается при надавливании на область повреждения.

4. В случае одностороннего заболевания или повреждения головная боль возникает с той же стороны.

D. Нет более подходящего диагноза по МКГБ-3 (Международной классификации головных болей 3-го пересмотра).

Комментарий. Заболевания зубов обычно провоцируют зубную боль и/или боль в области лица. Заболевания зубов, вызывающие головную боль, встречаются редко. Однако зубная боль может иррадиировать и вызывать диффузную головную боль. Самой частой причиной головной боли, связанной с заболеванием зубов или челюсти, становится периодонтит или перикоронит вследствие инфекции или травматического раздражения вокруг частично прорезавшегося нижнего зуба мудрости.

1.1.7. «Головная боль, связанная с заболеваниями ВНЧС».

Описание: головная боль, вызванная заболеванием, которое затрагивает структуры в области ВНЧС.

Диагностические критерии:

A. Любая головная боль, удовлетворяющая критерию C.

B. Клинические и/или полученные методом визуализации доказательства патологического процесса, затрагивающего ВНЧС, жевательные мышцы и/или прилегающие структуры.

C. Доказательство причинной связи, показанное по крайней мере двумя из следующих пунктов:

1. Появление головной боли связано по времени с началом заболевания ВНЧС.

2. Оба или один из следующих пунктов: а) головная боль существенно усиливается на фоне прогрессирования заболевания ВНЧС; б) головная боль существенно уменьшается или купируется на фоне улучшения или купирования заболевания ВНЧС.

3. Головная боль вызывается или усиливается активными движениями челюсти, пассивными движениями в пределах подвижности челюсти и/или провокационными пробами, которые проводятся на структурах ВНЧС, например, давление на ВНЧС и окружающие жевательные мышцы.

4. Если головная боль односторонняя, то она локализуется со стороны заболевания ВНЧС.

D. Нет более подходящего диагноза по МКГБ-3.

Комментарий. Головная боль, связанная с заболеванием ВНЧС, обычно сильнее выражена в преаурикулярной области головы, области жевательных мышц и/или височной обла-

сти. Боль может быть вызвана смещением диска, остеоартритом ВНЧС, гипермобильностью сустава и региональной миофасциальной болью. Головная боль, связанная с заболеванием ВНЧС, чаще бывает односторонней, но при вовлечении в патологический процесс мышц боль может быть двусторонней. Часто бывает иррадиация боли в область лица. Могут возникнуть сложности с установлением диагноза «заболевания ВНЧС» из-за некоторых противоречий в оценке относительной значимости клинических и рентгенографических признаков. Рекомендуются использовать диагностические критерии, разработанные Международной сетью ассоциаций по подготовке диагностических критериев заболеваний ВНЧС и Специальной группой по изучению орофациальной боли. Имеется частичное совпадение между разделами.

1.1.7. «Головная боль, связанная с заболеванием ВНЧС в результате мышечного напряжения» и 2. «Головные боли напряжения». Когда диагноз «заболевания ВНЧС» неясен, головную боль следует кодировать как 2. «Головные боли напряжения» или как один из ее подтипов (предположительно с напряжением перикраниальных мышц).

1.1.8. «Головная боль или боль в области лица, связанная с воспалением шилоподъязычной связки». Устаревшее название «синдром Игла». Описание: односторонняя головная боль, сопровождающаяся болью в области шеи, глотки и/или лица, вызванная воспалением шилоподъязычной связки; обычно провоцируется или усиливается при поворотах головы.

Диагностические критерии:

A. Любая головная боль, боль в области шеи, глотки и/или лица, удовлетворяющая критерию C.

B. Рентгенологические доказательства обызвествления или удлинения шилоподъязычной связки.

C. Доказательство причинной связи на основе по крайней мере двух пунктов из следующих:

1. Боль провоцируется или усиливается при пальпации шилоподъязычной связки.

2. Боль провоцируется или усиливается при повороте головы.

3. Боль существенно уменьшается при местном введении анестетика в шилоподъязычную связку или удалении шилоподъязычной связки.

4. Головная боль ощущается с той стороны, где находится воспаленная шилоподъязычная связка.

D. Нет более подходящего диагноза по МКГБ-3.

Комментарий. Головная боль или боль в области лица, связанная с воспалением шилоподъязычной связки, обычно ощущается в области ротоглотки, шеи и/или области лица, но у некоторых пациентов головная боль носит более диффузный характер.

1.1.9. «Головная боль или боль в области лица, связанная с другими заболеваниями черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, зубов, полости рта или других частей лица или шеи». Описание: головная боль и/или боль в области лица, вызванная заболеванием черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, зубов, полости рта или других частей лица или шеи, не описанных выше.

Диагностические критерии:

A. Любая головная боль и/или боль в области лица, удовлетворяющая критерию C.

B. Было диагностировано заболевание или повреждение черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, зубов, полости рта или других частей лица или шеи, не описанное выше, но способное вызывать головную боль.

C. Доказательство причинной связи на основе по крайней мере двух пунктов из следующих:

1. Головная боль и/или боль в области лица, ее появление связано по времени с началом заболевания или возникновением повреждения, один или оба следующих пункта: а) головная боль и/или боль в области лица существенно усиливается на фоне прогрессирования заболевания или повреждения;

б) головная боль и/или боль в области лица существенно уменьшается или купируется при улучшении или купировании заболевания или повреждения.

3. Головная боль и/или боль в области лица усиливается при надавливании на область повреждения.

4. Головная боль и/или боль в области лица локализуется в соответствии с местом повреждения.

D. Нет более подходящего диагноза по МКГБ-3.

Жевание или иная мышечная деятельность обычно обостряют мышечно-скелетную боль. Боль при КМР может быть (но не всегда) связана с дисфункцией жевательной системы (щелканье или блокирование ВНЧС, а также ограничение движения челюсти). Распространенность хронической лицевой боли, связанной с КМР, до сих пор остается не выясненной, что объясняется недостаточной гомогенностью диагностических критериев, однако, по некоторым данным, определена встречаемость как минимум у 9–13% общей популяции (соотношение «женщины–мужчины» составляет 2:1), но только 4–7% обращаются за медицинской помощью (женщины в 4 раза чаще) [3]. Максимальный возраст возникновения признаков и симптомов заболевания – 20–40 лет. Переход к тяжелой и/или хронической форме связан со значительным психосоциальным дистрессом, нарушениями сна и сопутствующими заболеваниями [4]. Боль, связанная с КМР, может оказывать влияние на повседневную активность, физическую и психосоциальную деятельность и качество жизни [5]. Боль, ограничивающая трудоспособность, приводит к потере значительного количества рабочих дней и другим расходам, связанным со здоровьем. Таким образом, экономическая составляющая, связанная с болевым КМР, значима.

В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных диагностике и терапии хронических лицевых болей. В преобладающем большинстве исследований ключевым диагнозом становится «невралгия тройничного нерва» – «трегиминальная невралгия» (ТН). Подобный диагноз ставится на основании клинических критериев с подтверждением нейровизуализации (наличие нейроваскулярного конфликта или контакта, отсутствие которого исключает диагноз ТН) [6, 7].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота ТН составляет 4,5% на 100 тыс. населения с распространенностью 0,01%, при этом пик приходится на возрастную группу 50–60 лет. Исследования, проведенные в Европе, включая Францию, Германию, Италию, Нидерланды, Испанию и Великобританию, показали, что 46% пациентов с ТН старше 65 лет. Существенный перевес на стороне женщин – 67%. У 1/2 больных продолжительность заболевания превышает 3 года, а интенсивность болевого синдрома варьирует от умеренной до сильной. В ряде случаев обнаружен наследственный характер развития ТН [8].

Клинический случай

Больная О.Н., 61 года, обратилась амбулаторно в Клинику нервных болезней им. А.Я.Кожевникова с жалобами на интенсивные стреляющие боли в правом ухе, области верхней и нижней челюсти справа с иррадиацией в правую половину шеи. Появление боли провоцировалось глотательными движениями, разговором, изменением положения головы. Боль сопровождалась ощущением инородного тела в горле.

Пациентка также жаловалась на ухудшение качества сна (трудность засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями в течение ночи, отсутствие удовлетворенности сном после пробуждения). Впервые боль возникла в 2007 г. после экстерпации маляра справа сверху на фоне актуальной психотравмирующей ситуации (смерть мужа), по поводу чего больная обратилась к стоматологу, а затем оториноларингологу. При осмотре данные, указывающие на патологию ЛОР-органов и стоматологических проблем,

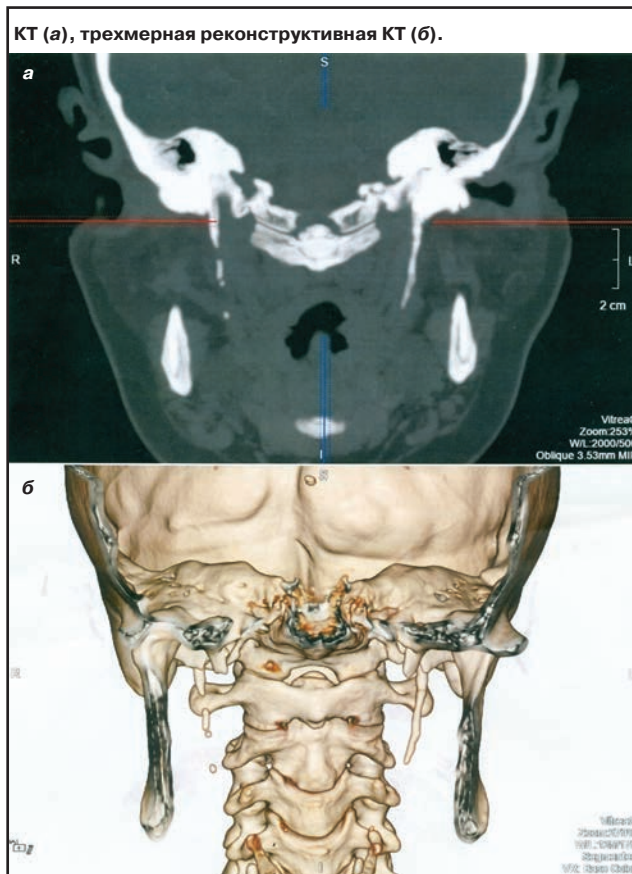
не были получены. Для купирования болевых приступов назначены комбинированные анальгетики. Отсутствие эффекта вынужденно привело к назначению антиконвульсантов и антидепрессантов (последние 3 года) – врачом неврологом-альгологом.

Из анамнеза жизни известно, что раннее развитие протекало без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Образование среднее специальное. В течение последних лет работала бухгалтером, однако в связи с болевым синдромом была вынуждена оставить работу. Социально-бытовые условия удовлетворительные.

Вдова, имеет 2 детей, внуков. Вредные привычки отрицает. Соматический статус: состояние удовлетворительное, пациентка нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. (на фоне приема гипотензивных препаратов). Тоны сердца несколько приглушены, ритмичны. Границы сердца перкуторно не изменены. Другие патологические изменения в соматическом статусе не выявлены. Неврологический статус: сознание ясное, менингеальный синдром отсутствует. Зрачковые реакции сохранены. Глотание затруднено вследствие стреляющих, ломящих, распирающих болей в области правого уха, верхней и нижней челюсти справа. Имеются триггерные точки при пальпации височной мышцы, собственно жевательной мышцы, крылонебных мышц, мышц, формирующих диафрагму полости рта, а также мышц шеи: передней, боковой и задней поверхностей справа, выраженной интенсивности, с формированием симптома прыжка и оценкой по визуальной аналоговой шкале до 10 баллов.

Объем движений в руках и ногах полный, сила, достаточная во всех группах мышц. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, рефлексогенные зоны не расширены. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При выполнении пробы Ромберга устойчива. Дисметрия и дисдиадохокinesis отсутствуют. Поверхностная чувствительность сохранена. Мышечно-суставное чувство не нарушено. Тазовых нарушений нет. Когнитивные функции сохранены. Пациентка была осмотрена окулистом: нарушений не обнаружено. При исследовании глазного дна обнаружена начальная ангиопатия сетчатки. При консультации оториноларинголога патологии ЛОР-органов не установлено. При исследовании общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей, иммуноглобулинов крови, гормонов щитовидной железы, антител к тиреоглобулину, коагулограммы патологии не выявлено. Реакция Вассермана отрицательная. Поверхностного антигена вирусного гепатита В (HBsAg), антител к ВИЧ и вирусу гепатита С не установлено. Электрокардиограмма: синусовый ритм, электрическая ось сердца отклонена влево, блокада левой ножки пучка Гиса. Определяются начальные признаки остеохондроза CV–VII в виде значительного неравномерного снижения высоты межпозвоночных дисков CV–VI, CVI–VII, уплотнения замыкательных пластинок, признаки артроза межпозвоночных сочленений I стадии. Данных, указывающих на компрессию позвоночного канала, не получено. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: органические изменения головного мозга, костей основания черепа и свода черепа отсутствуют. При КТ шеи патологических изменений в тканях шеи не установлено. При КТ ВНЧС (см. рисунок) обнаружены асимметрия и удлинение шиловидного отростка (2,7 мм) справа с частичной хрящевой фрагментацией.

Консультация стоматолога: глубокий прикус; вторичная, частичная адентия – отсутствие маляра и премалара справа снизу и маляра справа сверху, нарушения окклюзии.



Было рекомендовано восстановление целостности зубных рядов (протезирование).

На основании полученных данных был диагностирован вызванный синдром Игла (синдром шиловидного отростка), обуславливающий хронический, стойкий болевой синдром справа.

Пациентке была произведена диагностическая блокада шиловидного отростка лидокаином с положительным эффектом, длящимся 5 ч.

Назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): Дексалгин® (декскетопрофен) в дозировке 50 мг 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 2 дней. Выбор препарата обусловлен его быстрым и выраженным анальгетическим действием, кроме того, препарат хорошо переносится пациентами (благодаря отсутствию балластного R-изомера). В связи с длительностью болевого синдрома после 2 дней терапии препаратом Дексалгин® лечение было продолжено НПВП, ингибирующим главным образом циклооксигеназу-2. В связи со сложностью глотания (процесс глотания твердой пищи усиливал болевые проявления) таблетированных форм НПВП пациентке был назначен Нимесил® (нимесулид) в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь в дозировке 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

Уменьшение болевого синдрома позволило проводить стоматологам диагностические обследования и подготовку к протезированию.

Консультация челюстно-лицевого хирурга – показаний для оперативного лечения не получено, рекомендована консервативная терапия (восстановление окклюзионных нарушений). Реабилитация – лечение продолжается.

Диагноз: вторичная лицевая боль; синдром шиловидного отростка (Игла/Игла–Стерлинга); вторичная частичная адентия.

Шиловидные отростки височной кости у здоровых людей характеризуются значительными индивидуальными, половыми, возрастными различиями длины, диаметров, величин углов отклонения от вертикали. Их длина изменяется от 7 до

70 мм, углы медиального отклонения – от 8 до 32°; 41,7% отростков искривлены. По обобщенным данным ряда исследований, у женщин отростки короче, тоньше, а углы их отклонения больше, чем у мужчин. Анатомическое исследование показало наличие двух типов шиловидных отростков височной кости, различающихся особенностями строения: костные и костно-хрящевые. Отростки, имеющие костно-хрящевое строение, отличаются от костных гибкостью и подвижностью своих дистальных отделов.

Таким образом, клиническая картина синдрома Игла имитировала ТН. Особенностью топографии шиловидного отростка является его близкое расположение к языкоглоточному нерву, наружной и внутренней сонным артериям, боковой стенке глотки. Давление на эти структуры отросток оказывает при чрезмерном отклонении в медиально-заднем направлении в сочетании с его удлинением и искривлением. Шиловидный отросток, прикрепляющиеся к нему мышцы и связки образуют динамичную анатомо-функциональную систему. Вектор тяги мышц направлен в медиально-заднем направлении от продольной оси отростка, а его устойчивость к действию мышечной тяги и стабилизацию пространственного положения обеспечивают механические свойства костной ткани и фиксирующее действие связок.

Чрезмерное отклонение отростка, приводящее к развитию синдрома, возникает под действием тяги прикрепленных к нему мышц при нарушении механизмов стабилизации его пространственного положения. Эти нарушения вызываются структурными изменениями в отростке (наличие включений хрящевой ткани, остеопороз, перелом),

снижением упругости его связок (возрастные изменения, растяжение), повышением тонуса прикрепляющихся к нему мышц (мышечная дисфункция).

Формирование удлинённых отростков обусловлено длительным сохранением в них и прилежащих участках шилоподъязычных связок остатков эмбрионального хряща, в котором продолжают процессы его пролиферации и новообразования костной ткани. Рост отростка в длину происходит как за счет увеличения в нем массы хрящевой и костной ткани, так и за счет сращения с его верхушкой оссифицированных участков шилоподъязычных связок.

Литература/References

1. Lobbezoo F, Drangsholt M, Peck S et al. Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 2004; 18: 181–91.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808. www.ihsheadache.org.
3. Manfredini D, Guarda Nardini L, Winocur E et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 453–62.
4. Benoliel R, Sharav Y. Masticatory myofascial pain, and tension type and chronic daily headache. In: Sharav Y, Benoliel R, editors. *Orofacial pain and headache*. Edinburgh: Elsevier; 2008: p. 109–28.
5. Benoliel R, Svensson P, Heir GM et al. Persistent orofacial muscle pain. *Oral Dis* 2011; 17 (Suppl. 1): 23–41.
6. Степанченко А.В. Типичная невралгия тройничного нерва. М.: ВХМ, 1994. / Stepanchenko A.V. Tipichnaya nevrologiya troynichnogo nerva. M.: VKhM, 1994. [in Russian]
7. Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pretrigeminal neuralgia. *Neurology* 1990; 40: 1493–5.
8. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124: 2347–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фокина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: nfokina@mma.ru
Дудник Елена Николаевна – канд. биол. наук, канд. мед. наук, доц., науч. сотр. ФГБУ НИИ НФ им. П.К.Анохина, доц. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Вертеброгенная торакалгия в практике врача-интерниста

Н.А.Шостак[✉], Н.Г.Правдюк

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье отражены основы клинико-инструментальной диагностики вертеброгенных торакалгий с позиции врача общей практики. Наибольшее внимание отведено ревматологическим аспектам поражения грудного отдела позвоночника. Сформулирован подход к лечению болевого синдрома при торакалгиях.

Ключевые слова: вертеброгенная торакалгия, боль в спине, воспалительные спондилопатии, задний реберный синдром, дегенеративное заболевание позвоночника, артроз фасеточных суставов, идиопатический диффузный гиперостоз скелета, диспластическая спондилопатия, гипермобильный синдром, остеопороз, метастатическое поражение, болезнь Педжета, миелома, микрокристаллические артриты, подагра, болевой синдром, Ксефокам.

[✉]shostakkaf@yandex.ru

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Вертеброгенная торакалгия в практике врача-интерниста. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 74–77.

Vertebrogenic thoracalgia in an intern physician practice

N.A.Shostak[✉], N.G.Pravdyuk

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article describes the basics of clinical and instrumental diagnosis of vertebral thoracalgia from the perspective of a General practitioner. The greatest importance is given rheumatologic aspects of lesions of the thoracic spine. The approach to the treatment of the pain syndrome in thoracalgia.

Key words: vertebrogenic thoracalgia, back pain, inflammatory spondylopathy, rear rib syndrome, a degenerative disease of the spine, arthritis of the facet joints, diffuse idiopathic hyperstat skeleton, dysplastic spondylopathy, hypermobility syndrome, osteoporosis, metastases, Paget's disease, myeloma, microcrystalline arthritis, gout, pain, Xefocam.

[✉]shostakkaf@yandex.ru

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Vertebrogenic thoracalgia in an intern physician practice. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 74–77.

Боль в спине (БС), ассоциированная с поражением грудного отдела позвоночника (вертеброгенная торакалгия), – одна из актуальных проблем медицины мультидисциплинарного характера. Симптомы торакалгий присутствуют в клинической картине неврологических, ревматологических, травматологических, терапевтических и других заболеваний (табл. 1).

Одной из распространенных причин торакалгий является **дегенеративное поражение позвоночника**. Однако вопреки бытующему представлению, поражение межпозвонковых дисков с формированием протрузий и грыж – достаточно редкая причина боли в грудном отделе позвоночника. Артроз фасеточных и позвоночно-реберных суставов значительно чаще выступает причиной боли. Клиническая картина представлена ноющими болями в грудном отделе позвоночника, на фоне которых возникают боли опоясывающего характера.

Сходные клинические проявления возникают на фоне **заднего реберного синдрома**, характеризующегося смещением двух нижних ребер в реберно-позвонковых суставах. Провоцирующими факторами являются вращение туловища и глубокое дыхание.

Частой причиной односторонней или срединной боли в межлопаточной области является **дегенеративное поражение шейного отдела позвоночника**. Боль усиливается при позной нагрузке, утром после сна в неудобной позе, уменьшается в покое. При пальпации отмечается болезненность в проекции фасеточных суставов на уровне нижнешейных позвонков. При проведении пробы с вращением и переразгибанием головы боль в межлопаточной области усиливается. Для исключения радикулопатии проводятся пробы на сужение межпозвонковых отверстий [1].

В происхождении болевого синдрома в грудном отделе позвоночника особое место занимают воспалительные спондилопатии. Так, последнее десятилетие привнесло фундаментальные изменения в диагностику и лечение воспалительных спондилопатий, в частности анкилозирующего спондилоартрита. Приоритетной составляющей пересмотра критериев заболевания явились проблема

ранней диагностики и лечения, внедрение новых инструментальных методов обследования. Согласно оценочным данным Международного общества по спондилоартритам (The Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS, 2009), определены следующие критерии воспалительной БС, являющейся основополагающим клиническим признаком воспалительных спондилопатий [2]:

- возраст начала БС менее 40 лет;
- постепенное начало БС;
- БС уменьшается после физических упражнений;
- БС не уменьшается в покое;
- БС присутствует в ночное время (с усилением болевых ощущений после пробуждения).

Таблица 1. Причины вертеброгенных торакалгий

Неспецифические причины

- дисфункция дугоотростчатых суставов
- протрузии и грыжи межпозвонковых дисков
- артроз фасеточных суставов
- вторичный миофасциальный синдром

Травма

- межпозвонковых суставов, межпозвонковых дисков, мышц и связок, переломы позвонков

Ревматические заболевания

- серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника, синдром Рейтера)
- остеопороз
- идиопатический диффузный гиперостоз скелета
- микрокристаллические артриты

Инфекционные заболевания

- остеомиелит, туберкулез (в том числе дисцит)

Новообразования

- первичные
- метастатические (70% от всех случаев поражения позвоночника)
- миелома

Эндокринные заболевания

- болезнь Педжета

Другие заболевания

- болезнь Scheurman
- ювенильный кифоз Гюнтца
- круглая спина Линдемана
- гипермобильный синдром и т.д.

БС считаются воспалительными при наличии любых 4 признаков. Воспалительный характер боли также подтверждается выраженным эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Внедрение томографии в диагностику заболеваний позвоночника позволило детально описать варианты его поражения при воспалительных спондилопатиях (табл. 2).

Объединяющим признаком воспалительных спондилопатий является сакроилеит, диагностике которого уделяется особое внимание. Магнитно-резонансная томография занимает ведущее положение в диагностике поражения илео-сакральных сочленений. Для диагностики ранних признаков (острое воспаление), таких как капсулит, энтезит, синовит, остеит, предпочтительно использовать STIR/T-1-взвешенный режим изображения с контрастированием.

Причиной острой боли в грудном отделе позвоночника могут служить **микрористаллические артриты (подагра)** при выпадении в полость дугоотростчатых суставов кристаллов мочевой кислоты.

Среди других причин дегенеративного поражения позвоночника выделяют **диффузный идиопатический гиперостоз скелета (болезнь Форестье)**, при котором развивается оссификация передней и задней продольной связки, сопряженные с ограничением подвижности в позвоночнике. Инструментальные признаки поражения позвоночника при болезни Форестье и анкилозирующем спондилоартрите носят сходный характер, поэтому дифференцировать данное заболевание следует по следующим признакам: пожилой возраст больных, отсутствие воспалительных маркеров в крови (повышение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка), отсутствие носительства генетического маркера HLA-B27.

Таблица 2. Варианты поражения позвоночника при воспалительных спондилопатиях (по данным магнитно-резонансной томографии)

1. **Спондилит** – затрагивает 1 или более из 4 краев тела позвонка (передний или задний спондилит)
2. **Спондилодисцит** – затрагивает межпозвонковый диск и кортикальную пластину тела позвонка (признак Андерсона)
3. **Артрит дугоотростчатых суставов** – вовлекаются любые суставы от C2 до S1 с отеком костной ткани ребер и задний отдел тел позвонков
4. **Артрит грудино-позвоночных суставов** – Th1–Th12
5. **Энтезиты** – вовлекаются супраспинальная, интраспинальная и желтая связки
6. **Синдесмофиты/анкилоз** – затрагивает края тел позвонков и пространство между телами на уровне межпозвонкового диска

Торакалгии у молодых пациентов могут быть ассоциированы с **диспластической спондилопатией – дисплазией Scheurman**, при этом **болезнь Scheurman** рассматривается как частный вариант дисплазии, выраженность проявлений которой индивидуальна и зависит от наследственных факторов, возраста пациента и уровня поражения (грудной или поясничный отдел). Причиной этого состояния является генетически детерминированное нарушение формирования апофизов тел позвонков, постепенно приводящее к их деформации. На фоне дисплазии возможно развитие ранних дегенеративных изменений в позвоночнике. Клиническая характеристика болевого синдрома при диспластической спондилопатии сводится к появлению БС «механического» характера, усиливающейся во второй половине дня и купирующейся в покое. Типичными рентгенологическими признаками дисплазии Scheurman являются: распространенная клиновидность тел позвонков, наличие грыж Шморля, снижение высоты межпозвонковых дисков и пологий кифоз (типичен для

Таблица 3. Клинико-рентгенологические признаки ювенильного кифоза Гюнтца и фиксированной круглой спины Линдемана		
	Клинические признаки	Рентгенологические признаки
Ювенильный кифоз Гюнтца	Сутулость и круглая спина. Болевой синдром у 50% пациентов	Клиновидность тел позвонков, основание клина обращено кзади
		Правильная прямоугольная форма тел позвонков
		Отсутствие грыж Шморля и дефектов замыкательных пластин
Фиксированная круглая спина Линдемана	Выраженная сутулость	Клиновидность тел позвонков, основание клина обращено кпереди
	Тугоподвижность позвоночника в зоне деформации	Отсутствие грыж Шморля и дефектов замыкательных пластин

грудного отдела). Для постановки диагноза одновременное наличие всех перечисленных признаков необязательно. К ранним изменениям при дисплазии относят снижение высоты дисков и неровности замыкательных пластин. Максимальной выраженности дисплазии соответствует рентгенологический критерий Соренса, типичный для грудного отдела позвоночника и включающий два признака: клиновидность тел позвонков, превышающую 5°, и поражение не менее трех соседних позвонков. Важно отметить, что два самостоятельных заболевания – **ювенильный кифоз Гюнтца** и **фиксированная спина Линдемана** – сопровождаются БС и пологим кифозом, свойственным болезни Scheurman. Однако типичные рентгенологические признаки позволяют дифференцировать эти состояния (табл. 3) [3].

Торакалгии, нередко сочетающиеся с грудным сколиозом и спондилолистезом на поясничном уровне, встречаются у пациентов с **гипермобильным синдромом**, для которого характерны гипермобильность суставов в сочетании с фенотипическими маркерами дисплазии соединительной ткани (табл. 4).

Причиной острой БС может явиться компрессионный перелом тел позвонков. Боль иррадирует в грудную клетку, брюшную полость или бедро с резким ограничением движений. Обычно страдают позвонки, испытывающие наибольшую осевую нагрузку (X–XII грудные и I–II поясничные позвонки). Острый, болезненный компрессионный перелом позвоночника обнаруживается преимущественно у женщин в течение 15–20 лет после наступления менопаузы (остеопороз 1-го типа).

В отличие от остеопоротических переломов других локализаций большинство переломов позвоночника происходит не при падении, а в результате компрессионной нагрузки, возникающей при подъеме груза, изменении положения тела или при обычной ежедневной активности.

В результате снижения высоты тел позвонков и увеличения переднезадней кривизны в месте перелома происходит компенсаторное увеличение поясничного лордоза, что может также служить причиной БС.

Компрессионные переломы неизбежно ведут к снижению роста и выраженному грудному кифозу. Каждый компрессионный перелом уменьшает длину позвоночника примерно на 1 см. Прогрессирующее изменение осанки приводит к длительному рефлекторному напряжению и укорочению околопозвоночных мышц, которые являются причиной хронической БС. Пациенты нуждаются в многократном отдыхе в течение дня в положении лежа.

При укорочении роста и выраженном грудном кифозе боль может быть связана с давлением на ребра, гребни подвздошных костей, межпозвоночные суставные поверхности. Боль по характеру тупая, ноющая, усиливается при любой физической нагрузке и ходьбе. Больные приобретают характерную походку – идут медленно и осторожно, с видимым трудом поднимаются по ступенькам. Характерной особенностью болевого синдрома в спине при остеопорозе является устойчивость к лечению НПВП [5].

При **болезни Педжета**, характеризующейся первоначальным развитием в костях резорбции, сменяющейся избыточным костеобразованием, позвоночник поражается в равной степени наряду с вовлечением костей черепа, таза и

Таблица 4. Диагностические критерии гипермобильного синдрома (Brighton, 1998) [4]	
Большие критерии	Счет по шкале Бейтона 4 из 9 или более (на момент осмотра или в прошлом)
	Артралгия более 3 мес в 4 суставах и более
Малые критерии	Счет по шкале Бейтона 1–3 из 9 (0–2 для людей старше 50 лет)
	Артралгия в 1–3 суставах или люмбалгия более 3 мес, наличие спондилолиза, спондилолистеза
	Вывихи/подвывихи более чем в 1 суставе или повторный вывих в одном суставе
	Периартикулярные поражения более 2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т.д.)
	Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост более 1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела менее 0,83, арахнодактилия)
	Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы
	Глазные признаки: нависающие веки или миопия
	Варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки
Для объективной оценки генерализованной гипермобильности суставов используются критерии Бейтона:	
1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны.	
2. Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.	
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10°.	
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10°.	
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.	
Для установления гипермобильности общепринятой является балльная оценка: 1 балл означает патологическое переразгибание в одном суставе на одной стороне. Максимальная величина показателя, учитывая двухстороннюю локализацию, – 9 баллов (8 – за 4 первых пункта и 1 – за 5-й пункт). Показатель от 4 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности.	
Гипермобильный синдром диагностируется при наличии 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых критериев, или 4 малых. Достаточно 2 малых критериев, если родственник 1-й линии родства имеет признаки дисплазии соединительной ткани.	
Причинами возникновения торакалгий при остеопорозе могут быть: микроповреждения позвонков, компрессионный перелом тел позвонков, механическое сдавление связок и мышц, давление на ребра, гребни подвздошных костей, межпозвоночные суставы вследствие патологического кифоза грудного отдела позвоночника и снижения роста. Единственным клиническим проявлением остеопороза может быть чувство усталости в спине (межлопаточная область), возникающей из-за микротравматизации позвонков, накапливающейся с возрастом.	

нижних конечностей. Болевой синдром в позвоночнике носит постоянный нарастающий характер, не связан с физическими нагрузками и усиливается по ночам, боль в костях и местная гипертермия над ними связаны с интенсивной васкуляризацией пораженной костной ткани. Болевой синдром сопровождается деформациями пораженных костей, вторичными артрозами смежных с ними суставов, патологическими переломами. В постановке диагноза значимую роль играют повышение в крови костной щелочной фосфатазы, экскреция дезоксипиридинолина и пиридинолина, суточная экскреция 4-гидроксипролина с мочой [6].

Среди всех случаев **метастатического поражения** позвоночника грудной отдел вовлекается примерно в 70% случаев. Чаще всего в позвоночник метастазируют рак молочной железы, предстательной железы и легкого и несколько реже – меланома, рак почки и рак щитовидной железы [6].

Подходы к лечению торакалгий основаны на устранении болевого синдрома. Наибольшее обоснование имеет применение НПВП в качестве основной линии терапии.

Одним из представителей НПВП (класс оксикамов) является лорноксикам (Ксефокам), который благодаря сбалансированному угнетению активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ)-1, 2 подавляет образование провоспалительных цитокинов. Кроме того, лорноксикам ингибирует высвобождение кислородных радикалов из активированных лейкоцитов. Выраженный противовоспалительный эффект лорноксикама обусловлен его способностью воздействовать не только на метаболизм арахидоновой кислоты, но и на пути трансдукции сигнала через активированные TLR. TLR-опосредованная выработка провоспалительных цитокинов осуществляется через сигнальные пути с участием транскрипционного фактора NF-κB. Он играет важную роль в активации синтеза многих воспалительных медиаторов и цитокинов. Лорноксикам в экспериментах на мышцах подавляет активность NF-κB и угнетает выработку ФНО-α [9, 10]. Возможно, ингибирующее действие лорноксикама на выработку провоспалительных цитокинов МНК периферической крови осуществляется через подавление активации фактора транскрипции NF-κB. Благодаря сложному механизму действия обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектами. При этом Ксефокам не оказывает опиатоподобного действия на центральную нервную систему, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости. Максимальная концентрация в плазме при приеме стандартных таблеток достигается через 1–2 ч после приема Ксефокама внутрь. При применении формы препарата с быстрым высвобождением Ксефокам Репид время достижения максимальной концентрации в плазме крови эквивалентно лекарственным формам Ксефокама для парантерального введения и составляет 0,4 ч. Абсолютная биодоступность лорноксикама составляет 90–100%. Лорноксикам полностью метаболизируется в печени. Период полувыведения в среднем составляет 4 ч и не зависит от концентрации лорноксикама. Примерно 1/3 его метаболитов выводится из организма почками и 2/3 – с желчью. У лиц пожилого возраста, а также у паци-

ентов с почечной или печеночной недостаточностью не обнаружено значимых изменений фармакокинетики Ксефокама. Препарат выпускается в форме стандартных таблеток по 4 и 8 мг, также существует быстродействующая таблетированная форма лорноксикама – Ксефокам Репид 8 мг. Ксефокам (лиофилизированный порошок) 8 мг во флаконах используется для приготовления инъекционного раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуются доза составляет 8–16 мг/сут в 2–3 приема. Максимальная суточная доза – 16 мг. Таблетки принимают внутрь перед едой, запивая стаканом воды. Раствор для инъекций готовят непосредственно перед использованием путем растворения содержимого одного флакона (8 мг порошка Ксефокама) водой для инъекций (2 мл). Лорноксикам не кумулирует после многократного приема в рекомендуемых дозах. При отсутствии нарушений функций почек или печени специального подбора дозы для пациентов пожилого возраста не требуется; при наличии почечной или печеночной недостаточности суточную дозу препарата необходимо уменьшить. Длительность терапии зависит от характера и течения заболевания.

Таким образом, вертеброгенная торакалгия – это синдромальный диагноз, поэтому врач всегда должен придерживаться последовательного алгоритма обследования больных с последующей нозологической идентификацией и индивидуальной программой лечения.

Литература/References

1. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник прак. врача. Изд. 8-е. М.: МЕДпресс-информ, 2012. / Levin O.S., Shtul'man D.R. Nevrologiia: spravochnik prak. vracha. Izd. 8-e. M.: MEDpress-inform, 2012. [in Russian]
2. Dougados M, K-G Hermann, Landewe R et al. Assess spondyloarthritis to international Society (ASAS) handbook: a guide The Assessment of SpondyloArthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: ii1–ii44.
3. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. / Ul'rikh E.V., Mushkin A.Iu. Vertebrologiia v terminakh, tsifrah, risunkakh. SPb.: ELBI-SPb, 2004. [in Russian]
4. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000; 27: 1777–9.
5. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ, 2003. / Benevolenskaja L.I. Rukovodstvo po osteoporozu. M.: BINOM, 2003. [in Russian]
6. Колондаев А.Ф., Бурдыгин В.Н., Родионова С.С. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 1996. / Kolondaev A.F., Burdygin V.N., Rodionova S.S. Bolezn' Pedzheta. Klinika, diagnostika, lechenie. Posobie dlia vrachei. M., 1996. [in Russian]
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дорсопатии – новый взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология. 2010; 1: 28–31. / Shostak N.A., Pravdiuk N.G. Dorsopatii – novyi vzgliad na problemu diagnostiki i lecheniia. Sovremennaja revmatologiya. 2010; 1: 28–31. [in Russian]
8. Ревматология: учебное пособие. Под ред. проф. Н.А.Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. / Revmatologiya: uchebnoe posobie. Pod red. prof. N.A.Shostak. M.: GEOTAR-Media, 2012. [in Russian]
9. Yin J, Huang Z, Xia Y et al. Lornoxicam suppresses recurrent herpetic stromal keratitis through down-regulation of nuclear factor-κB: an experimental study in mice. Molecular Vision 2009; 15: 1252–9.
10. Yin J, Huang Z, Wu B et al. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF-κB activation. The Brit J Ophthalmology 2008; 92 (4): 562–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шостак Надежда Александровна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shostaknaf@yandex.ru
Правдюк Наталья Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Новые перспективы лечения головной боли напряжения

А.В.Амелин^{✉1}, Л.Э.Бабаян¹, М.И.Мятлева¹, С.В.Тарасова², Б.Ч.Тумелевич¹

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина. 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

В патогенезе острой и хронической форм головной боли напряжения (ГБН) ключевое значение имеют как периферические, так и центральные механизмы ее формирования. Важное значение у пациентов с ГБН имеют особенности развития личности, особый тип реакции нервной системы на стресс, быстрое формирование «болевого поведения». Профилактическая фармакотерапия индивидуально применяется при частых приступах и хронической форме ГБН. Антиноцицептивный эффект антидепрессантов проявляется не ранее чем через 2 нед, и в это же время часто наблюдается усиление тревоги. Целью нашего исследования было изучение эффективности флуипиртина (препарата Катадолон®) в комбинации с антидепрессантом эсциталопрамом у пациентов с частой эпизодической и хронической формами ГБН. Применение флуипиртина в течение 2 нед у пациентов с ГБН сопровождается уменьшением частоты и интенсивности головной боли, а также позволяет сократить количество дополнительных применяемых для купирования приступов анальгетиков. Комбинация флуипиртина и эсциталопрама оказалась эффективной и безопасной у пациентов с хронической ГБН. Флуипиртин достоверно повышает пороги болевой чувствительности у пациентов с ГБН.

Ключевые слова: головная боль напряжения, флуипиртин, эсциталопрам.

✉avamelin@mail.ru

Для цитирования: Амелин А.В., Бабаян Л.Э., Мятлева М.И. и др. Новые перспективы лечения головной боли напряжения. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 78–81.

New perspectives for the treatment of tension-type headache

A.V.Amelin^{✉1}, L.E.Babayan¹, M.I.Myatleva¹, S.V.Tarasova², B.Ch.Tumelevich¹

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²V.D.Seredavin Samara Regional clinical hospital. 443095, Russian Federation, Samara, ul. Tashkentskaia, d. 159

In the pathogenesis of acute and chronic tension-type headache (TTH) both peripheral and central mechanisms are of key importance. An important role is played by the peculiarities of personality development, a special type of nervous system response to stress, the rapid formation of a "pain behaviour". Preventive pharmacotherapy is individually applied in frequent attacks and chronic TTH cases. Antinociceptive effect of antidepressants appears no earlier than in 2 weeks, and at the same time, often there has been increasing concern. The aim of our study was to examine the effectiveness of flupirtine (Katadolon®) in combination with an antidepressant escitalopram in patients with frequent episodic and chronic TTH. The use of flupirtine for 2 weeks in patients with TTH is accompanied by a decrease in the frequency and intensity of headaches, as well as reducing the number of additional used cupping analgesics. The combination of flupirtine and escitalopram was effective and safe in patients with chronic TTH. Flupirtine significantly increases the threshold of pain sensitivity in patients with TTH.

Key words: tension-type headache, flupirtine, escitalopram.

✉avamelin@mail.ru

For citation: Amelin A.V., Babayan L.E., Myatleva M.I. et al. New perspectives for the treatment of tension-type headache. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 78–81.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) наряду с мигренью является наиболее часто встречающейся формой головной боли [1, 2]. Международная классификация головных болей 3-го пересмотра [3] выделяет в зависимости от частоты возникновения приступов головной боли три формы ГБН. Эпизодическая редкая ГБН характеризуется приступами головной боли, возникающими не чаще 1 дня в месяц, эпизодическая частая ГБН (ЭЧГБН) присутствует от 2 до 14 дней в месяц, а хроническая форма ГБН (ХГБН) беспокоит пациента более 15 дней в месяц. Ведение пациентом дневника головной боли повышает точность диагностики разных форм ГБН. Однако эта классификация довольно условна, так как у одного пациента количество дней с головной болью может ежемесячно меняться. В связи с этим подходы к лечению ЭЧГБН и ХГБН практически не различаются.

В отличие от мигрени для ГБН характерна сжимающая, монотонная, тупая, ноющая, давящая головная боль двусторонней локализации с преимущественным фокусом в области висков, затылка, шеи, надплечий. Интенсивность цефалгии умеренная, она не усиливается при рутинной физической нагрузке. Тошнота и рвота не беспокоят, редко возникают умеренно выраженная свето- и звукобоязнь. ХГБН может напоминать хроническую мигрень, когда последняя утрачивает свои типичные признаки. Помогает дифференциальной диагностике тщательный сбор анамнеза, позволяющий выявить клинические признаки исходной головной боли (эпизодическая ГБН, мигрень). Как и хроническая мигрень, ХГБН часто ассоциируется со зло-

употреблением обезболивающих препаратами, что значительно усугубляет течение болезни, способствует развитию абзусной цефалгии и затрудняет лечение [4, 5].

ГБН определяют как боль, возникающую в ответ на эмоциональное напряжение, как проявление повышенной тревожности, выраженных депрессивных расстройств. У ряда пациентов удается выявить напряжение перикраниальных мышц. Значение повышенного тонуса мышц головы и шеи для формирования ГБН активно обсуждается в литературе [6, 7]. Согласно современным представлениям учащение приступов и хронизация ГБН могут возникать вследствие длительного возбуждения периферических ноцицептивных волокон (периферическая сенситизация), которое, в свою очередь, развивается при повышенном тонусе перикраниальных мышц, воспалительно-дегенеративных изменениях шейного отдела позвоночника, дисфункции нижнечелюстного сустава, воспалении пазух носа и др. Развитие гипералгезии, аллодинии и хронизация головной боли определяются измененной возбудимостью нейронов широкого динамического диапазона в каудальном ядре тройничного нерва (центральная сенситизация). Существует также мнение, что основной причиной формирования ЭЧГБН и ХГБН являются не периферические, а центральные механизмы, связанные с особенностями развития личности, особым типом реакции нервной системы на стресс, наличием психогений в детском возрасте, депрессии в зрелом возрасте, быстрым формированием «болевого поведения» [6–8].

Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол считаются препаратами первого выбора для

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Диагноз	Пол (муж/жен)	Возраст, лет	Масса тела, кг
ХГБН (n=70)	22/48	33,2 (18–65)	63,7±11,8
ЭЧГБН (n=60)	19/41	30,6 (19–54)	63,1±10,7

Таблица 2. Влияние лечения на ежемесячное количество дней с головной болью (метод математической обработки – односторонний анализ Краскела–Уоллиса)

Диагноз	Исходно	2 нед, флуипиртин + эсциталопрам	4 нед	8 нед	12 нед
ХГБН (n=70)	22,1±0,4	18,3±0,5*	16,6±0,7*	13,0±0,6*	9,1±1,0*
ЭЧГБН (n=49)	8,2±0,7	5,4±0,4*	6,7±0,9*	7,9±0,7	7,8±0,6

*Достоверность различий с исходным периодом.

Таблица 3. Влияние флуипиртина и эсциталопрама на интенсивность головной боли (баллы визуальной аналоговой шкалы)

Диагноз	Исходно	2 нед, флуипиртин + эсциталопрам	4 нед, эсциталопрам	8 нед, эсциталопрам	12 нед, эсциталопрам
ХГБН (n=70)	6,6±0,4	3,3±0,4*	4,2±0,5*	3,5±0,3*	2,6±0,4*
ЭЧГБН (n=49)	8,2±0,7	2,1±0,5*	5,4±0,4*	7,6±0,9	7,3±0,8

*Достоверность различий с исходным периодом (односторонний анализ Краскела–Уоллиса).

купирования приступа ГБН, в то же время применение триптанов, мышечных релаксантов и опиоидов признается необоснованным при эпизодической форме болезни [9, 10].

Профилактическая фармакотерапия может быть индивидуально рекомендована пациентам с очень частыми приступами ГБН и хронической формой цефалгии. Сопутствующие тревога, депрессия, инсомния, избыточная масса тела, сердечно-сосудистая патология могут повлиять на выбор препарата для профилактического лечения. На протяжении многих лет трициклический антидепрессант амитриптилин используется в качестве препарата первого выбора с высоким уровнем доказательности для лечения ЭЧГБН и ХГБН [11]. Однако в связи с многочисленными побочными эффектами амитриптилин уступает антидепрессантам последующих поколений по переносимости и безопасности. В последнее время эффективность антидепрессантов миртазапина, мапротилина, миансерина, венлафаксина, флуоксетина, сертралина, циталопрама, а также нестероидных противовоспалительных препаратов, центральных миорелаксантов, противосудорожных препаратов и ботулинического токсина изучалась у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН. И все же количество таких исследований по-прежнему недостаточно для формирования четких клинических рекомендаций [9, 11–14].

Применение антидепрессантов для лечения ГБН сопряжено с рядом проблем. Во-первых, антиноцицептивный эффект антидепрессантов проявляется не ранее чем через 2 нед. Во-вторых, в начальный период приема антидепрессантов может наблюдаться усиление выраженности тревоги, агитации, раздражительности, инсомнии. Усиление тревоги особенно часто наблюдается при использовании некоторых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Купирование симптомов повышенной тревожности решают одновременным применением с антидепрессантами в течение 2–3 нед бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако последние не обладают анальгетической активностью, в связи с чем не решают другой проблемы – медленного развития антиноцицептивного эффекта, что повышает риск развития лекарственной зависимости. Целью нашего исследования было изучение эффективности флуипиртина (препарата Катадолон®) в комбинации с антидепрессантом эсциталопрамом у пациентов с частой эпизодической и хронической формами ГБН. Выбор флуипиртина основан на его уникальных свойствах анальгетика и мышечного релаксанта, обладающего седативными свойствами и способного предупреждать переход острой боли в хроническую [15].

Материалы и методы

В течение 2010–2013 гг. в специализированном центре головной боли проведено рандомизированное открытое постмаркетинговое исследование с участием 130 пациентов, страдающих, согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [3], ЭЧГБН и ХГБН (табл. 1). Средний возраст участников составил 41 год (от 18 до 65 лет). Продолжительность ГБН – от 6 мес до 5 лет.

В исследование не включали пациентов с мигренью и выраженными симптомами тревоги и депрессии (15 баллов и более по шкале депрессии Бека и 20 баллов и более по шкале тревоги Гамильтона), противопоказаниями к применению флуипиртина, эсциталопрама. Признаки бесконтрольного употребления обезболивающими средствами выявлены у 34 участников (26 человек с ХГБН и 8 человек с ЭЧГБН). Флуипиртин (Катадолон®) использовался в суточной дозе 300 мг в течение первых 2 нед терапии совместно с эсциталопрамом 10 мг/сут. Затем в течение 3 мес продолжалось лечение только эсциталопрамом.

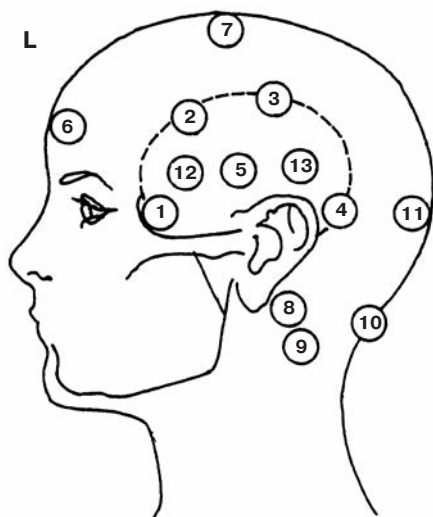
Эффективность лечения оценивалась с помощью ежемесячного подсчета дней с головной болью, длительности головной боли в месяц и интенсивности приступа. Кроме того, регистрировалось ежемесячное количество принимаемых дополнительно анальгетиков. С помощью алгезиметра давления (РТН-AF2) в перикраниальных мышцах (рис. 1) исследовались пороги болевой чувствительности в начале и конце курса лечения.

Результаты и обсуждение

Из 130 участников закончили полный курс лечения 119 человек. По разным причинам из исследования выбыли 11 пациентов с ЭЧГБН. Приверженность длительной терапии антидепрессантами оказалась выше у пациентов с ХГБН.

Применение комбинации флуипиртина и эсциталопрама в течение 2 нед приводило к достоверному сокращению дней с приступами головной боли у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН на 34 и 18% соответственно. После отмены через 2 нед флуипиртина пациенты продолжали принимать эсциталопрам. На фоне 2-недельной монотерапии антидепрессантом положительная динамика этого показателя эффективности лечения продолжала улучшаться у пациентов с ХГБН и стала ухудшаться у пациентов с ЭЧГБН. Через 8 и 12 нед лечение оставалось эффективным только в группе пациентов с ХГБН, в то время как у пациентов с ЭЧГБН ежемесячное количество дней с головной болью практически было равным исходному периоду (табл. 2). После оконча-

Рис. 1. Схема исследования порогов болевой чувствительности.



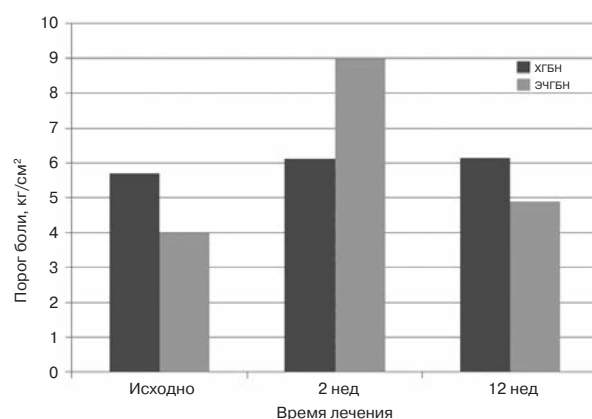
ния 3-месячного курса лечения у 43 (61,5%) пациентов с ХГБН зафиксировано сокращение ежемесячных дней с головной болью на 50% и более.

В первые 2 нед терапии интенсивность головной боли уменьшилась у пациентов с ХГБН на 50%, а у пациентов с ЭЧГБН – на 74% от исходного уровня. Столь выраженная анальгезия обеспечивалась за счет флуипиртина, так как после его отмены интенсивность цефалгии на фоне применения только эсциталопрама в группе ХГБН уже не уменьшалась столь быстро, а в группе ЭЧГБН к 8 и 12-й неделе и вовсе достоверно не отличалась от исходного периода (табл. 3).

Пороги болевой чувствительности через 2 нед терапии флуипиртином и эсциталопрамом достоверно повышались только у пациентов с ЭЧГБН. Дальнейшее применение эсциталопрама без флуипиртина к концу курса лечения сопровождалось умеренным, но достоверным повышением болевых порогов только у пациентов с ХГБН (рис. 2). В результате проведенного в течение 12 нед лечения у 74 (62%) участников частота использования анальгетиков снизилась до 2 дней в неделю, у 96 (81%) – суточная доза препаратов была снижена более чем вдвое, а у 95 (80%) пациентов комбинированные анальгетики, содержащие барбитураты, кодеин и кофеин, удалось заменить пролонгированными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Таким образом, наше исследование показывает, что флуипиртин (Катадолон®) эффективен при лечении головной боли у пациентов с ГБН. Применение препарата в течение 2 нед у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН сопровождается уменьшением частоты и интенсивности головной боли, а также позволяет сократить количество дополнительно применяемых для купирования приступов анальгетиков. Комбинация флуипиртина и эсциталопрама оказалась эффективной и безопасной у пациентов с ХГБН. Флуипиртин достоверно повышает пороги болевой чувствительности у паци-

Рис. 2. Динамика порогов болевой чувствительности на фоне применения флуипиртина и эсциталопрама.



ентов с ЭЧГБН. Ни у одного пациента в начале лечения антидепрессантом не было зарегистрировано клинически значимого усиления тревоги и ажитации. Это может быть связано с отсутствием у эсциталопрама такого нежелательного явления или со способностью флуипиртина предупреждать усиление тревоги за счет своего анксиолитического действия [16].

Литература/References

- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 243–9.
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia* 1995; 15: 45–68.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalgia* 2013; 33: 629–808.
- Dodick DW. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 884.
- Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 326–30.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalgia* 2000; 20: 486–508.
- Колосова О.А., Страчунская Е.Я. Головная боль напряжения. *Журн. неврологии и психиатрии*. 1995; 4: 94. / Kolosova O.A., Strachunskaja E.Ia. Golovnaia bol' napriazheniia. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 1995; 4: 94. [in Russian]
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–9.
- Bendtsen L, Eversb S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache –Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318–25.
- Mathew N, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N et al (eds). *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005; p. 727–33.
- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2208–15.
- Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache* 1990; 30: 118–21.
- Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache* 1992; 32: 509–13.
- Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62: 1706–11.
- Millon R et al. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Cur Med Res Opin* 1984; 9: 204–12.
- Devulder J. Flupirtine in Pain Management Pharmacological Properties and Clinical Use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амелин Александр Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: avamelin@mail.ru
Бабаян Лаура Эдуардовна – аспирант каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Мяглева Марина Ивановна – врач-невролог клиники нервных болезней ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Тарасова Светлана Витальевна – д-р мед. наук, зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ Самарская ОКБ им. В.Д.Середакина
Тумелевич Бетта Чеславовна – канд. мед. наук, врач-невролог клиники нервных болезней ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
 Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru
 KTDL-RU-00016-DOK-08092016

Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан^{✉1}, Е.Л.Давыдов²

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, в том числе и при боли в спине, оказываемых врачом на этапе первичной медико-санитарной помощи, предполагают включение в арсенал применяемых анальгетиков мелоксикама и комплекса витаминов группы В.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, дорсалгия, компрессионные синдромы, лечение, мелоксикам, витамины группы В, Артрозан, Комбилипен.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 82–87.

Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care

D.I.Trukhan^{✉1}, E.L.Davydov²

¹Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zhelezniaka, d. 1

The varied scope of medical diagnostic procedures and the expansion of the volume of medical care, including pain in the back provided by a doctor at the stage of primary health care, intended to include in the arsenal used analgesics meloxicam and complex B vitamins.

Key words: primary health care, dorsalgia, compression syndromes, treatment, meloxicam, vitamins, Artozan, Combipen.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care. Consilium Medicum. 2015; 7 (9): 82–87.

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара, а также участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одно из основных направлений реформирования ПМСП – переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразны и позволяют расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологиях, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений врачей-специалистов, соответственно, уменьшая количество направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью, является боль.

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Боль относится к наиболее распространен-

ным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 мес до нескольких лет [2, 3].

Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента боли врач всегда должен анализировать ее, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [4].

Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц, хирургическим вмешательством и др. [5].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома. Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [2, 3, 5].

Практически 50% всех неврологических синдромов в качестве своей причины имеют поражения позвоночного столба [6–12]. Так, боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии – ведущий симптомокомплекс дорсопатии – группы заболеваний костно-мышечной систе-

мы и соединительной ткани [13–15]. Термин «дорсопатия» образован от латинского слова «dorsum» – спина, хребет и греческого «pathos» – страдание, болезнь, т.е. дорсопатия – заболевание позвоночника.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра дорсопатии делятся на: а) деформирующие дорсопатии, вызванные деформацией позвоночника, дегенерацией межпозвоночных дисков без их протрузии, смещением позвонков; б) дорсопатии при дегенерации межпозвоночных дисков с протрузиями, сопровождающиеся болевыми синдромами; в) симпаталгические синдромы; г) дорсалгии.

Боль в спине – БС (дорсалгия) беспокоит в разные периоды жизни подавляющее большинство людей, занимая по распространенности 2-е место после простудных заболеваний. Дорсалгия – один из наиболее распространенных клинических синдромов, с которым в повседневной практике сталкиваются неврологи, терапевты, врачи общей практики и другие специалисты [6, 7, 11].

По данным международных исследований, при обследовании случайных выборок взрослых людей 19–43% из них испытывали БС в течение последнего месяца, 27–65% – в течение последнего года и 59–84% страдали от БС хотя бы раз в жизни [11–13].

Дорсалгия становится одной из наиболее частых причин нетрудоспособности людей в возрасте 40–60 лет. В большинстве случаев эпизоды БС носят неспецифический характер, локализируются в пояснично-крестцовой области и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Однако у части пациентов болевой синдром сохраняется в течение длительного времени, приводя к инвалидизации [6, 15].

Определяющий симптом при дорсалгиях – появление выраженной боли, связанной с раздражением нервных окончаний, расположенных в мягких тканях позвоночника. Источники болевой импульсации при БС: мышцы, связки, фасции; фасеточные суставы; нервы и спинномозговые узлы; межпозвоночный диск, позвонки, твердая мозговая оболочка.

Необходимо помнить, что БС бывает первичной, связанной с дегенеративными изменениями позвоночных структур, и вторичной, обусловленной другими патологическими состояниями. На протяжении десятилетий в отечественной практике универсальным методом диагностики дорсопатий считалось рентгенографическое исследование. В последние годы широкое распространение получили методы спондилографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Однако следует отметить, что обнаруживаемые дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике не всегда коррелируют с клиническими проявлениями болезни и часто встречаются у лиц, не страдающих БС.

В зависимости от того, какие структуры позвоночного столба вовлекаются в процесс в каждом конкретном случае, в клинической картине преобладают либо рефлекторные, либо компрессионные синдромы.

Рефлекторные вертеброгенные синдромы возникают в результате раздражения разных структур позвоночника, которые имеют мощную сенсорную иннервацию. К характерным для рефлекторных вертеброгенных синдромов особенностям относятся: 1) локальные, тупые, глубокие боли, без иррадиации; 2) усиление боли при нагрузке на спазмированную мышцу, ее глубокой пальпации или растяжении; 3) отсутствие симптомов выпадения.

Наиболее популярный класс лекарств, применяемых в качестве анальгетиков, особенно когда боль является следствием повреждения или воспаления тканей, – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [16].

Основной механизм действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов (ПГ) и тромбоксанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ),

участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. Существует два изофермента ЦОГ, ингибируемых НПВП: ЦОГ-1 контролирует выработку ПГ, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе ПГ при воспалении. Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1 [3, 4, 16].

Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и повреждении тканей. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Эти препараты выделяются в отдельную группу – ненаркотические анальгетики.

Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [3, 4, 16].

Одним из современных препаратов из группы НПВП, оптимально сочетающим выраженный анальгетический эффект с минимальным количеством побочных эффектов и осложнений, является мелоксикам [17–30].

Мелоксикам относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит из его способности ингибировать синтез ПГ – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам *in vivo* ингибирует синтез ПГ в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Эти различия связаны с более селективным ингибированием ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в разных тест-системах как *in vitro*, так и *in vivo*. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при применении в качестве тест-системы цельной крови человека *in vitro*. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7,5 и 15 мг) активнее ингибирует ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию ПГЕ₂, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависят от величины дозы.

В экспериментальных исследованиях показано, что мелоксикам в рекомендуемых дозах не влияет на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения в отличие от индометацина, диклофенака, ибупрофена и напроксена, которые значительно подавляли агрегацию тромбоцитов и увеличивали время кровотечения. В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7,5 и 15 мг, чем других НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления, как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних от-

делах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата [25, 26, 28–30].

Наиболее обсуждаемым вопросом в рамках рациональной фармакотерапии в последние десятилетия является выбор между оригинальным препаратом и генериком, содержащих в своей основе одно и то же действующее вещество [31–34]. Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и генерики (брендированные генерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента. Недобросовестные производители не желают слышать о безопасности, эффективности и качестве продукции, поэтому активно лоббируют запрет на использование торговых названий лекарственных средств [35, 36]. Целью генериков становится не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [31, 32].

Одним из первых российских генериков мелоксикама является препарат Артрозан® компании ПАО «Фармстандарт». Артрозан® выпускается в двух формах: в виде раствора для внутримышечных инъекций (15 мг в 1 ампуле) и в таблетированной форме (7,5 и 15 мг). Возможны применения как «ступенчатой» схемы назначения препарата: раствор для внутримышечных инъекций (1 раз в сутки в течение 2–3 дней) с дальнейшим переходом на таблетированную форму (1 таблетка в сутки), так и использование только таблетированной формы – 15 мг/сут. Действенность и безопасность препарата Артрозан® продемонстрированы при терапии дорсалгий, а также болевого синдрома при воспалительных и дегенеративных заболеваниях мышечно-суставной системы, ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, остеоартрозе в целом ряде исследований [37–42].

Компрессионные синдромы развиваются, если измененные структуры позвоночника деформируют или сдавливают корешки, сосуды или спинной мозг. Компрессионный (корешковый) синдром – один из самых распространенных неврологических синдромов, который проявляет себя как ряд симптомов, причиной возникновения которых становится сдавливание нервных корешков спинного мозга (спинномозговых нервов). При этом боль может появиться абсолютно в разных местах, она далеко не всегда «привязана» к позвоночнику. К характерным особенностям для компрессионных вертеброгенных синдромов относятся: 1) боли в позвоночнике с иррадиацией в конечности вплоть до пальцев кисти или стопы; 2) распространение болевых ощущений по ходу сдавливаемого нерва; 3) усиление боли при движении в позвоночнике, кашле, чиханье, натуживании; 4) болевые ощущения чаще всего сопровождаются неврологическими нарушениями разной тяжести – появление симптомов выпадения функции компримированных (сжатых) корешков: нарушение чувствительности, гипотрофия мышц, снижение сухожильных рефлексов.

Компрессионные синдромы в грудном отделе позвоночника встречаются достаточно редко и клинически характеризуются опоясывающей болью и гипалгезией в соответствующих дерматоммах при компрессии корешка, а при компрессии спинного мозга – болью, проводниковой гипоалгезией и тазовыми спинальными нарушениями. Общественное нарушение чувствительности выражается в виде гиперестезии или гипостезии. Чаще нарушается болевая и тактильная, реже – температурная чувствительность. Мышечно-суставное чувство, как правило, сохраняется.

Компрессионные синдромы в пояснично-крестцовом отделе позвоночника имеют следующие клинические характеристики:

- боль и выпадение чувствительности по внутренним и передним поверхностям бедра, снижение коленных рефлексов (компрессия корешка L2, диск L1–L2);
- боль по передневнутренней поверхности бедра, снижение силы с последующей атрофией четырехглавой мышцы бедра, выпадение коленного рефлекса (компрессия корешка L4, диск L3–L4);
- боль в пояснице с иррадиацией по наружной поверхности бедра, передне-наружной поверхности голени, внутренней поверхности стопы и большого пальца; гипотония и гипотрофия большеберцовой мышцы и снижение силы тыльных сгибателей большого пальца (компрессия корешка L5, диск L4–L5);
- боль в ягодичных мышцах с иррадиацией по наружному краю бедра, голени и стопы; снижение силы трехглавой мышцы голени, нарушение чувствительности в зонах иррадиации боли, угасание ахиллова рефлекса (компрессия корешка S1, диск L5–S1).

Наличие в клинической картине у пациентов с дорсалгией компрессионных синдромов предполагает применение наряду с НПВП нейротропных витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) [43–52]. Врачи разных специальностей давно и широко используют в своей практике нейротропные витамины группы В, которые в высоких дозах обладают и анальгезирующим действием, что может приводить к снижению потребности в НПВП [53, 54].

Нейротропные витамины имеют исключительное значение для функционирования нервной ткани как в нормальных условиях, так и при патологии. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об их важной роли в разных биохимических процессах, протекающих в нейронах и клетках нейроглии. Тиамин является коферментом в реакциях окислительно-декарбоксилирования α -кетоглутаровой и пировиноградной кислот, а также принимает активное участие в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани. Благодаря этому он способен активировать процессы энергетического метаболизма в периферической нервной системе, поддерживать протекание восстановительных процессов при ее поражении [55]. Пиридоксин участвует в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в разных тканях, в том числе в периферической нервной системе, принимая участие в белковом синтезе. Цианокобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования [56].

Целесообразность применения нейротропных витаминов при неврологических компрессионных синдромах обусловлена улучшением трофики нервной ткани, нормализацией метаболизма миелиновой оболочки нервного корешка, подвергшегося сдавлению, грыжей межпозвоночного диска или гипертрофированными связками, периферическими нервами, претерпевающими изменения вследствие систематического проведения избыточной болевой импульсации. Кроме того, установлен и неоднократно подтвержден в экспериментальных и клинических исследованиях собственный анальгетический эффект цианокобаламина [57].

Удобной и эффективной формой, применяемой в клинической практике, является отечественный препарат Комбилипен® (ПАО «Фармстандарт»). В ампуле Комбилипена содержится 2 мл раствора для инъекций следующего состава: 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг местного анестетика – лидокаина гидрохлорида, который обес-

печивает безболезненность инъекции и усиление действия за счет проводникового эффекта. Препарат Комбилипен® назначают внутримышечно глубоко по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2 нед). Пероральной формой комплексного препарата витаминов группы В является Комбилипен® табс (ПАО «Фармстандарт»). В его состав входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 2 мкг. Бенфотиамин – жирорастворимая форма витамина В₁, которая за счет своих липофильных свойств обеспечивает большую биодоступность тиамина и позволяет достигнуть лечебной концентрации витамина В₁ в крови и нервных клетках. Препарат принимают по 1 таблетке 1–3 раза в сутки до 4 нед.

Препарат может применяться и по «ступенчатой» схеме (Комбилипен® 2 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму Комбилипен® табс 1–3 таблетки в сутки до 4 нед).

Разные формы выпуска препарата Комбилипен® показали свою эффективность и безопасность в комплексной терапии болевого синдрома при заболеваниях позвоночника [38, 39, 41, 42, 58, 59], неврологических заболеваниях (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва), полинейропатии различной этиологии (в том числе диабетической) [60–63].

В ряде исследований [38, 39, 41, 42] у пациентов с дорсалгией подтверждены результативность и безопасность одновременного применения представителя группы НПВП препарата Артрозан® и комплекса витаминов группы В (Комбилипен® и Комбилипен® табс). Результаты исследований свидетельствуют о хорошей переносимости лечения пациентами, низкой частоте клинически значимых нежелательных побочных эффектов, более быстром наступлении обезболивающего эффекта по сравнению с большими, получавшими монотерапию. Положительный эффект комбинированной терапии не только наблюдался в период приема препаратов, но и продолжался в последующем.

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемых врачами на этапе оказания ПМСП пациентам с БС, предполагают включение в арсенал применяемых лекарственных средств отечественных препаратов Артрозан®, Комбилипен® и Комбилипен® табс.

Литература/References

1. IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP. <http://www.iasp-pain.org/> / IASP Committee on Taxonomy, 2012. Mezhduнародnaya assotsiatsiya po izucheniui boli IASP. <http://www.iasp-pain.org/> [in Russian]
2. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001. / Vein A.M. Bolevyie sindromy v nevrologicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2001. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I. A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh zabolevanii. Spb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
4. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. / Trukhan D.I. Vybory nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. [in Russian]
5. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. Рус. мед. журн. 2013; 34: 1734–6. / Maksimov M.L. Sovremennye podkhody k terapii bolevo-go sindroma. Rus. med. zhurn. 2013; 34: 1734–6. [in Russian]
6. Пимонова И. Лечение дорсалгии на амбулаторно-поликлиническом этапе в городской больнице. Врач. 2010; 3: 70–3. / Pimonova I. Lechenie dorsalgii na ambulatorno-poliklinicheskom etape v gorodskoi bol'nitse. Vrach. 2010; 3: 70–3. [in Russian]
7. Меркушкина И.В. Проблемы дискогенных дорсалгий: патогенез, клиника, лечение. Фарматека. 2011; 19: 35–44. / Merkusheva I.V. Problemy diskogennykh dorsalgii: patogenez, klinika, lechenie. Farmateka. 2011; 19: 35–44. [in Russian]
8. Чугунов А.В., Сальникова Г.С. Современные подходы к лечению больных с острой болью в нижней части спины. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 1: 80–3. / Chugunov A.V., Sal'nikova G.S. Sovremennye

- podkhody k lecheniiu bol'nykh s ostroi bol'iu v nizhnei chasti spiny. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 1: 80–3. [in Russian]
9. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Поясничная боль. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 5: 90–3. / Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Poiasnichnaia bol'. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 5: 90–3. [in Russian]
10. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Остеохондроз позвоночника и его осложнения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 8: 108–11. / Nikiforov A.S., Avakian G.N., Mendel' O.I. Osteokhondroz pozvonochnika i ego oslozhneniia. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 8: 108–11. [in Russian]
11. Бойцов И.В. Дорсопатии шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника: особенности неврологических осложнений (обзор литературы). Справ. врача общей практики. 2013; 5: 73–8. / Boitsov I.V. Dorsopatii sheinogo, grudnogo, poiasnichnogo otdelov pozvonochnika: osobennosti nevrologicheskikh oslozhnenii (obzor literatury). Sprav. vracha obshchei praktiki. 2013; 5: 73–8. [in Russian]
12. Бойцов И.В. Дорсопатии: основные методы диагностики и терапии (обзор литературы). Справ. врача общей практики. 2013; 6: 48–58. / Boitsov I.V. Dorsopatii: osnovnye metody diagnostiki i terapii (obzor literatury). Sprav. vracha obshchei praktiki. 2013; 6: 48–58. [in Russian]
13. Манвелов Л.С., Тюриков В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение). Рус. мед. журн. 2009; 20: 1290–4. / Manvelov L.S., Tiurnikov V.M. Poiasnichnye boli (etiologiia, klinika, diagnostika i lechenie). Rus. med. zhurn. 2009; 20: 1290–4. [in Russian]
14. Котова О.В., Воробьева О.В. Остеохондроз как причина дорсопатии. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2012; 2: 80–3. / Kotova O.V., Vorob'eva O.V. Osteokhondroz kak prichina dorsopatii. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2012; 2: 80–3. [in Russian]
15. Цурко В.В. Дорсопатии у пожилых: патобиология и комплексная терапия в клинической практике. Терапевт. арх. 2012; 10: 119–24. / Tsurko V.V. Dorsopatii u pozhylykh: patobiologiia i kompleksnaia terapiia v klinicheskoi praktike. Terapevt. arkh. 2012; 10: 119–24. [in Russian]
16. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. РМЖ. 2006; 25. http://rmj.ru/articles_4309.htm / Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. RMZh. 2006; 25. http://rmj.ru/articles_4309.htm [in Russian]
17. Алексеев В.В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго-ишиалгического синдрома. РМЖ. 2003; 7: 416–8. / Alekseev V.V. Primenenie meloksikama v lechenii lumboishialgicheskogo sindroma. RMZh. 2003; 7: 416–8. [in Russian]
18. Ярославцева Н.В. Мелоксикам в неврологии. Фарматека. 2006; 7: 50–6. / Iaroslavtseva N.V. Meloksikam v nevrologii. Farmateka. 2006; 7: 50–6. [in Russian]
19. Воробьев О.В. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении боли в спине. Справ. поликлин. врача. 2008; 10: 54–8. / Vorob'ev O.V. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty pri lechenii boli v spine. Sprav. poliklin. vracha. 2008; 10: 54–8. [in Russian]
20. Воробьева О.В. Целевое назначение нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении боли в спине. Consilium Medicum. 2008; 10 (7): 99–103. / Vorob'eva O.V. Tselevoe naznachenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov pri lechenii boli v spine. Consilium Medicum. 2008; 10 (7): 99–103. [in Russian]
21. Цурко В.В., Егоров И.В. Вертеброгенная боль: место нестероидных противовоспалительных средств в патогенетической терапии. Фарматека. 2009; 4: 49–55. / Tsurko V.V., Egorov I.V. Vertebrogennaia bol': mesto nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv v patogeneticheskoi terapii. Farmateka. 2009; 4: 49–55. [in Russian]
22. Горячев Д.В. Выбор мелоксикама в спектре НПВП. РМЖ. 2009; 14: 913–6. / Gorachev D.V. Vybory meloksikama v spektre NPVP. RMZh. 2009; 14: 913–6. [in Russian]
23. Исакова М.Е. Обезболивающий и противовоспалительный эффект мелоксикама. РМЖ. 2009; 13: 862–3. / Isakova M.E. Obezbolivaiushchii i protivovospalitel'nyi effekt meloksikama. RMZh. 2009; 13: 862–3. [in Russian]
24. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Мелоксикам – препарат выбора при лечении остеоартроза. РМЖ. 2009; 7: 492–4. / Balabanova R.M., Egorova O.N. Meloksikam – preparat vybora pri lechenii osteoartrza. RMZh. 2009; 7: 492–4. [in Russian]
25. Стрюк Р.И. Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама в терапевтической практике. Фарматека. 2011; 9: 45–9. / Striuk R.I. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' meloksikama v terapevticheskoi praktike. Farmateka. 2011; 9: 45–9. [in Russian]
26. Чичасова Н.В. Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Лечащий врач. 2011; 4: 26–32. / Chichasova N.V. Meloksikam v lechenii khronicheskikh zabolevanii oporno-dvigatel'nogo apparata. Lechashchii vrach. 2011; 4: 26–32. [in Russian]
27. Путилина М.В. Вертеброгенные боли в спине: современные возможности терапии. Фарматека. 2012; 7: 95–9. / Putilina M.V. Vertebrogennye boli v spine: sovremennye vozmozhnosti terapii. Farmateka. 2012; 7: 95–9. [in Russian]
28. Чичасова Н.В. Использование нестероидных противовоспалительных средств и риск кардиоваскулярных осложнений. Фарматека. 2014; 9: 88–95. / Chichasova N.V. Ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv i risk kardiovaskuliarnykh oslozhnenii. Farmateka. 2014; 9: 88–95. [in Russian]
29. Каратеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевт. арх. 2014; 5: 99–105. / Karateev A.E. Meloksikam: «zolotaia seredina» nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Terapevt. arkh. 2014; 5: 99–105. [in Russian]
30. Каратеев А.Е. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих вра-

- чей. Клин. фармакология и терапия. 2015; 1: 55–60. / Karateev A.E. Kriterii vybora nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v real'noi klinicheskoi praktike: mnenie praktikiushchikh vrachei. Klin. farmakologiya i terapiya. 2015; 1: 55–60. [in Russian]
31. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справ. поликлин. врача. 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
 32. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsiy ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
 33. Трухан Д.И. К вопросу выбора лекарственного препарата. Участковый терапевт. 2013; 4: 12–3. / Trukhan D.I. K voprosu vybora lekarstvennogo preparata. Uchastkovyi terapevt. 2013; 4: 12–3. [in Russian]
 34. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справ. поликлин. врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
 35. Трухан Д.И., Трухан В.Д. Мировой фармацевтический рынок: сохранение парадигмы классического маркетинга. Омский науч. вестн. 2010; 1: 16–21. / Trukhan D.I., Trukhan V.D. Mirovoi farmatsevticheskiy rynek: sokhraneniye paradigmy klassicheskogo marketinga. Omskii nauch. vestn. 2010; 1: 16–21. [in Russian]
 36. Трухан В.Д., Трухан Д.И. Проблемы инновационного развития отечественной фарминдустрии. Материалы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Наука, образование, медицина». Самара, 2011; с. 79–82. / Trukhan V.D., Trukhan D.I. Problemy innovatsionnogo razvitiya otechestvennoi farmindustrii. Materialy ezhegodnoi Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Nauka, obrazovanie, meditsina». Samara, 2011; s. 79–82. [in Russian]
 37. Барсукова Н.А., Пышнограева Л.В. Опыт клинического применения препарата артрозан у пациентов с остеоартрозом и сопутствующими эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта. Фарматека. 2007; 12: 55–8. / Barsukova N.A., Pysnograeva L.V. Opyt klinicheskogo primeneniya preparata artrozana u patsientov s osteoartrozom i sopuststvuyushchimi erozivno-yazvennymi porazheniyami zheludochno-kishechnogo trakta. Farmateka. 2007; 12: 55–8. [in Russian]
 38. Кукес В., Ших Е., Махова В. Отечественные препараты «Артрозан®» и «Бенфолепен®»: возможности комбинированной терапии болевого синдрома. Врач. 2009; 7: 57–60. / Kukes V., Shikh E., Makhova V. Otechestvennye preparaty «Artrozana» i «Benfolipen»: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii bolevoogo sindroma. Vrach. 2009; 7: 57–60. [in Russian]
 39. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 9 (2): 41–4. / Batsheva T.T., Otchekaia O.V., Khozova A.A. i dr. Effektivnost' primeneniya kombinatsii preparatov artrozana i kombilipen u patsientov s ostroii bol'iu v nizhnei chasti spiny. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 9 (2): 41–4. [in Russian]
 40. Журавлева М.В., Должикова Е.А., Черных Т.М. Применение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов при проведении реабилитационных мероприятий у больных остеоартрозом. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2011; 4: 40–2. / Zhuravleva M.V., Dolzhikova E.A., Chernykh T.M. Primeneniye selektivnykh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov pri provedenii reabilitatsionnykh meropriyatiy u bol'nykh osteoartrozom. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya. 2011; 4: 40–2. [in Russian]
 41. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Осмаева З.Х. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 70–5. / Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya., Osmaeva Z.Kh. Primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov i kompleksa vitaminov gruppy V u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Consilium Medicum. 2014; 16 (9): 70–5. [in Russian]
 42. Умарова Х.Я., Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х. Нестероидные противовоспалительные препараты и витамины группы В у пациентов с поясничной болью. РМЖ. 2015.10. http://rmj.ru/articles_10152.htm / Umarova Kh.Ya., Kamchatnov P.R., Osmaeva Z.Kh. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i vitaminy gruppy V u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. RMZh. 2015.10. http://rmj.ru/articles_10152.htm [in Russian]
 43. Маслова Н., Хамцова Е. Витамины группы В при обострении хронических болей в спине. Врач. 2009; 12: 43–4. / Maslova N., Khamtsova E. Vitaminy gruppy V pri obostrenii khronicheskikh bolei v spine. Vrach. 2009; 12: 43–4. [in Russian]
 44. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. 2010; 10: 35–40. / Danilov A.B. Lecheniye ostroi boli v spine: vitaminy gruppy «V» ili NPVP? RMZh. 2010; 10: 35–40. [in Russian]
 45. Соловьева Э., Джутова Э. Нейротропные комплексы витаминов группы В как важная составляющая комплексного лечения радикулопатии. Врач. 2012; 9: 41–5. / Solov'eva E., Dzhotova E. Neirotropnye komplekсы vitaminov gruppy V kak vazhnaya sostavlyayushchaya kompleksnogo lecheniya radikulopatii. Vrach. 2012; 9: 41–5. [in Russian]
 46. Путилина М.В. Шейные компрессионные синдромы: диагностика и терапия. Фарматека. 2012; 14: 14–9. / Putilina M.V. Sheinye kompressionnye sindromy: diagnostika i terapiya. Farmateka. 2012; 14: 14–9. [in Russian]
 47. Баранцевич Е., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. Врач. 2012; 11: 13–9. / Barantsevich E., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniya khronicheskoi boli pri poiasnichno-kresttsovoi radikulopatii. Vrach. 2012; 11: 13–9. [in Russian]
 48. Ласков В., Третьякова Е., Масалева И. Особенности терапии цервикальной радикулопатии. Врач. 2013; 5: 79–83. / Laskov V., Tret'yakova E., Masaleva I. Osobennosti terapii tservikal'noi radikulopatii. Vrach. 2013; 5: 79–83. [in Russian]
 49. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Эффективность нейротропной терапии при боли в спине. Фарматека. 2013; 18: 106–9. / Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Shevtsova N.N. Effektivnost' neirotropnoi terapii pri boli v spine. Farmateka. 2013; 18: 106–9. [in Russian]
 50. Строков И.А., Дроконова О.О., Головачева В.А., Ахмеджанова Л.Т. Эффективность витаминов группы В при лечении болей в спине. Фарматека. 2014; 20: 85–90. / Strokov I.A., Drokonova O.O., Golovacheva V.A., Akhmedzhanova L.T. Effektivnost' vitaminov gruppy V pri lechenii bolei v spine. Farmateka. 2014; 20: 85–90. [in Russian]
 51. Данилов А.Б., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с поясничной болью. Фарматека. 2014; 13: 72–5. / Danilov A.B., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti i bezopasnosti terapii patsientov s poiasnichnoi bol'iu. Farmateka. 2014; 13: 72–5. [in Russian]
 52. Котова О.В., Аккарачкова Е.С. Боль в шее: распространенность, факторы возникновения, возможности терапии. Фарматека. 2014; 9: 45–9. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Bol' v shee: rasprostranennost', faktory vozniknoveniya, vozmozhnosti terapii. Farmateka. 2014; 9: 45–9. [in Russian]
 53. Строков И.А., Солоха О.А., Ахмеджанова Л.Т. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. РМЖ. 2009; 11: 776–83. / Strokov I.A., Solokha O.A., Akhmedzhanova L.T. Vitaminy gruppy V v lechenii nevrologicheskikh zabolevaniy. RMZh. 2009; 11: 776–83. [in Russian]
 54. Камчатнов П.Р. Применение витаминов группы В в неврологической клинике. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 9: 105–11. / Kamchatnov P.R. Primeneniye vitaminov gruppy V v nevrologicheskoi klinike. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 9: 105–11. [in Russian]
 55. Nardone H., Höller Y., Storti M et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. Sci World J 2013; 2013: 309143.
 56. Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B₁₂ and peripheral nerve neuropathy. Brain Nerve 2013; 65 (9): 1077–82.
 57. Franca D, Souza A, Almeida K et al. B-vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol 2001; 421: 157–64.
 58. Подлипал А. Препарат Комбилипен в комбинированной терапии хронической боли в спине. Врач. 2009; 8: 28–9. / Podlipalin A. Preparat Kombilipen v kombinirovannoi terapii khronicheskoi boli v spine. Vrach. 2009; 8: 28–9. [in Russian]
 59. Исайкин А.И., Черненко О.А., Иванова М.А., Стищенко А.Н. Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 52–60. / Isaykin A.I., Chernenko O.A., Ivanova M.A., Stitsenko A.N. Back pain caused by disorders of the intervertebral discs. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 52–60. [in Russian]
 60. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Izmeneniye organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. [in Russian]
 61. Храмиллин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. Фарматека. 2014; 16: 48–53. / Khramilin V.N., Andreeva V.L., Demidova I.Yu. Kombinirovannaya terapiya bolevoi diabeticheskoi polineuropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniya. Farmateka. 2014; 16: 48–53. [in Russian]
 62. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. Справ. поликлин. врача. 2014; 11: 40–3. / Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Izmeneniye verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s sakharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i kontrolya. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 11: 40–3. [in Russian]
 63. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. Поликлиника. 2015; 2: 36–9. / Kotova O.V. Diabeticheskaya neuropatiya. Primeneniye neirotropnykh vitaminov. Poliklinika. 2015; 2: 36–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: devgenii@bk.ru

Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь?

Е.И.Вовк✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Увеличение распространенности остеоартрита (ОА) – вызов нашего времени. ОА ведет к ухудшению качества жизни, становится причиной инвалидизации в любом возрасте, приводит к значительным материальным затратам на лечение, в том числе вследствие осложнений терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и создает значительную нагрузку для системы здравоохранения. Между тем в научном сообществе и медицинской практике имеет место неопределенность в выборе стратегии терапии пациентов с разными формами ОА и стадиями. Ключами к улучшению медицинской помощи лицам с ОА становятся: 1) выбор режима лечения в соответствии с клиническим фенотипом и коморбидной отягощенностью пациента; 2) раннее назначение фоновой симптом- и структурно-модифицирующей терапии хондроитином и глюкозамином, позволяющей уменьшить потребность в применении НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, болезни старения, коморбидные заболевания, хондроитин, глюкозамин, нестероидные противовоспалительные препараты.

✉shurick046@yandex.ru

Для цитирования: Вовк Е.И. Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь? Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 88–96.

Osteoarthritis in common practice: pain or disease treatment?

Е.И.Вовк✉

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul.Delegatskaia, d. 20, str. 1

The increase of osteoarthritis (OA) circulation is a modern challenge. OA causes the deterioration of life quality, and is the cause of disabilities in all ages, as it leads to vast material expenses for treatment, especially due to the difficulties imposed by non-steroid antinflammatory drugs (NSAIDs) and creates a significant burden to the healthcare system. In the meantime, an uncertainty in therapy strategy choice when treating the OA patients in different stages of the diseases, takes place in the medical and scientific societies. The keys to improving the medical aid for OA patients are: 1) the optimal regimen choice complacent to the clinical phenotype and comorbid weight of the patient; 2) the early onset appointment of a background symptom- and structure-modifying therapy based on chondroitine and glucosamine, allowing to decrease the need in NSAIDs use.

Key words: osteoarthritis, aging diseases, comorbid diseases, chondroitine, glucosamine, non-steroid antinflammatory drugs.

✉shurick046@yandex.ru

For citation: Vovk E.I. Osteoarthritis in common practice: pain or disease treatment? Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 88–96.

Н абирающий скорость рост населения Земли сопровождается увеличением продолжительности жизни и одновременно – ростом числа пожилых людей с высокой концентрацией хронических заболеваний. Однако в течение последних 20 лет в мире увеличилось число людей молодого и трудоспособного возраста с неполным здоровьем и выраженной коморбидностью. В июне этого года в журнале «Lancet» были опубликованы данные исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease Study) по изучению динамики заболеваемости в мире за период 1990–2013 гг. [1]. Результаты работы показали, что 1/3 населения мира страдают более 5 заболеваниями одновременно и только у 1 (4,3%) из каждых 20 человек нет проблем со здоровьем. По данным исследования, в мире существенно возросла доля лет здоровой жизни, потерянная из-за той или иной патологии (годы жизни с учетом неработоспособности – disability-adjustedlifelyears – DALYS): от 21% – в 1990 г. до 31% – в 2013 г. (а при сахарном диабете – на 43%). При том что летальность, связанная с соответствующими хроническими заболеваниями, практически не увеличилась. В течение последних 20 лет также значительно изменились и причины нетрудоспособности: почти 1/2 патологических состояний в 2013 г. составили нарушения со стороны костно-мышечной системы (боль в пояснице, шее и артрит), заболевания вследствие злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами и психические расстройства (депрессия, тревожность).

Эпидемиология и патогенез остеоартрита

Основной причиной скелетно-мышечных болей разной локализации является широко распространенное заболевание – остеоартрит (ОА). По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА диагностируют у 80% лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: более чем у 4% населения земного шара, и к 2020 г. частота встречаемости ОА удвоится [2]. ОА разных локализаций является

причиной 10% случаев утраты трудоспособности [3]. В Российской Федерации заболеваемость ОА составляет около 600 на 100 тыс. населения (10–12%).

Частота встречаемости ОА увеличивается с повышением возраста: до 65 лет составляет 50%, а после 65 лет достигает 63–85% [2]. Таким образом, вместе с остеопорозом и деменцией ОА входит в тройку лидеров среди заболеваний, приводящих к инвалидизации, – «неизбежных спутников старения» [4].

ОА в настоящее время рассматривают как гетерогенную группу заболеваний разной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава (в том числе мелких суставов позвоночника): хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околоуставных мышц [5].

Согласно консенсусу современных научных и клинических данных, ОА – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвуют механические, гормональные, генетические факторы, нарушающие устойчивость гиалинового хряща и его физиологическую регенерацию под влиянием нагрузки. Нарушить равновесие между нагрузкой и регенераторным потенциалом хряща могут как факторы внешней среды (сверхсильная механическая травма, переохлаждение, врожденные аномалии сустава, фиксированные нарушения осанки/конгруэнтности суставных поверхностей), так и индивидуальные особенности организма (врожденные дефекты соединительной ткани, высокий уровень системного воспаления, полиорганная недостаточность, ишемия сустава, аутоагрессия); рис. 1.

Вклад того или иного фактора в развитие заболевания в каждом конкретном случае варьирует, однако в общем смысле развитие ОА – результат чрезмерного механического (острого или перманентного) воздействия на сустав, с одной стороны, и неадекватной репарации/регенерации суставного хряща – с другой (рис. 2).

Рис. 1. Наиболее важные предикторы развития ОА.

Пациенты с ОА разных локализаций составляют 80% всех лиц с заболеваниями суставов

Дисплазия сустава, наследственность

Травмы, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей
Интенсивные спортивные нагрузки

Ожирение, сахарный диабет типа 2
Остеопороз, менопауза
Дефицит витамина D, курение
Ятрогения: НПВП и химизация жизни
Инфекции, переохлаждение
Низкая физическая активность
Значимая ишемия нижних конечностей

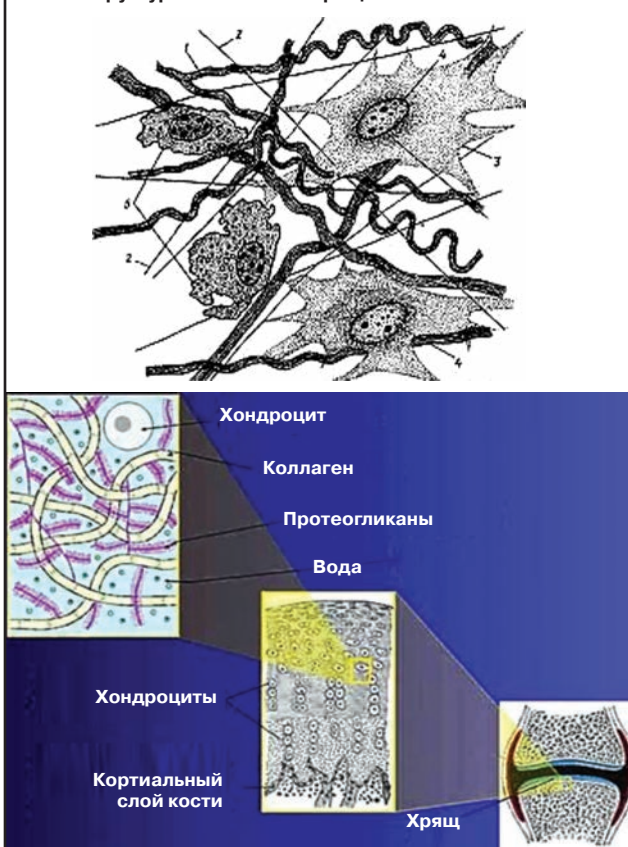


Selleam J et al. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR. Compendium of Rheumatic Diseases. BMJ 2009; p. 444–64.
Martel-Pelletier J et al. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, inflammation and degradation: A Continuum. IOS Press 2007; p. 3–13.

Ключевую роль в адаптации гиалинового хряща к нагрузке и его регенерации играют хондроциты – специализированные фибробласты – единственные клетки, в норме находящиеся в матриксе хряща. Хондроциты секретируют матрикс хряща. Матрикс гиалинового хряща содержит до 80% воды + 15% органических веществ + 5% минералов. Органические вещества матрикса представляют собой сульфатированные глюкозамингликаны: хондроитин и кератин – макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями протеогликанов: глюкозамином и гиалуроновой кислотой (рис. 3).

Протеогликаны объединяются в еще более крупные соединения – агреганы, которые обладают большим ресурсом к связыванию воды и, следовательно, – амортизации и равномерному распределению нагрузки на сустав, что исключает локальное механическое повреждение субхондральной кости. Матрикс хряща пронизан коллагеновыми волокнами 2-го типа. Матрикс подвижных сочленений позвоночника более плотный – содержит до 70% воды и 10–20% протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Таким образом, высокая концентрация сульфатированных протеогликанов обеспечивает важнейшие физико-химические свойства матрикса – высокую гидрофобность и низкую вязкость, позволяющие аккумулировать воду и поддерживать коллагеновую сеть хряща под напряжением [6]. Однако каждый из основных компонентов матрикса гиалинового хряща помимо физико-химической роли оказывает разнонаправленное биологическое действие. Так, глюкозамин – основной компонент хондроитина, обладает эффектами нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП): снижает активность катаболических ферментов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты [7]. Как НПВП глюкозамин зарегистрирован в анатомо-терапевтической классификации лекарственных средств [7]. Гиалуроновая кислота помимо своей роли регулятора гидродинамики тканей является мессенджером в процессах воспаления, миграции и пролиферации иммунных клеток. Как часть системы врожден-

Рис. 2. Структура гиалинового хряща.



ного иммунитета гиалуроновая кислота взаимодействует со своим первичным рецептором CD44 и toll-подобными рецепторами на мембранах макрофагов и дендритных клеток [8]. Важнейший компонент матрикса гиалинового хряща: хондроитина сульфат (ХС) также является сигнальной молекулой, необходимой для активного деления и дифференцировки молодых клеток соединительной ткани, в частности – прокардиомиоцитов и фибробластов. Доказано, что воздействие ХС на рецепторы, расположенные на плазматической мембране любой эмбриональной клетки, отменяет WNT/β-катенинзависимую негеномную блокаду дифференцировки клеток мезенхимы [9]. ХС – один из лигандов сигнального пути Hedgehog (рис. 4), активация которого определяет пролиферацию предшественников хондроцитов и уровень антиапоптотических сигналов внутри клетки [10].

В матриксе гиалинового хряща ХС – физиологический антагонист провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1β и ИЛ-6), металлопротеаз (эластазы, пептидазы, катепсин) и целого ряда факторов и включающих механизмы их раннего апоптоза [12]. Плейотропное противовоспалительное действие ХС проявляется как в межклеточном пространстве, так и в цитоплазме хондроцита (рис. 5).

Установлено, что ХС способен дозозависимо уменьшать гипоксию клеток, вызванную оксидативным стрессом, и

Рис. 3. Виртуальная модель хондроитина.

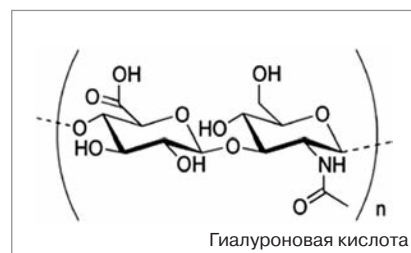
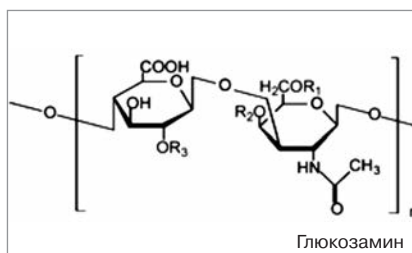
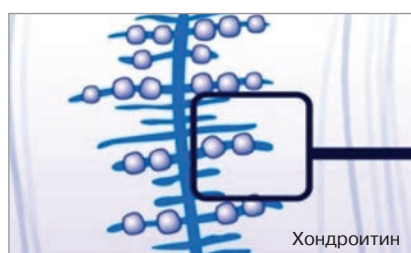
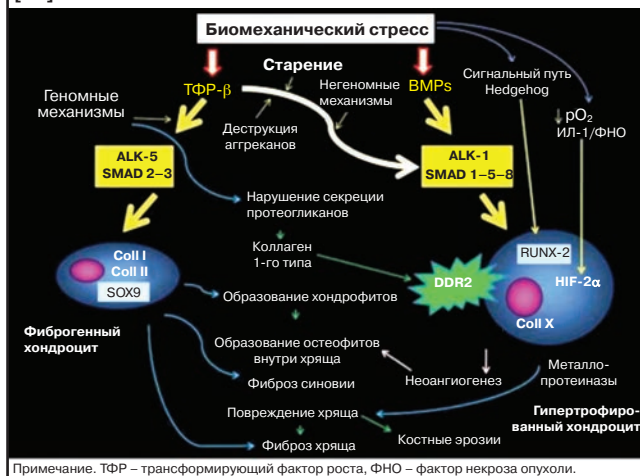


Рис. 4. Молекулярные сигнальные пути при повреждении хряща при ОА (модифицировано по L.Pulsatelli и соавт., 2013) [11].



блокировать геномные механизмы раннего апоптоза хондроцитов – основную причину стойкого уменьшения секреции компонентов матрикса и прогрессирующей дегенерации хряща при ОА.

Уменьшение содержания и, соответственно, сигнальной функции ХС в матриксе в ответ на избыточную нагрузку и/или гипоксию имеет самостоятельное значение в развитии гипертрофии хондроцитов – центрального звена в патогенезе ОА (см. рис. 4). Несмотря на высокую метаболическую активность, хондроциты – долго не стареющие клетки. В течение почти всей жизни хондроциты находятся в работоспособном «среднем возрасте» и благодаря включению уже рассмотренных сигнальных путей регуляции пролиферации способны активно секретировать, несмотря на то что в матриксе они как бы погружены в «лакуны», заполненные уже готовыми концентрированными протеогликанами. Вследствие этого гиалиновый хрящ (в отличие от кости) способен успеш-

Рис. 5. Физиологические эффекты ХС в хряще (модифицировано по Y.Hengrotin, 2010) [12].

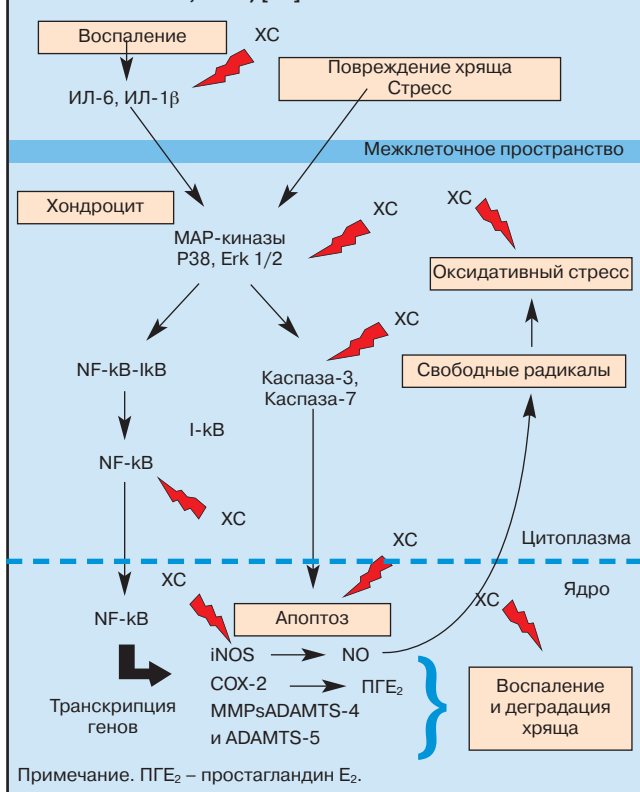
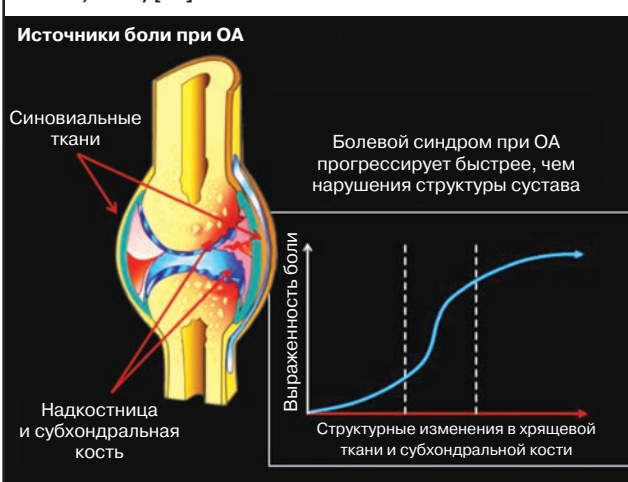


Рис. 6. Боль – ключевой симптом ОА (модифицировано по N.Sofat, 2014) [13].



но адаптироваться к увеличению нагрузки на сустав – может увеличиваться в объеме. В условиях длительной биомеханической травмы, гипоксии при воспалительном оксидативном стрессе или истинной ишемии сустава при атеросклерозе и артериальной гипертензии пролиферация хондробластов и дифференцировка новых хондроцитов нарушаются, и старые клетки начинают гипертрофироваться. Гипертрофированные хондроциты запускают процесс оксификации: в матриксе образуются очаги фиброза, быстро приобретающие минеральную плотность, уменьшается синтез глюкозаминогликанов и коллагена 2-го типа, увеличивается синтез коллагена 1, 3, 10-го типов. Развитие хондро- и остеофитов вызывает реакцию субхондральной кости и синовии, следствием чего становится выраженный болевой синдром задолго до выявления клинически значимых деформаций и сужения суставной щели при рентгенографии [13, 14]. Дальнейшая дегенерация хряща вызывает изменение биомеханики сустава, стимулирует неоангиогенез, реактивные костные изменения с соответствующей патологией связок, сухожилий и мышц приводят к стойкому нарушению функции сустава (рис. 6).

Теоретические предпосылки и данные экспериментов с применением хондроитина и глюкозамина как молекул, способных улучшить течение и замедлять прогрессирование ОА, во второй половине XX в. вызвали каскад клинических исследований по поиску способов применения этих средств как лекарств-нутрицевтиков. В начале терапевтического применения хондроитина основные проблемы были связаны со сложностью определения его фармакокинетических параметров и поиском доказательства способности молекулы накапливаться в тканях сустава *in vivo*. К настоящему времени установлено, что ХС метаболизируется в желудочно-кишечном тракте с образованием низкомолекулярных дериватов. Суммарная биодоступность ХС составляет 15–24% от принятой внутрь дозы, причем всего 10% от этого количества адсорбируется в виде интактной молекулы, а 90% – в виде деполимеризованных производных. Тем не менее экзогенный ХС не только успешно накапливается в синовиальной жидкости и других структурах соединительной ткани, но и оказывает очень близкое к эндогенному анаболическое и противовоспалительное воздействие [15, 16]. Для достижения максимального терапевтического эффекта требуется 8–12 нед регулярного приема препарата в суточной дозе 800 мг [17]. Системная биодоступность глюкозамина сульфата (ГС) составляет около 25%, но прямо зависит от качества препарата. После приема внутрь терапевтических доз высокоочищенного ГС концентрация в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл.

Таблица 1. Основные результаты Кокрановского систематического обзора применения глюкозамина в терапии ОА [18]

Сравнение	Число РКИ	Обобщенная статистика: CPC (95% ДИ)	Комментарий
Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении уменьшения БС	15	CPC -0,61 (от -0,95 до -0,28)	Значимо лучше плацебо
ГС в сравнении с плацебо в отношении улучшения по индексу Леккена	4	CPC -0,51 (от -0,96 до -0,05)	Значимо лучше плацебо
ГС в сравнении с плацебо в отношении процента ответивших на лечение по индексу Леккена	2	ОР 1,52 (от 1,2 до 1,91)	Значимо лучше плацебо
Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале боли индекса WOMAC	7	CPC -0,04 (от -0,17 до 0,09)	Нет статистически значимых различий
Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале скованности индекса WOMAC	5	CPC -0,06 (от -0,23 до 0,11)	Нет статистически значимых различий
Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале функции индекса WOMAC	6	CPC -0,07 (от -0,21 до 0,08)	Нет статистически значимых различий
Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по общему индексу WOMAC	5	CPC -0,15 (от -0,3 до 0,0)	Нет статистически значимых различий
ГС в сравнении с плацебо в отношении минимальной ширины суставной щели коленного сустава	2	CPC 0,24 (от 0,04 до 0,43)	Лучше замедляет прогресс поражения коленных суставов
ГС в сравнении с НПВП в отношении уменьшения БС	3	CPC -0,40 (от -0,60 до -0,19)	ГС значимо лучше НПВП
ГС в сравнении с НПВП в отношении улучшения по индексу Леккена	2	CPC -0,36 (от -1,07 до 0,35)	Нет статистически значимых различий

Примечание. CPC – стандартизированная разность средних, БС – болевой синдром.

Результаты исследований

К настоящему времени опубликовано более 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включая обновленный в 2005 г. Кокрановский систематический обзор [18], в которых оценивались эффективность и безопасность применения ГС в лечении ОА любых локализаций (табл. 1).

Авторами дана высокая оценка его обезболивающего действия и улучшения функционального состояния суставов, оцениваемого по индексу Леккена.

В обновленном метаанализе те же авторы показали, что при лечении длительностью более 6 мес ГС:

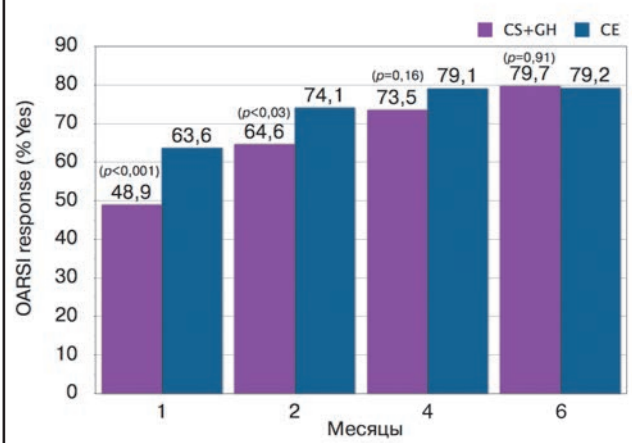
- Был на 28% более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения боли ($p < 0,01$).
- На 21% более действен, чем плацебо, в отношении улучшения функции сустава (по индексу Леккена); $p < 0,05$.
- Симптом-модифицирующее действие было не менее эффективным, чем у НПВП [19].

В крупном исследовании GUIDE (Glucosamine Unum In Die Efficacy) была впервые показана способность ГС в дозе 1500 мг/сут уменьшать симптомы ОА коленных суставов не менее результативно, чем парацетамол [20]. Структурно-модифицирующий эффект ГС у пациентов с ОА коленных суставов был продемонстрирован в масштабном плацебо-контролируемом исследовании, продолжавшемся в течение 3 лет [21]. К окончанию 3-летнего приема ГС ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. В близком по дизайну исследовании в течение 5 лет, последовавших за 3-летним приемом ГС, в эндопротезировании коленного сустава нуждались 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо [22]. В 2005 г. был опубликован систематический обзор, в котором структурно-модифицирующая активность глюкозамина при ОА коленных суставов также значимо превосходила плацебо [23]. Во всех рандомизированных контролируемых испытаниях была отмечена высокая безопасность ГС, не отличающаяся от плацебо, в том числе – у беременных [24, 25]. Симптом-модифицирующее действие ХС, превышающее эффект плацебо, при длительном приеме в дозах от 800 до 2000 мг/сут было показано в целом ряде систематических обзоров и метаанализов [26, 27]. Наиболее поздний анализ был проведен в метаанализе H.Schneider и соавт. (2012 г.), в котором результативное симптоматическое действие ХС при ОА разных локализаций было подтверждено в 39 исследованиях,

в том числе в 3 исследованиях высокого методологического качества при ОА коленных суставов [27]. Структурно-модифицирующий эффект ХС также был подтвержден в нескольких масштабных РКИ [28, 29] и 3 систематических обзорах и метаанализах [30–32]. Основные выводы авторов – ХС обладает структурно-модифицирующим эффектом: тормозит потерю хряща/уменьшение ширины суставной щели и потерю функциональной активности сустава у лиц с ОА, высокобезопасен при длительном использовании, однако значимый эффект терапии требует длительного приема препарата.

Наибольшую эффективность в отношении симптомов ОА как в эксперименте, так и РКИ препараты хондроитина и глюкозамина продемонстрировали при одновременном приеме. В эксперименте совместное использование ХС и ГС в культуре увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии глюкозамином [33]. Преимущество симптом-модифицирующего действия при одновременном применении ХС и ГС над монотерапией каждым из препаратов и плацебо в течение последнего десятилетия было убедительно показано в ряде метаанализов [34, 35]. Высокая симптом-модифицирующая эффективность комбинации ХС и глюкозамина была показана в нескольких российских РКИ с применением препарата Терафлекс (500 мг глюкозамина и 400 мг ХС в 1 капсуле) при ОА коленных и тазобедренных суставов [36, 37]. В обеих работах авторы достигли выраженного симптом-модифицирующего эффекта (значимое снижение индекса WOMAC через 4–6 мес после 3 мес терапии) при высокой безопасности и хорошей переносимости лечения. В этих и более позднем исследовании у пациентов с ОА коленных суставов был показан очень важный для коморбидных и пожилых больных ракурс действия Терафлекса – индуцирование стойкого улучшения симптомов и уменьшение потребности в приеме НПВП в течение 3–6 мес даже после терапии прерывистыми курсами [38]. Однако впервые сравнивая с НПВП (целекоксибом) симптом-модифицирующая комбинация ХС и ГС при ОА коленных суставов была убедительно показана в 2006 г. в рамках крупнейшего независимого исследования GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) [39]. Комбинация ХС + ГС показала лучший анальгезирующий эффект (у 79,2% пациентов), чем монотерапия ГС (65,7%) или ХС (61,4%) или лечение целекоксибом (69,4%), и была наиболее действенной у лиц со среднетяжелым и симптомным ОА [40]. В 2015 г. синергизм ХС и ГС при лечении БС при ОА коленного сустава был подтвер-

Рис. 7. Сравнительная эффективность (индекс ответа на лечение OMERACT-OARSI) комбинации ХС + ГС и лечения целекоксибом при ОА коленного сустава [36].



жден в исследовании MOVES (Methods Double-blind Multicentre Osteoarthritisinter Ventiontrial with SYSADOA) [41]. Однако, по данным авторов, преимущество симптом-модифицирующего действия комбинации ХС + ГС над терапией целекоксибом проявилось после 4 мес терапии (рис. 7).

Структурно-модифицирующая активность комбинации ХС + ГС была убедительно показана в двух недавно закончившихся РКИ. Исследование LEGS (Long-term Evaluation of Glucosamine Sulphate) показало, что у пациентов с преимущественно ранними рентгенологическими признаками ОА колена длительная терапия ХС + ГС (в том числе на фоне терапии НПВП) привела к менее выраженному уменьшению объема хряща и сужению суставной щели [42]. По данным J.Martel-Pelletier и соавт., (2015 г.), через 12 мес после начала комбинированного лечения у лиц с ОА колена наблюдались уменьшение опухания суставов, снижение резорбции субхондральной кости и степени поразения костного мозга [43].

С 2003 г. Европейской антиревматической лигой (EULAR – European League Against Rheumatism) ХС и ГС включены в состав группы препаратов «медленного» действия для лечения ОА (SYSADOA – Symptomatic Slow Acting Drugsfor OsteoArthritis) [44]. Вследствие большой вариативности

данных РКИ Международное общество по изучению остеоартроза (OARSI – Osteoarthritis Research Society International) включило SYSADOA в рекомендации по терапии ОА только в 2006 г. [45, 46]. Очевидно, что с самого начала терапевтического применения хондроитина и глюкозамина вплоть до настоящего времени сообщества ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и особенно ортопедов (American Association of Orthopedic Surgeons – AAOS) воспринимают доказательства эффективного симптом- и структурно-модифицирующего действия комбинации ХС + ГС с недоверием [47]. Основная причина – противоречия в данных об эффективности в разных РКИ и мета-анализах, которые до сих пор не удается преодолеть [48]. Сегодня известно, что во многих случаях отсутствие значимого эффекта при лечении ХС и глюкозамином было обусловлено недостатками технологии производства и низким содержанием действующих веществ в применявшихся препаратах, большинство из которых имели статус БАД или нутрицевтиков. Проведенный в 2000–2009 гг. под эгидой Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) анализ показал, что содержание действующих веществ и особенно ХС снижено до 51–75% почти во всех БАД, представленных в США. А в некоторых препаратах ХС отсутствовал вообще [49]. Во-вторых, многие клинические исследования (недостаточная стратификация пациентов в зависимости от тяжести и стадии ОА на момент включения) и метаанализы (излишний формализм и неадекватный выбор критериев) страдали методологическими недостатками. В этой связи OARSI разработало критерии для объективизации оценки всех имеющихся доказательств эффективности SYSADOA и согласилось, что терапевтический эффект структурно-модифицирующих препаратов увеличивается по мере накопления новых доказательных данных [45]. В настоящее время OARSI признает наличие структурно-модифицирующих свойств только у 3 препаратов из группы SYSADOA: ГС, ХС и диацереина. По данным OARSI, терапевтический эффект и уровень доказательности ХС и ГС для терапии ОА в течение последних 10 лет остаются стабильно высокими и существенно превышают таковые для диацереина (табл. 2) [50, 51].

В последних клинических рекомендациях OARSI по лечению ОА коленного сустава ХС и ГС как симптом-модифи-

Таблица 2. Терапевтический эффект и уровень доказательности основных методов нехирургического лечения ОА [50]

	Размер эффекта (95% ДИ), уровень доказательности	
	31 января 2006 г.	31 января 2007 г.
Самонаблюдение	0,06 (0,02–0,10), Ia	0,06 (0,02–0,10), Ia
Образование пациентов	0,06 (0,02–0,10), Ia	0,06 (0,03–0,10), Ia
Физическая активность для гонартроза		
Укрепление мышц	0,32 (0,23–0,42), Ia	0,32 (0,23–0,42), Ia
Аэробика	0,52 (0,34–0,70), Ia	0,52 (0,34–0,70), Ia
Физкультура для коксартроза	нет данных	0,38 (0,08–0,68), Ia
Водные упражнения для коксартроза	0,25 (0,02–0,47), Ib	0,19 (0,04–0,35), Ia
Снижение массы тела	0,13 (–0,12–0,36), Ib	0,20 (0,00–0,39), Ia
Акупунктура	0,51 (0,23–0,79), Ib	0,35 (0,15–0,55), Ia
Физиотерапия	0,77 (0,36–1,17), Ia	0,16 (–0,08–0,39), Ia
Асетоминофен	0,21 (0,02–0,41), Ia	0,14 (0,05–0,22), Ia
НПВП	0,32 (0,24–0,39), Ia	0,29 (0,22–0,35), Ia
Местные НПВП	0,41 (0,22–0,59), Ia	0,44 (0,27–0,62), Ia
Опиоиды	нет данных	0,78 (0,59–0,98), Ia
Внутрисуставные стероиды	0,72 (0,42–1,02), Ia	0,58 (0,34–0,75), Ia
Внутрисуставно – гиалуроновая кислота	0,32 (0,17–0,47), Ia	0,60 (0,37–0,83), Ia
Глюкозамин	0,61 (0,28–0,95), Ia	0,58 (0,30–0,87), Ia
Хондроитин	0,52 (0,37–0,67), Ia	0,75 (0,50–1,01), Ia
Диацереин	0,22 (0,01–0,42), Ib	0,24 (0,08–0,39), Ib
Экстракт авокадо	нет данных	0,38 (0,01–0,76), Ia

Рис. 8. ОА вызывает ухудшение течения ИБС [57–59].



цирующие препараты вновь отнесены к дополнительным средствам терапии, показанным не всем пациентам с ОА [52]. Эта позиция OARSI, оставляющая решение о необходимости назначения SYSADOA каждому конкретному больному на усмотрение врача, встретила категорическое несогласие Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO). По мнению экспертов ESCEO, этот как-будто бы, простор для индивидуализации лечения при очевидной клинической гетерогенности ОА выводит терапевтическое применение ХС и ГС за пределы медицинского пространства. Кроме того, эксперты ESCEO считают, что практические рекомендации ведущих ревматологических ассоциаций, таких как EULAR и ACR, грешат излишне критическим подходом, довольно редко обновляясь, нередко противоречат друг другу и не предоставляют практическому врачу алгоритма для принятия индивидуализированного решения [53]. В апреле 2014 г. ESCEO впервые представила Рекомендации по лечению ОА коленного сустава в форме алгоритма [54]. Согласно рекомендациям ESCEO терапия качественными лекарственными препаратами ГС и/или ХС как средство основного фоновое фармакологического воздействия наиболее полно отвечает целям лечения ОА (табл. 3).

Лечение ГС и ХС необходимо начинать в раннем периоде заболевания и продолжать на разных этапах терапии в сочетании с приемом парацетамола «по требованию» для купирования БС [54].

Поучительно, что дискуссия профессионалов здравоохранения мало влияет на предпочтения потребителей, страдающих ОА: препараты, содержащие ХС, входят в первую десятку рейтинга наиболее популярных БАД, а доходы от их продажи в США в 2007–2008 гг. составили 831 млн дол. США [49].

В фокусе стратегии и тактики лечения ОА существует еще одна проблема, связанная не столько с эффективностью, сколько с безопасностью терапии больных.

Стереотипная реакция гиалинового хряща на биомеханический стресс и гипоксию служит аргументом против рассмотрения ОА как болезни, локализованной только в поврежденном суставе. При любой из форм ОА в развитии дегенерации хряща участвуют механизмы системного воспаления и ишемии. Влияние этих важнейших предикторов старения одновременно с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на прогрессирование ОА подтверждает высокий уровень коморбидной отягощенности – более 60% лиц с ОА имеют два коморбидных заболевания и более [55]. Клинически значимые ССЗ обнаруживают не менее чем у 80% пациентов с ОА [56]. С другой стороны, ОА

Таблица 3. Современная стратегия терапии ОА [3]

Обезболивание
Коррекция функциональной недостаточности суставов
Замедление прогрессирования заболевания
Улучшение качества жизни

Таблица 4. Стратификация риска нежелательных эффектов лечения ОА в зависимости от коморбидной отягощенности пациента [62]

Коморбидности нет – сопутствующие заболевания отсутствуют

Умеренный риск, связанный с коморбидностью:

- сахарный диабет
- преклонный возраст
- артериальная гипертензия
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта
- депрессия
- ожирение

Высокий риск, связанный с коморбидностью:

- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе
- инфаркт миокарда в анамнезе
- хроническая почечная недостаточность

также существенно ухудшает течение и прогноз ССЗ, в частности, ишемической болезни сердца – ИБС (рис. 8).

Установлено, что ОА и хроническая боль в спине значительно увеличивают количество новых случаев [57], частоту фатальных обострений [58] и летальность [59] при ИБС. Прежде всего потому что хроническая боль (более 12 нед) любой локализации увеличивает летальность от всех причин вне зависимости от возраста больных [60]. Риск летального исхода у пациентов с хронической болью достоверно выше, чем в общей популяции: соответственно 1,95 (99% ДИ 1,26–3,03) и 1,68 (99% ДИ 1,20–2,35) [61].

Однако при скелетно-мышечной боли ухудшение течения ССЗ обусловлено по меньшей мере еще двумя факторами: во-первых, ограничением физической активности и нарушением социальной адаптации больных; во-вторых, ятрогенным воздействием препаратов для терапии ОА, прежде всего НПВП. Современные клинические рекомендации OARSI регламентируют применение фармакологических/нефармакологических методов лечения ОА и обезболивающих препаратов в зависимости от выраженности болевого синдрома, полифокальности поражения и фенотипа течения ОА [62], основным критерием которого является коморбидность (табл. 4).

Поскольку коморбидная отягощенность сопряжена с разным риском осложнений, при выборе режима лечения больного необходимо отнести в группу с 1 из 4 фенотипов ОА:

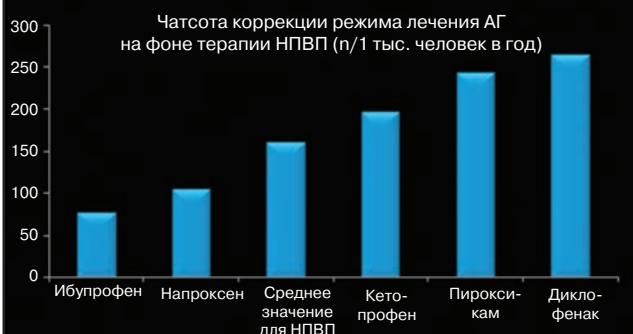
- ОА коленного сустава без коморбидности.
- ОА коленного сустава с коморбидностью.
- Множественное поражение суставов без коморбидности.
- Множественное поражение суставов с коморбидностью [62].

У пациентов с ОА и высокой коморбидной отягощенностью не рекомендовано системное применение НПВП-неселективных блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ), которое априори не может быть безопасным у значительной части больных. Высокий риск НПВП-гастропатии при использовании неселективных блокаторов ЦОГ присутствует почти у 80% лиц с ОА [63]. К сожалению, назначение селективных блокаторов ЦОГ-2 из ряда коксибов, увеличивая безопасность лечения в отношении гастро- и нефротоксичности, значительно ухудшает течение и исходы ИБС и артериальной гипертензии – АГ (рис. 9) [63, 64].

Обобщенный относительный риск ССЗ на фоне длительного лечения наиболее эффективными препаратами этого класса, например, эторикоксибом, почти в 2 раза выше, чем у пациентов, не принимающих НПВП [65].

Рис. 9. Длительная терапия НПВП ухудшает течение и исходы АГ [63, 64].

- НПВП вызывает задержку воды и поваренной соли в организме
- НПВП повышает синтез ренального эндотелина-1 и периферическую сосудистую резистентность
- НПВП снижает эффективность диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов



Кроме того, общим для всех пациентов предостережением против необоснованного применения НПВП является то, что длительное использование любых НПВП усиливает дегенерацию гиалинового хряща, прогрессирование ОА, стимулирует остеопению и увеличивает риск патологических переломов (рис. 10) [66, 67].

К сожалению, вследствие высокой эффективности и скорости обезболивания, а также сложившихся стереотипов пациенты с обострением ОА часто лечатся почти исключительно НПВП в режиме «по требованию» с применением самых небезопасных – с точки зрения побочных эффектов – препаратов. Однако, согласно клиническим рекомендациям, единственной альтернативой парацетамолу для быстрого купирования скелетно-мышечной боли у пациентов с ИБС и АГ является ибупрофен, применение которого практически безопасно для желудка и сопряжено с минимальным риском декомпенсации ССЗ [64]. Другой – физиологичной – альтернативой НПВП при ОА является фоновое применение препаратов, содержащих ХС, ГС, и их комбинаций с ибупрофеном при обострении ОА.

До настоящего времени ОА воспринимается многими врачами как результат повреждения или «износа» сустава в старости – как болезнь, повлиять на которую невозможно и которая неизбежно приведет к эндопротезированию. Действительно, ОА может стать причиной инвалидизации и привести к необходимости трансплантации сустава в любом возрасте, однако рефрактерность к нехирургическому лечению – удел пациентов на продвинутой стадии болезни, упустивших возможности для успешного консервативного (фармакологического с SYSADOA и нефармакологического) лечения на ранних стадиях ОА.

Литература/References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. www.thelancet.com Published online June 8, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62254-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62254-6).
2. World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on aging. Centre for Disease Control. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
3. Ревматология национальное руководство. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Rheumatologia natsional'noe rukovodstvo. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
4. Manton KG et al. Chronic disability trends in elderly United States populations 1982–1994. Proceedings of the National Academy of Sciences 1997; 94: 2593–8.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. akad. RAMN E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*

Рис. 10. Длительное лечение НПВП усиливает дегенерацию гиалинового хряща, прогрессирование ОА и увеличивает частоту патологических переломов [66].

- ↓ НПВП
- ↓ синтез протеогликанов хондроцитами
- ↓ ПГЕ₂-зависимое созревание остеобластов
- ↓ остеопротогенина
- ↑ RANK-зависимое созревание остеокластов
- ↑ скорость резорбции субхондральной кости
- ↓ микроархитектоники субхондральной кости
- ↑ риска переломов

Регулярный прием НПВП, n=501 тыс.		Группа контроля, n=215 тыс.	
Локализация переломов	Количество переломов	Количество переломов	ОР (95% ДИ)
Позвоночные	808	192	2,9 (2,5–3,4)
Все внепозвоночные переломы	10 505	5793	1,5 (1,4–1,5)
Предплечье	2516	1556	1,3 (1,2–1,4)
Бедро	973	686	1,1 (0,98–1,2)

6. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище. М.: Триада-X, 2006; с. 151. / *Gichev Yu.Yu., Gichev Yu.P. Rukovodstvo po mikronutrientologii. Rol' i znachenie biologicheski aktivnykh dobavok k pishche. M.: Triada-X, 2006; s. 151. [in Russian]*
7. Glucosamine, ATC code M01AX05. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
8. Holmes MW et al. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J* 1988; 250: 435–41.
9. Prinz RD et al. Biphasic Role of Chondroitin Sulfate in Cardiac Differentiation of Embryonic Stem Cells through Inhibition of Wnt/b-Catenin Signaling. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92381.
10. Duman-Scheel M et al. Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing Cyclin D and Cyclin E. *Nature* 2002; 417: 299–304.
11. Pulsatelli L et al. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4 (1): 23–43.
12. Henrotin Y. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2 (6): 335–48.
13. Sofat N et al. Future directions for the management of pain in osteoarthritis. *Int J Rheumatol* 2014; 9 (2): 197–276.
14. Soni A. Osteoarthritis – aetiology, assessment and management of a heterogeneous condition. 2014; 7 (2): 167–80.
15. Ronca F et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 14–21.
16. Calamia V et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R202.
17. Du Souich P, Verges J. Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70 (1): 5–9.
18. Towheed TE et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002946.
19. Towheed TE. Glucosamine Therapy for Osteoarthritis: An Update. *J Rheumatol* 2007; 34: 1787–90.
20. Herrero-Beaumont G et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (2): 555–67.
21. Reginster JY et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 251–6.
22. Bruyere O et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
23. Poolsup N et al. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1080–7.
24. Anderson JW et al. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol* 2005; 43 (2): 187–201.

25. Sivojelezova A et al. Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16 (3): 345–8.
26. Volpi N. Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis? *Curr Med Chem* 2005; 4: 221–34.
27. Schneider H et al. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with StructumR. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 183–9.
28. Michel BA et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 779–86.
29. Wildi LM et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 982–9.
30. Hochberg MC et al. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (11): 3029–35.
31. Hochberg M. Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
32. Lee YH et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30 (3): 357–63.
33. Lippiello L et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis. *Arthr Rheum* 1999; Suppl. 42: 256.
34. McAlindon TE et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
35. Wandel S et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: bmj.c4675.
36. Беневоленская Л.И. и др. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *РМЖ*. 2005; 13 (8): 525–8. / Benevolenskaia L.I. i dr. Effektivnost' preparata Terafleks u bol'nykh s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov (otkrytoe randomizirovannoe issledovanie). *RMZh*. 2005; 13 (8): 525–8. [in Russian]
37. Лиля А.М. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *РМЖ*. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M. i dr. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). *RMZh*. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]
38. Алексеева Л.И. и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом Терафлекс. *Научно-практ. ревматология*. 2008; 3: 68–72. / Alekseeva L.I. i dr. Svravnenie postoiannogo i intermitiruiushchego lecheniia bol'nykh osteoartrozom kolennykh sustavov kombinirovannym preparatom Terafleks. *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2008; 3: 68–72. [in Russian]
39. Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 795–808.
40. GAIT. *Arthritis Rheumatis* 2008; 58 (10): 3183–91.
41. Hochberg MC et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2015; 0: 1–8.
42. Fransen M et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. <http://ard.bmj.com/on March 6, 2015>
43. Martel-Pelletier J et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 547–56.
44. Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
45. Zhang WL et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (9): 981–1000.
46. Zhang WL. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
47. Hochberg MC et al. As with glucosamine, do not recommend the use of chondroitin sulfate in OA patients. Current ACR treatment guidelines recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465–74.
48. Кригштейн О.С., Голубев Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. *Клин. фармакология и фармакоэкономика*. 2008; 1: 55–88. / Krigshstein O.S., Golubev G.Sh. Otsenka dokazatel'stv effektivnosti sredstv, pretendiushchikh nazyvat'sia «strukturno-modifitsiruiymi preparatami», 2004–2007 gg. *Klin. farmakologiya i farmakoeconomika*. 2008; 1: 55–88. [in Russian]
49. Obermeyer W. Economically Motivated Adulteration in the Dietary Supplement Market Place. *Consumer Lab.com*.
50. Zhang WL et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 137–62.
51. Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46–54.
52. McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22 (3): 363–8.
53. Reginster JY et al. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (Issue 5).
54. Nelson AE et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 701–12.
55. Suri P et al. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR* 2012; 4 (5 Suppl.): S10–9.
56. Rosemann T et al. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orth Surg Res* 2007; 2: 12.
57. Zhu K et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine* 2007; 32: 2012–8.
58. Hawker GA. All-Cause Mortality and Serious Cardiovascular Events in People with Hip and Knee Osteoarthritis: A Population Based Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9 (3): e91286.
59. Penttinen J. Risk of myocardial infarction among subjects visiting a doctor because of back disorder. A case-control study in Finnish farmers. *Spine* 1995; 20: 2774–6.
60. Torrance N et al. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 2010; 14 (4): 380–6.
61. Andersson HJ. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil* 2009; 31 (24): 1980–7.
62. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014; 22: 363–88.
63. Grossman E, Messeri FH. Drug-induced Hypertension: An Unappreciated Cause of Hypertension. *Am J Med* 2012; 125: 14–22.
64. Fournier JP et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1533–40.
65. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011. <http://journals.plos.org>
66. Van Staa TP et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures. *Bone* 2000; 27: 563–8.
67. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ*. 2008; 16 (7): 478–80. / Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. *RMZh*. 2008; 16 (7): 478–80. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вовк Елена Ивановна – доц. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: shurick046@yandex.ru

Возрастные аспекты дорсопатий

Н.А.Хитров✉

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 11/2

В статье рассмотрены разные варианты дорсопатий в зависимости от возрастного аспекта: дисплазия соединительной ткани, сколиоз, спондилолистез, спондилоартрит, миофасциальный синдром, артроз фасеточных суставов, спондилез, межпозвонковые грыжи, диффузный идиопатический гиперостоз скелета, остеопороз, метастатические поражения.

Лечение дорсопатий Амелотексом и Комплигамом В привело к уменьшению боли в спине, увеличению подвижности в позвоночнике при хорошей переносимости препаратов.

Ключевые слова: дорсопатия, боль в спине, возрастные аспекты, Амелотекс, Комплигам В.

✉ Khithome@com2com.ru

Для цитирования: Хитров Н.А. Возрастные аспекты дорсопатий. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 97–102.

Age aspects of dorsopathies

N.A.Khitrov✉

Central Clinic Hospital and polyclinic of Administration of the President of Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 11/2

This paper considers different variants of dorsopathies in age aspect: connective tissue dysplasia, scoliosis, spondylolisthesis, spondyloarthritis, myofascial pain syndrome, osteoarthritis of the facet joints, spondylosis, vertebral disc herniation, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, osteoporosis, metastasis. The treatment of dorsopathies with Amelotex and Kompligam B reduced pain, increased the mobility of the spine, had good tolerability.

Keywords: dorsopathy, back pain, age aspects, Amelotex, Kompligam B.

✉ Khithome@com2com.ru

For citation: Khitrov N.A. Age aspects of dorsopathies. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 97–102.

Под термином «дорсопатия» подразумеваются болевые синдромы и неврологические расстройства в области спины невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными и/или воспалительными заболеваниями позвоночника и прилегающих к нему мышц. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра дегенеративные заболевания позвоночника включены в класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00-M99), при этом выделены дорсопатии (M40-M54). Скелетно-мышечная дорсопатия (или боль в спине – БС) – один из самых актуальных и многочисленных вопросов современной медицины, интересующий неврологов, ревматологов, ортопедов, хирургов, реабилитологов и врачей общей практики.

Актуальность дорсопатии состоит в морфологической многоликости форм, включенных в это собирательное понятие, а также высокой встречаемости у людей. Многоликость проблем этиопатогенеза, разных форм дорсопатии, наличие сопутствующих заболеваний несколько не исключают, а наоборот предполагают поиск универсального лечения БС.

Дорсопатия является наиболее распространенным синдромом среди заболеваний костно-мышечной системы во всем мире. Это одна из основных причин инвалидности, значительно снижает качество жизни и работоспособности и остается ведущей причиной обращения за медицинской помощью в любом возрасте, в том числе и пожилых пациентов [1, 2]. В течение жизни хотя бы один эпизод БС переносят 70–80% населения. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БС достигает 40–80%. В течение жизни частота дорсопатии может быть на уровне 80%, а годовой показатель колеблется от 25 до 60% в разных этнических группах [3–5]. Дорсопатии отмечаются у разных возрастных групп населения – как у молодых, так и пожилых больных [6].

Особенность диагностики состоит в том, что параклинические и лабораторные данные не всегда помогают в постановке диагноза. Часто рентгенологические заключения, данные компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии отражают лишь возрастные особенности позвоночного столба, а постановка диагноза остается прерогативой лечащего врача-клинициста. Для установления причины и формы дорсопатии или БС скелетно-мышечного поражения полезно рассмотреть данные страда-

ющих с учетом возрастного аспекта – возникновения дорсопатий в зависимости от возраста пациента.

В детском возрасте, по бытующему мнению, дорсопатии встречаются не часто, но тем не менее они есть и характеризуются болями, усталостью в спине, нарушением конфигурации и функции позвоночного столба.

Во многом это связано с врожденной патологией – синдромом недифференцированной **дисплазии соединительной ткани** (ДСТ), частным проявлением которой становится гипермобильность суставов. Мезенхимальные дисплазии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся врожденным дефектом соединительной ткани. Поскольку при ДСТ имеется патология разных компонентов соединительной ткани, проявления ДСТ различны и включают в себя аномалии скелета, кожи и подкожной клетчатки, нарушение структуры соединительнотканного компонента стенок сосудов разного калибра, изменения со стороны многих внутренних органов и систем. ДСТ – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде разных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [7].

Часто ДСТ характеризуется **синдромом гипермобильности суставов** («пластичностью», как любят называть сами пациенты) – что является эстетическим благом и артрологическим злом. Для диагностики гипермобильности используются тесты Бейтона, которые заключаются в переразгибании в V пястно-фаланговом суставе кисти на 90°; приведении большого пальца кисти к предплечью, переразгибании в локтевом суставе более 10°; переразгибании в коленных суставах; касании пола ладонями при наклоне с выпрямленными коленями [8, 9].

Синдром гипермобильности суставов ведет к хрусту, синовитам, периартритам, подвывихам, нарушениям осанки, плоскостопию, раннему или посттравматическому артрозу, межпозвонковому остеохондрозу и сочетается с пролапсом митрального клапана, дистонией и опущением внутренних органов, патологией внутренних органов и систем организма.

К частному проявлению ДСТ можно отнести подростковую **болезнь Шейермана–Мау** – прогрессирующую кифотическую деформацию грудного отдела позвоночника, возникающую в период быстрого роста ребенка. Патология встречается у 1% подростков независимо от пола и характеризуется нарушением осанки, тяжестью, «усталостью» в спине, невыраженными болями. Помимо ДСТ среди причин развития болезни Шейермана–Мау выделяют наследственную предрасположенность, неравномерное окостенение центров окостенения позвонков, osteochondritis dissecans – расщепляющий остеохондрит, сопровождающийся некрозом костей.

Кифосколиозы (КС) – болезнь позвоночника с ротационным компонентом позвонков и, следовательно, формированием «реберного горба», боковым отклонением оси позвоночного столба во фронтальной плоскости – сколиоз, в сагиттальной плоскости – кифоз. КС может развиваться с самого раннего детства, как правило, становится заметным в 8–12 лет. Ранее заболевание объясняли неправильной укладкой младенца в руках матери, неправильной посадкой ученика в школе за партой; однако в целом ДСТ – это наиболее существенный механизм развития данной патологии. При разных вариантах КС помимо нарушения осанки встречаются «усталость спины», боли, пальпаторно выявляемое напряжение паравертебральных мышц и др.

Спондилолистез – переднее, заднее или боковое соскальзывание или смещение позвонка относительно нижележащего – также можно объяснить элементами ДСТ. Первое описание спондилолистеза приписано Herbiniaux, бельгийскому акушеру, который отметил костную выпуклость, препятствовавшую родоразрешению. Термин «спондилолистез» был введен H.Kilian в 1854 г. от spondylos (греч. «позвонок») и olysthes (греч. «соскальзывание»). Спондилолистез часто формируется на уровне поясничных позвонков, что обусловлено большей статической нагрузкой на них, слабым связочным аппаратом, большой высотой диска, сагиттальной ориентацией суставных поверхностей дугоотростчатых суставов. Спондилолистез может сочетаться с проявлениями сегментарной нестабильности позвоночника и характеризоваться локальным болевым синдромом.

Спондилолистез может протекать бессимптомно, но чаще становится причиной возникновения болей, компрессии спинного мозга, тяжелых неврологических нарушений. Появление неврологических расстройств связано с сужением и деформацией смещаемыми позвонками центрального и корешкового каналов, межпозвоночных отверстий. Возможно развитие симптоматики, сходной с нейрогенной хромотой, компрессией корешков и спинномозговых нервов, чаще на уровне LIV–LV.

Пример ДСТ – **грыжа Шморля** (хрящевой узелок Шморля) – описан немецким ученым и медиком Христианом Шморлем в 1927 г. Грыжа Шморля заключается в продавливании (проваливании) хрящевой межпозвоноковой тканью замыкательных пластин в губчатую кость, внутрь тела верхнего или нижнего позвонка. Заболевание носит наследственный характер и возникает в детстве при быстром росте ребенка. Мягкие ткани успевают вытянуться с увеличением роста ребенка, а костные ткани отстают, таким образом, в губчатом теле позвонка образуются слабые места, в которые со временем продавливаются замыкательные пластины позвонков. Учитывая развитие данного заболевания на фоне ДСТ, грыжи Шморля часто носят множественный характер, являются «рентгенологической находкой», но редко приводят к болевому синдрому.

В возрасте 18–40 лет обычно дебютируют **спондилоартриты (СПА)** – большая группа воспалительных ревматических заболеваний, объединенных на основании общих клинических признаков (воспалительная БС, сакро-

илиит, спондилит, моно- или асимметричный олигоартрит; склонность к развитию энтезитов, воспалительные изменения со стороны глаз, кишечника, урогенитального тракта, кожи), а также генетических особенностей (высокая частота наличия антигена гистосовместимости HLA-B27) [10].

Центральную позицию среди СПА занимает идиопатический первичный анкилозирующий спондилит, или **болезнь Бехтерева**, – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, при котором обязательно симметрично поражаются крестцово-подвздошные суставы (сacroiliит) и позвоночник (спондилит), приводящие к их анкилозу – центральная (осевая) форма с вовлечением периферических суставов (периферическая форма). К другим заболеваниям этой группы относят реактивный артрит, псориатический артрит, артриты, связанные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, а также недифференцированный СПА [11, 12].

Для СПА характерны энтезиты – воспаления энтезисов, анатомических мест соединения хрящевой, сухожильной, связочной или фасциальной тканей с костью. Энтезиты клинически характеризуются спонтанной болью или болью, усиливающейся при движении и пальпации, возможной припухлостью данного места. Вероятны рентгенологические находки в виде небольших «рыхлых» остеофитов. При СПА встречаются клинические перекресты («overlap syndrome») и множественные внесуставные проявления: со стороны кожи и ногтей («псориазоподобные», гиперкератоз, узловатая эритема, гангренозная пиодермия); изъязвление слизистой оболочки щек; воспалительные процессы глаз (передний увеит, ирит, иридоциклит, конъюнктивит), кишечника (изъязвление толстой и/или тонкой кишки); воспалительные изменения в мочеполовом тракте (в частности, уретрит и/или простатит); тромбофлебит, аортит и др.

Для СПА характерны семейная агрегация, отрицательные реакции крови на ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, но ассоциация с HLA-B27 – маркером крови на сacroiliит. Рентгенологические изменения в позвоночнике при СПА включают изменения фасеточных суставов, изменения в костных частях прилежащих ребер, окостенение межпозвоночных связок, множественные синдесмофиты (симметричные, соединяющиеся при болезни Бехтерева с формированием «бамбуковой палки»). Выделяют 4 стадии сacroiliита (обычно симметричный при болезни Бехтерева и асимметричный при других СПА): подозрение на сacroiliит; эрозии и склероз; эрозии, склероз и начальный анкилоз; тотальный анкилоз сacroiliальных сочленений.

Клинически СПА характеризуются как общими симптомами (слабость, астения, лихорадка, похудение и др.), так и болями с тугоподвижностью в позвоночнике и периферических суставах. Функциональная недостаточность позвоночника определяется при СПА простыми симптомами, перечисленными ниже.

Симптом Томайера – способность доставать кончиками пальцев кистей пола при несогнутих коленях. В норме пол достается пальцами пациента.

Симптом Шобера – расстояние между точками пересечения оси позвоночника с линией, соединяющей боковые углы ромба Михаэлиса, и точкой на 10 см выше. При максимальном наклоне больного вперед это расстояние увеличивается до 14 см.

Симптом Отта – расстояние в 30 см вниз от остистого отростка VII шейного позвонка (vertebra prominens). При максимальном наклоне вперед данное расстояние увеличивается до 35 см.

Уменьшение в сантиметрах данных объемов движений показывает степень ограничения гибкательной функции позвоночника как при СПА, так и других дорсопатиях.

На тугоподвижность позвоночника при анкилозирующем спондилите указывают и другие симптомы. Симптом

«подбородок–грудина» – неспособность прижать подбородок к груди при замкнутых зубах. Симптом «натянутых вожжей» – уплотнение, уплощение и контурация паравертебральных мышц-разгибателей спины при наклоне вперед. Симптом Форесте – когда затылок больного отстоит от стены при прижатии к ней спиной. На наличие сакроилиита указывают симптомы Купшелевского – появление болей в сакроилиальных суставах при сдавлении гребней подвздошных костей во фронтальной плоскости, сагиттальной плоскости, при надавливании на согнутый в 90° коленный сустав и контралатеральный гребень подвздошной кости.

В целом боли при СПА носят воспалительный характер. Воспалительные боли характеризует: начало до 40 лет, продолжительность более 3 мес, постепенное начало болевых ощущений, утренняя скованность, уменьшение болей после физических упражнений. Боли считаются воспалительными при наличии любых 4 признаков [13].

Механический характер болей подразумевает возникновение и/или усиление их при динамических или статических нагрузках и свойствен для **многофасциального синдрома** (МФС) – варианта соматогенной боли, источником которой становятся скелетные мышцы и прилегающие фасции, в частности, в области позвоночника. МФС может встречаться в любом возрасте самостоятельно как вариант дорсопатии, так и при наличии другой патологии в позвоночнике [14].

В диагностике МФС выделяют большие критерии: жалобы на региональную боль, пальпация тугого «тяжа» в мышце, характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств (парестезий), ограничение объема движений. К малым критериям относят: воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при пальпации триггерных точек (ТрТ), локальное сокращение при пальпации ТрТ или инъекции в ТрТ, а также уменьшение боли при растяжении мышцы, лечебной блокаде, уколе «сухой» иглой [15].

В понятие МФС при дорсопатиях можно включить патологию энтезисов, которая нередко отмечается в местах прикрепления: шейных мышц к затылочному гребню, надостной мышцы к ости лопатки, ромбовидных мышц к внутреннему углу лопатки и др. В.О.Маркс (1978 г.) отмечал болевые точки в местах прикрепления к костям *m. sacrospinales*, *m. gluteus maximus*, переходе длинной мышцы спины в сухожилие, в области перехода *m. tensor fasciae latae* в ягодичную фасцию, местах повреждения над- и межостных связок [16]. МФС характеризуется локальным болевым синдромом скелетной мышцы и сопутствующим спазмом, которые взаимно усиливают друг друга.

Остеохондроз позвоночника, как дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба, включают в себя: артроз фасеточных суставов, дегенеративную болезнь межпозвонковых дисков (возникающие межпозвонковые грыжи) с реактивными изменениями тел позвонков (спондилез).

Артроз фасеточных суставов. Наиболее часто у пожилых людей поражаются дугоотростчатые (фасеточные; от франц. *facette* – фасет, малая поверхность) суставы, которые выполняют все функции суставов, но в большей степени обеспечивают участие в движении позвонков, а из-за анатомических особенностей частично ограничивают их в смещении, обеспечивая стабильность [17, 18]. Данные суставы являются синовиальными и покрыты гиалиновым хрящом, меняют угол наклона от шейного отдела к поясничному. Капсула этих суставов богата снабжена нервами. В пожилом возрасте патологические и возрастные изменения в них формируют артропатический синдром – одну из частых причин БС [19].

Симптомы, имеющие источником измененные артрозом фасеточные суставы, были исчерпывающе охаракте-

ризованы M.Lange еще в 1936 г. в монографии «Die Wirbelgelenke» («Межпозвонковые суставы») [20]. Термин «фасеточный синдром» был предложен V.Mooney и J.Robertson в 1976 г., после чего стал широко применяться в международной практике [21]. Боль при фасеточном синдроме локализуется паравертебрально, не иррадирует по корешковому синдрому, провоцируется разгибательно-вращательными движениями и пальпацией в паравертебральных зонах.

Спондилез – хроническое заболевание позвоночника, сопровождающееся деформацией позвонков за счет разрастания костной ткани на их поверхности в виде выступов и шипов, а также дегенерацией с возможным последующим сужением позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, оказывая давление на нервные корешки. Находясь преимущественно под передней продольной связкой позвоночника, остеофиты раздражают ее, что характеризуется болевым синдромом. Появление этих выростов становится защитной пролиферативной реакцией организма на дегенерацию межпозвонковых дисков. Разрастание остеофитов по краям позвонков вызывает как болевое, так и механическое ограничение подвижности позвоночника.

Спондилез фиксирует участок, подвергающийся механической и статической перегрузке, вызывая раздражение нервных окончаний продольных связок. Пациенты испытывают тупую, ноющую локальную боль, тяжесть в позвоночнике. Спондилез сопровождается напряжением мышц вокруг двигательного сегмента, и тогда эти два фиксирующих механизма не только усугубляют боль, но и ухудшают амортизационную функцию позвоночника, выпрямляя его физиологические изгибы. Спондилезом, как правило, болевают люди среднего и пожилого возраста.

Межпозвонковые грыжи отмечаются у людей немолодого возраста и обозначаются проявлением дегенеративной болезни межпозвонковых дисков, состоящих из фиброзного кольца и пульпозного ядра, что характеризуется истончением, разрыхлением структур диска со снижением его прочности [22, 23]. Принято различать грыжу диска по следующим стадиям. Протрузия – выпячивание всего фиброзного кольца или его части с сохранением его целостности, когда ядро диска находится по центру. Проплап характеризуется тем, что вещество ядра смещено от центра кзади и проникает в трещины фиброзного кольца. Экструзия – когда вещество ядра проникает через фиброзное кольцо, но удерживается задней продольной связкой. Секвестр (свободный фрагмент) – когда поврежденный диск проникает через заднюю продольную связку в позвоночный канал.

Наиболее часто встречаются парамедиальные грыжи, формирующиеся в местах, где продольные связки слабые, но наибольшую опасность представляют фораминальные грыжи со сдавлением нервного корешка. В целом появление межпозвонковых грыж – стигма дегенеративного заболевания межпозвонковых дисков.

Клиника грыжи диска включает в себя: БС и, возможно, боль в ноге; усиление боли при кашле, чиханье, смехе; анталгический сколиоз; усиление боли при вертикальном положении, подъеме выпрямленной ноги. Болевой синдром может протекать длительно. Ремиссии болевого синдрома при межпозвонковой грыже могут возникнуть при фиброзном анкилозе (самопроизвольной иммобилизации позвоночного сегмента), уменьшении реактивного отека сдавливаемого корешка, адаптации корешка к новой анатомической ситуации, гибели нервного корешка, уменьшении отека и набухания диска, высыхании пролапса диска [24].

По данным магнитно-резонансной томографии поясничного отдела позвоночника асимптоматические грыжи межпозвонковых дисков обнаруживаются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у пациентов старше 60 лет –

в 100% [25, 26]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые часто врачами диагностируются в виде «остеохондроза», могут считаться лишь предпосылкой для возникновения БС, но не ее непосредственной причиной.

Идиопатический анкилозирующий гиперостоз скелета (старческий лигаментоз, гиперостоз позвоночника) – заболевание лиц пожилого возраста, характеризующееся ограничением подвижности за счет окостенения в местах прикрепления к костям сухожильно-связочного аппарата (окостенение сухожилий и связок). При этом не наблюдаются поражения со стороны внутренних органов, суставов и хрящей. Окостенение чаще встречается в передней продольной связке, обычно в шейном и грудном отделах позвоночника.

Заболевание впервые описано в 1950 г. французским неврологом J. Forestier и носит имя автора – болезнь Форестье. В англоязычной литературе оно называется «diffuse idiopathic skeletal hyperostosis». Причины болезни Форестье до конца не выяснены. Есть предположения, что заболевание может быть связано со старением соединительных тканей.

Клиническая картина характеризуется скованностью и затрудненностью движений при поворотах тела и наклонах. Возможны слабые боли в позвоночнике. Симптомы наиболее отчетливо наблюдаются после сна, длительного нахождения в одной позе, физической нагрузки, к концу дня. Симптомы могут носить как периодический, так и постоянный характер. Степень выраженности симптомов может быть разной.

Диагноз ставится на основании опроса пациента, осмотра и рентгеновских снимков. На рентгенограмме за признаки болезни Форестье могут быть ошибочно отмечены разрастания синдесмофитов и продольных связок по типу «бамбуковой палки», характерные при болезни Бехтерева. Во избежание данной ошибки рентгеновские снимки делаются не только в прямой проекции, но и боковой. Боковая проекция отчетливо отображает характерные признаки болезни Форестье – грубое окостенение преимущественно передней продольной связки.

Изменение осанки, «усталость спины», характерное для лиц пожилого возраста, как правило, позволяет заподозрить остеопороз (ОП). ОП – системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, повышением хрупкости кости и, следовательно, риска переломов, особенно позвоночника, дистальной части лучевой кости, шейки бедра. ОП характеризуется как «безмолвная эпидемия». Тем не менее для ОП свойственны слабые, «тянущие» боли в позвонках и периферических костях. При ОП отмечаются снижение роста тела, изменение осанки (сутулость, «вдовий горб»), «усталость спины», желание «отдыха» для спины. Частые компрессионные переломы позвонков при ОП возникают от незначительных движений, мало болезненны, порой проходят незамеченными и тогда являются рентгенологической находкой. Переломы позвонков нередко носят множественный характер с формированием «рыбьих позвонков».

При дифференциальной диагностике дорсопатий в любом возрасте необходимо помнить о специфических заболеваниях позвоночника: септические процессы, туберкулез, опухоли и др.

Метастатическое поражение структур позвоночника встречается чаще, чем первичные опухоли. Метастазы в позвоночник обнаруживаются у 70% пациентов с первичными опухолями. Среди опухолей, которые наиболее часто метастазируют в структуры позвоночника, – опухоли молочных желез, легких, предстательной железы, почек, лимфома, меланома и опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). БС, которая будит пациента ночью, может также указывать на опухоль [27].

Помогают диагностике опухолевого процесса в позвоночнике «знаки угрозы», так называемые «красные флажки». Клиническими признаками опухолевого процесса становятся: начало боли в возрасте старше 55 лет, нарастающий некупируемый нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) болевой синдром, онкологические заболевания в анамнезе, стойкая лихорадка, снижение массы тела, общая слабость, возникновение болей, не связанных с травмой [28].

Механические, дистрофические, метаболические отклонения в структуре и функции костно-мышечного аппарата позвоночного столба приводят к развитию болевого синдрома. При этом острая боль, длящаяся до 3 мес, физиологична, определяется временем, необходимым для восстановления повреждения ткани. Острая боль сигнализирует о процессах разрушения и репарации ткани. Хроническая боль, длящаяся более 3 мес, – это боль, продолжающаяся дольше сверхнормального периода заживления ткани. В сочетании с вегетативными, психологическими и эмоциональными факторами она теряет приспособительное значение и снижает качество жизни. Хроническая боль – боль, которая «оторвалась от основного заболевания и приобрела надорванный характер», это «болезнь сама по себе». Хроническая боль – самостоятельный фактор инвалидизации, снижения двигательной и социальной активности, качества и продолжительности жизни. Хроническая боль сопровождается нарушением сна, тревогой, депрессией, обострением сопутствующих болезней, ухудшением качества жизни.

Способствуют хронизации боли психосоциальные факторы, такие как эмоциональный стресс в дебюте заболевания; убежденность, что боль связана с условиями повседневного труда; избегательное поведение и редукция активной позиции в преодолении конфликтных ситуаций (вторичная выгода от болезни); ожидание, что БС – проявление «опасного» заболевания и может стать причиной инвалидизации; тенденция к депрессии и социальной зависимости [29]. Причинами хронизации БС становятся активация «спящих» рецепторов, расширение болевой зоны, «болевая память», феномен «взвинчивания», дисфункциональная боль, феномен «экспорта» боли. Нелеченая острая боль часто переходит в хроническую.

Многоликость проблем этиопатогенеза разных форм дорсопатий, наличие сопутствующих заболеваний несколько не исключают, а наоборот предполагают поиск универсальной терапии БС. Эпизоды БС полностью обратимы – следовательно, лечение не должно оставлять побочных эффектов. При подходе к лечению БС автор основывался на нескольких положениях.

1. Боль при дорсопатиях, являющаяся ведущим симптомом, причиняет мучительные страдания, требует скорейшего лечения. Эффективное купирование болевого синдрома – первоочередная задача фармакотерапии дорсопатий, так как боль – это одно из наиболее тягостных ощущений, определяющих тяжесть страданий и изменение качества жизни пациента. Быстрота достижения и стойкость аналгетического эффекта относятся к основным критериям оценки адекватности лечения – по крайней мере с точки зрения больного [30]. Терапию необходимо проводить в ранние сроки, чтобы сопутствующее воспаление, утяжеляющее боль, было быстро купировано и не оказало патологического деструктивного воздействия на скелетно-мышечные ткани.

2. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что назначение НПВП не просто желательно, но определенно показано всем больным, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата. Важнейшим классом лекарств, используемых для патогенетической терапии болевого синдрома (особенно в тех ситуациях, когда развитие боли тесно свя-

зано с процессами тканевого воспаления), являются НПВП. Их отличают хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения [31].

3. НПВП имеют несомненные преимущества по сравнению с другими классами анальгетиков. Касательно опиоидов современные НПВП исключительно редко вызывают серьезные осложнения со стороны центральной нервной системы, к ним не развивается привыкание, а потому они не имеют каких-либо формальных ограничений для выписки и приобретения.

4. Множество соматических заболеваний сопутствует дорсопатиям, что особенно часто встречается у пожилых людей. Терапия не должна иметь побочных действий, чтобы не усугубить клинику коморбидных болезней. Хорошо известно, что основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ)-2 – фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. Осложнения, возникающие при приеме НПВП (прежде всего со стороны ЖКТ), традиционно связываются с подавлением «физиологической» формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ [32, 33].

5. Тем не менее «физиологическая» ЦОГ-1 также принимает участие в процессе развития воспаления, и поэтому подавление ее активности в области повреждения (но не во всем организме!) может рассматриваться как положительный момент. Именно такое свойство имеет мелоксикам, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, практически не влияющий на «физиологическую» ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, но эффективно подавляющий ее в очагах воспаления [34, 35]. Важно то, что помимо основного действия (блокады ЦОГ) мелоксикам имеет ряд иных фармакологических свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при терапии боли и воспаления. Это влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и др.), блокада синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, снижение активности в очагах воспаления агрессивных клеток (макрофагов и нейтрофилов), а также другие противовоспалительные механизмы.

6. Целесообразность назначения мелоксикама при поражении опорно-двигательного аппарата диктуется его положительным действием на метаболизм хряща – основного плацдарма развития патологических процессов при данных заболеваниях [36–38].

7. При лечении желательнее использовать один класс НПВП, даже если он будет употребляться в разных фармацевтических формах: таблетированных, ампулированных, свечах, мазях и т.д. Назначение одному больному разных классов НПВП нежелательно, так как механизм лечебного действия у них в целом одинаков, а их разные побочные действия могут отличаться и суммироваться, приводя к нежелательным негативным явлениям.

Для терапии дорсопатий был выбран Амелотекс (международное непатентованное название – мелоксикам) – НПВП, относящийся к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты, обладающий анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Амелотекс селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почек. Реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по сравнению с обычными НПВП. Амелотекс зарекомендовал себя как препарат с равной

клинической эффективностью и безопасностью в сопоставлении с оригинальным мелоксикамом, особенно при локальном введении их в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме [39].

Амелотекс выпускается в разных фармацевтических формах: в ампулах по 1,5 мл в виде раствора для внутримышечного введения, где 1 ампула содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама; таблетированной форме по 7,5 и 15 мг; свечах по 7,5 и 15 мг мелоксикама, а также в виде 1% геля для наружного применения по 50,0 г в алюминиевых тубах.

Для профилактики хронизации боли, коррекции нарушений метаболического характера и воздействия на проводники боли был выбран поливитаминный препарат с нейротропной направленностью КомплигамВ – комбинированный продукт, содержащий витамины группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин), а также лидокаин. Витамины группы В оказывают благоприятное действие на воспалительные и дегенеративные заболевания двигательного аппарата и нервов. Они применяются для устранения дефицитных состояний, а в больших дозах обладают анальгезирующими свойствами, способствуют усилению кровотока, нормализуют работу нервной системы и процесс кроветворения. Тиамин (витамин В₁) играет ключевую роль в процессах углеводного обмена, имеющих решающее значение в обменных процессах нервной ткани. Пиридоксин (витамин В₆) участвует в метаболизме белков и частично метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов (В₁ и В₆) становится потенцирование действия друг друга, характеризующееся в положительном влиянии на нервную, мышечную и сердечно-сосудистую системы. Цианокобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, сокращает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. Лидокаин зарекомендовал себя как эффективное местноанестезирующее средство.

Проведена оценка клинической эффективности и переносимости препарата Амелотекс и КомплигамВ у 15 пациентов с дорсопатией (5 мужчин, 10 женщин). В данную группу вошли лица с диагнозами «межпозвоночный остеохондроз», «спондилез», «грыжи межпозвоночных дисков», «артроз фасеточных суставов», МФС, «спондилолистез». Средний возраст пациентов составил 52,4±9,7 года. Больным были назначены Амелотекс по 15 мг перорально и КомплигамВ по 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. Также пациентам было рекомендовано использовать гель Амелотекс на болевые участки спины, смазывая их 3–4 раза в день до уменьшения болевого синдрома. На фоне данного лечения другая терапия не проводилась, кроме стандартных рекомендаций по режиму.

В начале и конце 10-дневной терапии проводился общеклинический осмотр пациентов, определялись выраженность БС (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ), функциональное состояние позвоночника (тесты Шобера, Томайера, Отта в сантиметрах), оценивались переносимость и эффективность исследуемого препарата.

На фоне проведенного лечения Амелотексом и КомплигамомВ у большинства больных снизилась БС, что выражалось улучшением самочувствия, повышением настроения, уменьшением раздражительности и нормализацией сна прежде всего за счет снижения ночных болей. До начала лечения БС по оценке пациентов по ВАШ равнялась 69,5±9,3 мм, в конце терапии боль составила 31,7±5,8 мм. При оценке симптома Томайера амплитуда между полом и пальцами наклоненного пациента уменьшилась с 25,7±6,6 см в начале лечения до 11,7±6,3 см в конце терапии. Симптом Шобера увеличился с 12,8±0,9 до

14,6±1,2 см, а симптом Отта – с 32,7±1,2 до 34,56±2,1 см. По окончании лечения при опросе «значительное улучшение» отметили 9 больных, «улучшение» – 5, «отсутствие динамики» – 1 пациент. Отрицательной динамики при терапии не отмечено. При лечении у 1 больной наблюдалось повышение артериального давления, не потребовавшее дополнительной медикаментозной коррекции. Также у 1 пациентки отмечены явления диспепсии, что послужило поводом консультации гастроэнтеролога.

Таким образом, при назначении лицам с дорсопатией 10-дневного курса Амелотекса и КомплигамаВ отмечено их симптом-модифицирующее действие, проявившееся в уменьшении болевого синдрома в спине, увеличении объема движений в позвоночнике, улучшении общего самочувствия. Полученные результаты позволяют констатировать хорошую переносимость данных препаратов и их клиническую эффективность при терапии дорсопатий.

Литература/References

- Maniadas N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 2000; 84: 95–103.
- Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease – a global perspective. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 778–81.
- European Commission Special Eurobarometer. European Commission 2007.
- McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 403–25.
- Louw QA, Morris LD, Grimmer-Somers K. The prevalence of low back pain in Africa: a systematic review. *BMC Musculoskelet. Disord* 2007; 8: 105.
- De Schepper EI, Damen J, Van Meurs JB et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine* 2010; 35: 531–6.
- Тябуг Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. *Соврем. ревматология*. 2009; 2: 19–23. / Tiabut TD, Karatysh OM. Nediifferentirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani. *Sovrem. revmatologiya*. 2009; 2: 19–23. [in Russian]
- Beighton PM, Horan FT. Orthopedic aspects of Ehlers-Danlos syndrome. *J Bone Jt Surg* 1969; 51: 444–53.
- Graham R, Bird H, Child A. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue. Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS. *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–9.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum* 1990; 57: 85–9.
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–8.
- Бочкова А.Г. Анкилозирующий спондилит. *Справ. поликлин. врача*. 2006; 4 (5): 17–22. / Bochkova AG. Ankiloziruiushchii spondilit. *Sprav. polikin. vracha*. 2006; 4 (5): 17–22. [in Russian]
- Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613–4.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. / Kukushkin ML, Khitrov NK. Obshchaia patologiya boli. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
- Симонс Д.Г., Трэвелл Ж.Г., Симонс Л.С. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам. В 2 т. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. / Simons DG, Trevell Zh.G., Simons LS. Miofascial'nye boli i disfunktsii: Rukovodstvo po triggernym tochkam. V 2 t. Per. s angl. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 2005. [in Russian]
- Маркс В.О. Исследование ортопедического больного. 1978. / Marks VO. Issledovanie ortopedicheskogo bol'nogo. 1978. [in Russian]
- Васильева Л.Ф. Мануальная диагностика и терапия (клиническая биомеханика и патобиомеханика). Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2001. / Vasil'eva LF. Manual'naia diagnostika i terapiia (klinicheskaia biomekhanika i patobiomekhanika). Rukovodstvo dlia vrachei. SPb.: Foliant, 2001. [in Russian]
- Panjabi MM, White AA. Physical properties and functional bio-mechanics of the spine. In: Panjabi M and White A, eds. *Clinical biomechanics of the Spine*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1990.
- Цурко В.В. Пожилой возраст и боль в спине. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 45–8. / Tsurko VV. Pozhiloi vozrast i bol' v spine. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 45–8. [in Russian]
- Lange M. Die Wirbelgelenke. Stuttgart, 1936.
- Mooney V, Robertson J. The facet syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 115: 149–56.
- Fardon DF, Milette PC. Nomenclature and classification of lumbar disk pathology: recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine* 2001; 26: 93–113.
- Salminen JJ, Erkintalo MO, Pentti J et al. Recurrent low back pain and early disc degeneration in the young. *Spine* 1999; 24 (13): 1316–21.
- Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. 2-е изд. М.: Медицина, 1984. / Iumashev GS, Furman ME. Osteokhondrozy pozvonochnika. 2-e izd. M.: Meditsina, 1984. [in Russian]
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Podchufarova E.V., Iakhno N.N. Bol' v spine. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
- Waddell G. The Back Pain Revolution. 2nd ed. Elsevier Edinburgh, 2004; p. 221–39.
- Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Лечащий врач*. 2013; 5: 11–3. / Kukushkin ML. Algoritmy diagnostiki i lecheniia boli v spine. *Lechashchii vrach*. 2013; 5: 11–3. [in Russian]
- Эрдес Ш. Принципы диагностики и лечения болей в нижней части спины. *Научно-практ. ревматология*. 2006; 2: 37–44. / Erdes Sh. Printsipy diagnostiki i lecheniia bolei v nizhnei chasti spiny. *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2006; 2: 37–44. [in Russian]
- Воробьева О.В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии болей в спине. *Мед. кафедра*. 2005; 3 (15): 12–5. / Vorob'eva OV. Rol' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v terapii bolei v spine. *Med. kafedra*. 2005; 3 (15): 12–5. [in Russian]
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Рус. мед. журн*. 2006; 14 (25): 1769–77. / Nasonov EL, Karateev AE. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. *Rus. med. zhurn*. 2006; 14 (25): 1769–77. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. *Справ. поликлин. врача*. 2007; 5 (5): 13–7. / Karateev AE, Barskova VG. Kriterii vybora nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata. *Sprav. poliklin. vracha*. 2007; 5 (5): 13–7. [in Russian]
- Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel A. For the Third Canadian Consensus Conference Group. *J Rheumatol* 2005; 33: 140–57.
- Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134–43.
- Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP et al. Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany. *J Clin Rheumatol* 2002; 8 (6): 305–15.
- Valat JB, Accardo S, Reginster JY. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl. 1): 30–4.
- Бадокин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама. *Рус. мед. журн*. 2007; 15 (26): 2037–41. / Badokin VV. Perenosimost' i bezopasnost' meloksikama. *Rus. med. zhurn*. 2007; 15 (26): 2037–41. [in Russian]
- Насонова В.А. Мелоксикам (мовалис) – селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. *Научно-практ. ревматология*. 2000; 4: 16–21. / Nasonova VA. Meloksikam (movalis) – selektivnyi ingibitor TsOG-2 v klinicheskoi praktike. *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2000; 4: 16–21. [in Russian]
- Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза. *Научно-практ. ревматология*. 2001; 1: 67–71. / Tsvetkova ES. Movalis v terapii osteoartroza. *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2001; 1: 67–71. [in Russian]
- Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения мелоксикама в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме. *Лечащий врач*. 2014; 5: 17–20. / Shirokov VA, Potaturko AV, Goncharenko IM. Bezopasnost' i effektivnost' vvedeniia meloksikama v triggernye zony pri nizhnepoyasnichnom bolevom sindrome. *Lechashchii vrach*. 2014; 5: 17–20. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хитров Николай Аркадьевич – д-р мед. наук, ревматолог ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ. E-mail: Khithome@com2com.ru

Кардиоваскулярная безопасность как критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

В.А.Шишков✉

НПО «Клиника неврологии». 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Московская, д. 12;
ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора. 620075, Россия, Екатеринбург, ул. Попова, д. 30

Проблема использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связана с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В обзоре представлены результаты клинико-эпидемиологических исследований эффективности и безопасности напроксена, демонстрирующие наиболее низкий среди всех НПВП риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: болевые синдромы, нестероидные противовоспалительные препараты, кардиоваскулярная безопасность.

✉vashirokov@gmail.com

Для цитирования: Шишков В.А. Кардиоваскулярная безопасность как критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 104–107.

Cardiovascular security as selection criteria for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes

V.A.Shirokov✉

Clinic of neurology. 620014, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Moskovskaia, d. 12;
Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers of Rosпотребнадзор. 620075, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Popova, d. 30

The problem of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with the development of complications of the cardiovascular system and gastrointestinal tract. The review presents the results of clinical and epidemiological studies on the efficacy and safety of naproxen, demonstrating the lowest among all NSAIDs the risk of developing complications of the cardiovascular system.

Key words: pain syndromes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular safety.

✉vashirokov@gmail.com

For citation: Shirokov V.A. Cardiovascular security as selection criteria for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 104–107.

Проблема коморбидности в лечении болевого синдрома

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко назначаемыми и принимаемыми лекарственными средствами для лечения острой и хронической боли. Однако эти препараты при длительном приеме могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно сдерживает их применение. Эта проблема является особенно актуальной в лечении пациентов с сопутствующей патологией и/или при наличии факторов риска ее развития. Вопрос лекарственного взаимодействия у лиц пожилого возраста, которые получают много препаратов одновременно, имеет на сегодняшний день принципиальное значение. Например, по данным популяционных исследований, в США примерно 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и гипотензивные препараты, а в целом НПВП назначают более чем 1/3 больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ) [1]. Особенно актуальным является мнение академика Е.Л.Насонова, что в «настоящее время назрела необходимость изучать заболевания через призму «мультиморбидной болезни», в которую интегрированы все без исключения приобретенные хронические заболевания, накапливаемые пациентами в течение жизни» [2].

Оценка анальгетической эффективности НПВП

Активная рекламная кампания фирмами-производителями зачастую затрудняет выбор того или иного препарата из имеющегося многообразия НПВП. Кроме этого, в реальной клинической практике назначают недостаточные или недопустимо высокие дозы при слишком коротких или чрез-

мерно длительных курсах, не контролируют регулярность приема препаратов. Все это обуславливает неадекватную оценку их клинических достоинств, снижает клиническую эффективность и повышает риски развития нежелательных эффектов [3]. Считается общепризнанным, что анальгетическая и противовоспалительная эффективность селективных НПВП (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) при использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) не отличается, что подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3, 4]. Например, по данным РКИ, через 2 ч после приема цекококсиба в дозе 400 мг и напроксена в дозе 550 мг у 60 больных с острым мигренозным приступом выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась с $6,5 \pm 1,5$ до $2,4 \pm 2,5$ и с $7,3 \pm 1,6$ до $2,63 \pm 2,65$ балла соответственно [5]. Отмечается, что применение более высоких доз может обеспечить более значительный обезболивающий эффект. Обычно для купирования эпизода острой поясничной боли достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако, если боль сохраняется дольше, курс лечения может быть продлен до 4–8 нед и более. При назначении препаратов этой группы существует два подхода. С одной стороны, НПВП назначаются короткими курсами, достаточными для купирования острой или уменьшения обострения хронической боли. С другой – рекомендуется длительное непрерывное применение НПВП, что обеспечивает лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию». Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных остеоартрозом в течение 6 мес получали с-НПВП «по требованию» (только

при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода в месяц), то у принимавших НПВП постоянно – почти в 2 раза реже (0,54; $p < 0,001$) [6].

Появление новой группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) было в большей степени обусловлено снижением осложнений со стороны ЖКТ. Поэтому все появляющиеся на рынке препараты этой группы сравнивались по эффективности и безопасности со «старожилом» НПВП, который надежно закрепился в клинической практике, – напроксеном. При этом полученные результаты не оправдывали ожидания. Оказалось, что эти лекарства могут вызывать разные серьезные нежелательные эффекты со стороны ССС – от дестабилизации артериального давления (АД) до инфаркта миокарда, cerebrovasкулярных ишемических расстройств и внезапной коронарной смерти. Так при анализе результатов первого крупного исследования, посвященного оценке желудочно-кишечной безопасности специфического ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба (50 мг в день) в сравнении с н-НПВП напроксеном (1000 мг в день) у больных ревматоидным артритом (исследование VIGOR), было выявлено, что инфаркт миокарда (ИМ) развивался достоверно чаще у пациентов, принимавших рофекоксиб, – 0,4% случаев по сравнению с 0,1% в группе напроксена [7]. При этом не наблюдалась корреляция между ИМ и АД, сердечно-сосудистой смертностью и cerebrovasкулярными ишемическими расстройствами. Из-за отсутствия в исследовании группы плацебо оставалось неясным, была ли эта проблема результатом повышения сердечно-сосудистого риска рофекоксибом, или проявлением кардиопротекторного (аспириноподобного) эффекта напроксена, или же это просто случайное совпадение [8, 9]. Ответ на данный вопрос был получен на основании проведенных практически одновременно двух плацебо-контролируемых исследований, которые подтвердили почти двукратное превышение тромбозэмболических событий (ИМ, инсульты) у получавших коксиб (1,5 случая на 100 пациенто-лет) по сравнению с группой плацебо (0,78); $p = 0,008$ [10].

Проблема сердечно-сосудистой безопасности НПВП

После получения результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, которое показало повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных

действием препарата, фирма-производитель добровольно отозвала селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб с фармацевтического рынка. С тех пор сердечно-сосудистая безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2 является предметом постоянных дискуссий, вскоре начали высказываться аналогичные опасения относительно безопасности традиционных НПВП.

Было пересмотрено представление о том, что ЦОГ-2 является только «патологическим» ферментом, поскольку доказана роль ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов (ПГ) в заживлении язв, «адаптивной цитопротекции» клеток ЖКТ к повреждающим факторам, в регуляции овуляции, функции почек, синтеза простагландинов клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета [11].

В последние годы этот вопрос вызывает оживленный интерес не только в связи с возникшими сомнениями в кардиопротекторных свойствах ЦОГ-2, но и в свете появления новых сведений о их роли в патогенезе атеросклероза. Кроме того, эти данные важны для оценки истинного риска применения коксибов, для которых наиболее распространенные НПВП старой генерации (диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.) в большинстве клинических исследований служат препаратами сравнения. Современные представления о сердечно-сосудистой безопасности этой группы препаратов базируются в основном на эпидемиологических исследованиях, результаты которых варьируют в зависимости от контингента больных и используемых методов анализа. Так в нескольких работах установлено повышение относительного риска (ОР) развития ИМ при применении диклофенака (от 1,2 до 1,7) [12–14]. Отмечается повышенный риск развития ИМ у больных при лечении ибупрофеном, одновременно принимавших ацетилсалициловую кислоту (АСК), в отличие от лиц, не использовавших данный препарат в кардиопротекторных дозах. Использование ибупрофена в высоких дозах в течение более 60 дней ассоциируется с достоверным повышением риска серьезных коронарных событий на 33% [15]. Напроксен чаще демонстрировал снижение ОР развития ИМ, особенно у больных, не получавших АСК и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [16].

Представляет огромный интерес одно из самых крупных исследований по анализу сердечно-сосудистой безопасности НПВП, включающего

данные 31 крупномасштабного РКИ, в котором сравнивалась эффективность 7 различных НПВП, парацетамола и/или плацебо [17]. Для включения РКИ в сетевой анализ в них должны были участвовать по крайней мере 10 пациентов, которые на фоне приема исследуемых препаратов перенесли ИМ. Первичной конечной точкой анализа была частота фатального и нефатального ИМ. Вторичные конечные точки включали фатальный и нефатальный геморрагический или ишемический инсульт; смерть от любых сердечно-сосудистых заболеваний (ИМ, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, фатальная аритмия, легочная эмболия, инсульт); смерть, наступившую по неустановленной причине. Всего в анализ первичной конечной точки включены 116 429 больных (117 218 пациенто-лет наблюдения). Исходные данные были отображены двумя исследователями независимо друг от друга в соответствии с установленными критериями.

Частота ИМ определялась в 29 РКИ (554 случая). Для трех препаратов (напроксен, диклофенак и эторикоксиб) риск ИМ не превышал таковой при использовании плацебо. Для других НПВП в сравнении с плацебо ОР ИМ был выше запланированной статистической границы 1,3: у ибупрофена – 1,61 (95% доверительный интервал – ДИ 0,50–5,77), целекоксиба – 1,35 (0,71–2,72) и лумиракоксиба – 2,00 (0,71–6,21). Частота инсульта оценена по данным 26 РКИ (377 случаев). Применение любых НПВП сопровождалось увеличением ОР развития инсульта по сравнению с плацебо. При этом наименьший риск отмечался при использовании напроксена – 1,22 (0,91–3,33), существенно отличаясь в лучшую сторону от ибупрофена – 3,36 (1,00–11,60), диклофенака – 2,86 (1,09–8,36), эторикоксиба – 2,67 (0,82–8,72); рис. 1.

Оценка сравнительного риска развития ИМ при использовании различных н-НПВП представлена в метаанализе, основанном на данных 17 РКИ. Суммарно (для всех препаратов) он оказался достаточно низким – ОР 1,19 (1,08–1,31), но был более высок для диклофенака (ОР 1,38; 1,22–1,57). Для ибупрофена он составил 1,07 (1,06–1,17), для напроксена – 0,97 (0,88–1,11); рис. 2 [18].

Таким образом, результаты крупномасштабных РКИ не выявили четкой взаимосвязи между специфичностью ингибирования ЦОГ-2 и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и подтвердили несостоятельность утверждения об обусловленности увеличения частоты сердечно-сосудистых осложнений исполь-

зованием селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Важное клиническое значение на фоне применения НПВП имеет дестабилизация АД у пациентов с АГ [19]. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов в результате подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ППГ₂) и/или усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение величины почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция АД во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие. Оценить реальную частоту данной патологии сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы (как причина назначения НПВП) и АГ очень часто сочетаются, особенно у лиц пожилого возраста.

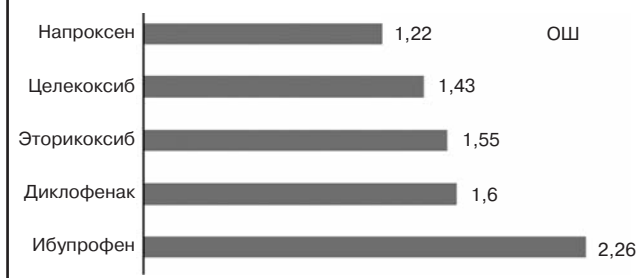
Результаты серии масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в США, четко показывают связь между приемом НПВП и развитием АГ. Так, по данным NHS I, II (Nurses' Health Study), риск этой патологии у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30–60%. Частота развития или дестабилизации АГ, отмеченная в длительных РКИ, колеблется в пределах 5–7%. Как показал метаанализ 51 РКИ (n=130 541), прием с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (отношение шансов – ОШ 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; $p=0,04$). Существенной разницы между с-НПВП и н-НПВП не выявлено: (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,93–1,35; $p=0,23$). При этом наиболее существенное повышение АД зарегистрировано при приеме эторикоксиба [20]. Результаты РКИ показывают, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах, ибупрофен в высокой дозе и с-НПВП способны снижать эффективность β -адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие блокаторов кальциевых каналов.

С момента появления в клинике группы препаратов НПВП проведены многочисленные исследования, но до настоящего времени продолжается дискуссия – обладают ли аналогичным действием другие НПВП? Так в проведенном в Бостоне исследовании проанализирован прием НПВП 4425 пациентами, перенесшими инфаркт, и 17 700 лицами из группы контроля. В целом прием НПВП не снижал риск инфаркта. В то же время прием напроксена его значительно уменьшал: стандартизованное ОШ 0,86 [21]. В аналогичном канадском исследовании, куда вошли 14 163 пациентов с инфарктом и 14 160 лиц из группы контроля, ОШ для напроксена составило 0,71 (Elham Rahme, Монреаль). При этом дается комментарий: «Хотя напроксен и уменьшает риск инфаркта, он уступает аспирину»

(E. James Dalen, главный редактор «Archives of Internal Medicine»). В настоящее время приводятся аргументированные данные о нецелесообразности приема препаратов АСК с профилактической целью, и препараты этой группы должны назначаться после наступления клинического случая [1].

Специалисты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) заявили, что напроксен вызывает наименьший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди всех НПВП. Кроме этого, на основании проведенного метаанализа результатов 754 КИ было показано, что применение напроксена не связано с высокой вероятностью развития инфарктов, инсультов и тромбозов [22]. Эксперт, руководитель отдела анестезиологии, анальгезии и ревматологии

Рис. 1. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + гибель от сердечно-сосудистых осложнений) при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429).

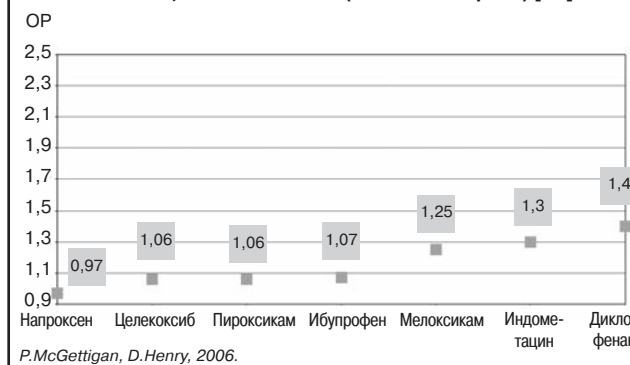


FDA Sharon Hertz констатировал, что «метаанализ подтвердил повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема неселективных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2, однако также это исследование показало, что напроксен не повышает вероятность развития данных болезней» [23]. В связи с этим эксперты FDA рекомендовали отразить на упаковке информацию о безопасности лекарственного средства для пациентов, отнесенным к группе риска по этим заболеваниям.

Выбор НПВП с позиции кардиоваскулярной безопасности

В целом по результатам РКИ, наблюдательных и эпидемиологических исследований по сравнению со всеми другими НПВП напроксен эффективен и удобен в использовании, не уступает по терапевтическому потенциалу другим НПВП, имеет наименьший риск кардиоваскулярных катастроф [24, 25] и по праву считается на сегодняшний день «золотым стандартом» кардиобезопасности. Поэтому при наличии коморбидных заболеваний ССС целесообразно назначение именно напроксена, который представлен в России под товарным знаком Налгезин® (КРКА, д.д. Ново Место) [26]. Качественный состав напроксена натрия (препараты Налгезин® и Налгезин® Форте) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 и 550 мг, точно соответствуют составу оригинального препарата. В исследованиях с участием волонтеров было показано, что напроксен натрия быстрее всасывается, чем напроксен, что приводит к более быстрому наступлению эффекта. Пиковые концентрации в плазме наблюдались примерно через 1 ч после приема препарата и длились в течение 12–15 ч, что обуславливает назначение препарата 2 раза в сутки. За исключением этого различия фармакокинетика натриевой соли и исходной кислоты сопоставима при использовании эквивалентных доз [27]. Общим правилом при приеме всех НПВП и дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов

Рис. 2. Риск развития острого ИМ при приеме различных НПВП (метаанализ). Данные 17 исследований случай–контроль: 86 193 больных с ИМ (527 236 контроль) и 6 когортных: с-НПВП 75 520, н-НПВП 375 619 (594 720 контроль) [18].



ЖКТ является параллельное назначение ингибиторов протонной помпы [1].

В заключение следует отметить, что в клинической практике из-за высокой частоты бессимптомной и недиагностированной патологии ССС для оптимизации терапии имеют важное значение сбор анамнеза и проведение дополнительного обследования ССС. Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у больных, получающих НПВП, являются блокаторы кальциевых каналов (рис. 3).

Литература/References

- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации). Совр. ревматология. 2015; 1: 361. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Rational'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike (klinicheskie rekomendatsii). Sovr. revmatologiya. 2015; 1: 361. [in Russian]
- Насонов Е.Л. Вступительное слово. РМЖ. 2015; 7: 361. / Nasonov E.L. Vstupitel'noe slovo. RMZh. 2015; 7: 361. [in Russian]
- Каратеев А.Е. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. РМЖ. 2015; 7: 392–8. / Karateev A.E. Modifikatsiya traditsionnykh NPVP kak metod povysheniya ikh bezopasnosti i udobstva primeneniya. RMZh. 2015; 7: 392–8. [in Russian]
- Широков В.А. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевого синдрома с позиции кардиоваскулярной безопасности. РМЖ. 2015; 12: 716–9. / Shirokov V.A. Vybore nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii bolevoogo sindroma s pozitsii kardiovaskuliarnoi bezopasnosti. RMZh. 2015; 12: 716–9. [in Russian]
- Loo C, Tan H, Teh H, Raymond A. Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. Singapore Med J 2007; 48 (9): 834–9.
- Strand V, Simon LS, Dougados M et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol 2011; 38 (12): 2625–34. doi:10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.

Рис. 3. Взаимодействие НПВП с другими медикаментами (Е.Л.Насонов, В.А.Насонова, 2001).

Препараты	Влияние НПВП на применяемые препараты	Рекомендации
Диуретики	Задерживают соли и жидкости, гиперкалиемия	Заменять антагонистами кальция
ИАПФ	Усиливают гиперкалиемию	То же
β-Адреноблокаторы	Индукцируют вазоконстрикцию	То же
Гипогликемические	Усиливают гипогликемический эффект	Контроль гликемии
Непрямые антикоагулянты	Усиливают эффект	Контроль протромбинового времени. Не рекомендуется сочетать
Дигоксин	Повышает уровень	Контроль уровня дигоксина, уменьшение дозы
АСК	Усиливает антиагрегантный эффект, повышает риск желудочных кровотечений	Избегать приема АСК
Метотрексат	Увеличивает токсичность	Контроль активности печеночных ферментов
Противосудорожные	Угнетается метаболизм НПВП	Снижение дозы антиконвульсантов

7. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–29.
9. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157–64.
10. Bresalier RS, Sandier RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
11. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. / Karateev A.E., Iakhno N.N., Lazebnik L.B. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii*. M.: IMA-PRESS, 2009. [in Russian]
12. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiol* 2000; 11: 382–7.
13. Garcia Rodriguez L, Varas-Lorenzo C, Maguire A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in general population. *Circulation* 2004; 109: 3000–6.
14. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–11.
15. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–4.
16. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–23.
17. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; Jan 11: 342: c7086. Doi: 10.1136/bmj.c7086.
18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
19. Wong D, Wang M, Cheng Y, Fitzgerald GA. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 204–10.
20. Chan CC, Reid CM, Aw TJ et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27 (12): 2332–41. Doi:10.1097/HJH.0b013e3283310dc9
21. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–4.
22. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet* 2013; 382: 769–79.
23. Sharon Hertz. Сайт FDA.
24. Singh G, Graham D, Wang H et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst.).
25. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559–70. Doi: 10.1002/pds Published online 25 April 2013 in Wiley OnlineLibrary
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Налгезин. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Nalgezin. [in Russian]
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Налгезин форте. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Nalgezin forte. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широков Василий Афонасьевич — д-р мед. наук, проф., рук. НПО «Клиника неврологии», ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр ПОЗРПП. E-mail: vashirokov@gmail.com

Применение диклофенака с витаминами группы В у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов^{✉1}, А.В.Чугунов¹, Х.Я.Умарова²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ВПО Чеченский государственный университет. 364068, Россия, Грозный, ул. А.Шерипова, д. 32

Поясничная боль – одна из наиболее распространенных форм скелетно-мышечных заболеваний, характеризующаяся тенденцией к хронизации и рецидивированию. Лечение противоболевыми и противовоспалительными препаратами, как правило, оказывает значительный положительный эффект, однако ассоциировано с целым рядом соматических осложнений. Одновременное применение витаминов группы В позволяет сократить сроки терапии, повысить ее эффективность, снизить риск развития осложнений. В статье анализируются результаты применения Нейродикловита и Нейромультивита у пациентов с поясничной болью.

Ключевые слова: поясничная боль, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, Нейромультивит, Нейродикловит.

✉pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение витаминов группы В у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2015; 17 (9):108–112.

The use of diclofenac with vitamins of V group in patients with low back pain

P.R.Kamchatnov^{✉1}, A.V.Chugunov¹, Kh.Ya.Umarova²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Chechen State University. 364068, Russian Federation, Grozny, ul. A.Sheripova, d. 32

Lumbar pain is one of the most common forms of musculoskeletal disorders, characterized by a tendency to chronicity and recurrence. Treatment of analgesic and anti-inflammatory drugs, usually has a significant positive effect, however, it is associated with a number of physical complications. The simultaneous use of B vitamins can reduce the terms of therapy, to improve its efficiency, reduce the risk of complications. The article analyzes the results of Neyrodiklovit, Neyromultivit in patients with low back pain.

Key words: low back pain, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, Neyromultivit, Neurodiclovit.

✉pavkam7@gmail.com

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. The use of diclofenac with vitamins of V group in patients with low back pain. Consilium Medicum. 2015; 17 (9):108–112.

Скелетно-мышечные болевые синдромы являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Вследствие ряда особенностей анатомического строения и функционирования скелетно-мышечного аппарата наиболее уязвимым в отношении возникновения болевого синдрома является поясничный отдел позвоночника. Это послужило основанием для выделения термина «поясничная боль» – ПБ (синонимы: боль в спине, боль в нижней части спины, дорсалгия), которым обозначают болевой синдром, локализованный в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными складками.

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, на протяжении одного года ПБ испытывают более 1/2 представителей взрослой популяции. На протяжении последующих 12 мес у 2/3 из них развивается рецидив болевого синдрома, а у 15% боль носит интенсивный характер [1]. Вопреки сложившемуся представлению о том, что ПБ, в особенности острая и сочетающаяся с корешковым синдромом, – удел людей пожилого и старческого возраста, наибольшая ее распространенность регистрируется среди лиц трудоспособного возраста, в социально наиболее активной популяции, что обуславливает высокие материальные потери, связанные с заболеванием [2]. Несмотря на всестороннее изучение проблемы ПБ представителями разных медицинских специальностей (неврологами, ревматологами, реабилитологами др.) и создание клинических рекомендаций по ведению таких больных, число пациентов не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к возрастанию, причем в большей степени заболеванию подвержены лица, проживающие в сельской местности, а также жители стран Юго-Восточной Азии. Сходная ситуация наблюдается и в Российской Федерации. Так, отмечено, что в период с 1991 по 2008 г. число заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани в Москве уве-

личилось на 23,4% и достигло уровня, превышающего 2 тыс. случаев на 100 тыс. взрослого населения.

Как правило, ПБ представляет собой доброкачественное самоограничивающееся состояние (это в меньшей степени относится к тем ситуациям, когда в патологический процесс вовлекается спинальный корешок и развивается радикулярный синдром). Считается, что на фоне проводимой терапии более чем у 1/2 пациентов ПБ регрессирует в срок от нескольких дней до нескольких недель (в большинстве случаев – не более 1,5 мес). Однако, как и большинство других скелетно-мышечных болевых синдромов, ПБ характеризуется повторными обострениями. В зависимости от ряда конкретных особенностей наблюдаемого контингента больных рецидивирующая ПБ продолжительностью не менее 3 сут наблюдается у 20% взрослого населения. Частота обострений ПБ, их длительность и интенсивность могут колебаться в зависимости от характера и выраженности физических нагрузок, возраста наблюдаемого контингента, особенностей питания, трудовой деятельности и целого ряда иных физических, социальных, психологических факторов [3].

Серьезной проблемой является трансформация острой ПБ в хронический болевой синдром. В отличие от острой хроническая ПБ чаще встречается у пожилых людей и достигает максимальной распространенности (до 30%) у лиц старческого возраста [4]. Этот факт представляется значимым, так как хроническая боль является по сути самостоятельным синдромом, который требует длительного медикаментозного и нелекарственного лечения, сопряженного со значительными материальными затратами и повышенным риском развития нежелательных побочных эффектов. Механизмы формирования хронической ПБ сложны, значение имеют как структурные изменения в позвоночнике и прилегающих тканях, так и психологические особенности

индивидуума, в частности, наличие тревожных, депрессивных, ипохондрических нарушений. Предупреждение хронизации болевого синдрома у значительной части пациентов может быть обеспечено ранним устранением боли.

В зависимости от особенностей клинической картины и причин возникновения выделяют локальную ПБ и корешковый синдром. Причинами ПБ в большинстве случаев являются дегенеративно-дистрофические изменения позвонков с развитием артроза мелких (дуготростчатых) суставов, изменения связочного аппарата в полости спинального канала с формированием их гипертрофии и сужения позвоночного канала (стеноз). Измененные ткани оказывают раздражающее воздействие на болевые рецепторы (ноцицепторы). В ответ на возникающую боль наблюдается защитная реакция со стороны мускулатуры в виде спазма, нарушения осанки (сглаженность поясничного лордоза, сколиоз), что в еще большей степени усиливает интенсивность болевых ощущений. Следует отметить, что в реальных условиях далеко не всегда возможно установить единственную причину ПБ, она может быть обусловлена их сочетанием, притом что роль различных факторов может быть неодинаковой. Интенсивность болевого синдрома далеко не всегда соответствует выраженности дегенеративных изменений позвоночника и мягких тканей. Такая боль четко локализована, описывается пациентом конкретными характеристиками, эффективно купируется приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков, т.е. носит ноцицептивный характер. Сам по себе остеохондроз в настоящее время не рассматривается в качестве причины ПБ. Изменения межпозвонковых дисков представляют собой дегенеративные изменения, которые в определенной степени выполняют компенсаторные функции [5].

Иная ситуация складывается при компрессии спинального корешка, которая может быть обусловлена в первую очередь грыжей межпозвонкового диска, относительно реже – гипертрофированной желтой связкой. Сдавление корешка приводит к нарушению целостности его миелиновой оболочки, которая возникает как за счет непосредственно самой компрессии, так и вследствие сдавления мелких сосудов, иннервирующих нервный ствол (*vasa vasorum*). Нарушение проводимости по нерву может проявляться двигательными нарушениями в виде периферического пареза разной степени выраженности, вегетативными расстройствами, а также возникновением нейропатического болевого синдрома. Боль при этом носит интенсивный характер, иррадирует в отдаленные от места повреждения области в зоне иннервации сдавленного корешка, отличается неприятным (жгущим, стреляющим) оттенком [6]. Характерно, что такого рода боль плохо поддается лечению НПВП и анальгетиками и, как правило, требует других подходов к терапии. Зачастую отсутствует соответствие локализации и размеров грыжи межпозвонкового диска и характера болевого синдрома. Даже достаточно крупных размеров грыжи могут не вызывать клинически значимой компрессии невралных структур и выявляются случайно при радиологическом обследовании [7].

Принципы терапии

Современные принципы ведения пациента с ПБ, разработанные на основании результатов исследований, проведенных в соответствии с правилами доказательной медицины, включают максимально раннее устранение острого болевого синдрома или снижение его интенсивности до приемлемой; обязательным является раннее расширение двигательного режима пациента, которое уменьшает риск превращения боли в хроническую [8]. Считается, что поддержание строго постельного режима у большинства пациентов с ПБ нецелесообразно, так как чрезмерная его длительность ассоциирована с риском последующей инвали-

дизации [9]. В полной мере рекомендация расширения двигательного режима в домашних условиях (ходьба, выполнение привычной хозяйственной деятельности, максимально полное самообслуживание и пр.) касается и деятельности профессиональной. Желательно ориентировать пациента на скорейшее выздоровление и продолжение трудовой деятельности. Своевременное начало лечебных и реабилитационных мероприятий достоверно снижает риск формирования хронического болевого синдрома, предупреждает развитие депрессивных и тревожных нарушений. В этой связи трудно переоценить роль разъяснительной терапии, обеспечивающей правильное понимание пациентом своего состояния. Надежным ориентиром в расширении двигательной активности служит снижение интенсивности болевого синдрома, усиление нагрузок не должно существенно усугублять болевых ощущений. Следует учитывать, что применение методов лечебной гимнастики в остром периоде заболевания, в особенности при наличии корешкового синдрома, нецелесообразно.

Для лечения пациентов с ПБ применяется широкий спектр как лекарственной терапии, так и немедикаментозных способов лечения (физио-, мануальная, рефлексотерапия и др.). Для купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее широко применяются анальгетики (ацетаминофен, метамизол), НПВП, миорелаксанты, препараты из некоторых других фармакологических групп. В клинических рекомендациях ряда стран при ПБ слабой интенсивности показано применение НПВП, при умеренно выраженной боли – НПВП в комбинации с неопиоидными анальгетиками и при выраженном болевом синдроме – назначение слабых опиоидных анальгетиков, локальная анестезия и НПВП. В РФ опиоидные анальгетики относительно редко применяются у больных с ПБ, однако более часто используются лекарственные препараты из других фармакологических групп, усиливающие действие противоболевых средств.

Установлено, что противоболевое и противовоспалительное действие НПВП связано в первую очередь с угнетением синтеза простагландинов вследствие торможения циклооксигеназы (ЦОГ) – тканевой или конституциональной – ЦОГ-1 и индуцибельной – ЦОГ-2. Обе изоформы ЦОГ вырабатываются как в периферических тканях, так и в клетках центральной нервной системы. В связи с этим обезболивающее действие некоторых ингибиторов ЦОГ обусловлено воздействием не только на периферические, но и на центральные механизмы возникновения боли.

Положительные эффекты применения НПВП хорошо изучены и не могут вызывать сомнения. Вместе с тем при выборе лечебной тактики необходимо учитывать риск развития побочных эффектов препаратов данной группы [10]. Каждый из них имеет свои особенности риска развития побочных эффектов. Применение неселективных ингибиторов ЦОГ связано с увеличением риска ulcerогенного эффекта, тогда как назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировано с повышенным тромбообразованием. В связи с этим их применение не рекомендовано пациентам, в недавнем прошлом перенесшим тромбоциклическое событие, в частности острый коронарный синдром, инфаркт миокарда [11]. Также имеется риск поражения почек и печени. Вероятность возникновения побочных эффектов повышается при более длительном приеме этих средств. Серьезной проблемой является проведение обезболивающей терапии у пожилых больных, которые в силу наличия сопутствующих заболеваний нуждаются в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. В данной ситуации высокая вероятность лекарственных взаимодействий, возможное потенцирование побочных эффектов (например, при одновременном применении препаратов ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоидов и НПВП), наличие коморбидных состояний повышают риск развития нежелательных побочных эф-

фектов. Следует также отметить низкую комплаентность значительной части больных. Зачастую выбор конкретного препарата, режим дозирования, сроки терапии, комбинацию лекарственных средств пациент осуществляет произвольно, в соответствии с собственными представлениями о принципах лечения или на основании советов и рекомендаций, полученных от лиц, не имеющих медицинского образования, или из средств массовой информации.

Одним из наиболее широко применяемых препаратов для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами является диклофенак. Препарат имеет большую доказательную базу своей эффективности, полученную в результате многочисленных клинических исследований. В ряде стран диклофенак является препаратом выбора у пациентов с ПБ вследствие своей эффективности, предсказуемости эффекта и приемлемой для больного стоимостью.

Учитывая потенциальный риск осложнений применения НПВП, необходимо сокращение сроков лечения – оно не должно продолжаться неоправданно длительное время, в частности после купирования болевого синдрома «для закрепления эффекта», абсолютно нецелесообразно применение НПВП с целью предупреждения обострения ПБ. Одним из направлений повышения эффективности и безопасности терапии является применение адъювантных средств, позволяющих добиться обезболивающего эффекта с применением меньших доз НПВП и, соответственно, меньшим риском развития побочных эффектов. В этой связи несомненный интерес представляет накопленный к настоящему времени значительный опыт одновременного применения комбинации НПВП и витаминов группы В, в частности диклофенака, что обусловлено их активным участием в метаболизме нервной ткани.

Хорошо известно, что витамины выступают в качестве коферментов в обширном спектре биохимических реакций. Тиамин (витамин В₁) вовлечен в процессы декарбоксилирования пирувата и метаболизма α -кетоглутаровой кислоты в цикле Кребса, принимает участие в белоксинтезирующих процессах. Кроме того, тиамин обладает способностью переключать метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь, благодаря чему обеспечиваются энергетические потребности клетки, создаются запасы субстратов для синтеза нуклеиновых кислот. Пиридоксин (витамин В₆) выполняет функции кофермента в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в ткани центральной и периферической нервной системы. Цианокобаламин (витамин В₁₂), метаболизируясь в кофактор кобамид, входит в состав целого ряда ферментов, в частности редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, участвует в переносе метильных и других одноуглеродистых фрагментов, являясь необходимым для образования дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина (донор метильных групп), в синтезе липотропного фактора – холина, для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную, входящую в состав миелина, утилизации пропионовой кислоты [12, 13].

Назначаемые в комбинации витамины группы В обладают способностью потенцировать действие друг друга, стимулируют репаративно-регенеративные процессы в нервной ткани за счет ряда нейрометаболических эффектов. Участие витаминов группы В, особенно цианокобаламина, в процессах восстановления миелиновой оболочки нервных стволов имеет исключительное значение у пациентов с разными поражениями периферических нервов, в том числе с дискогенной радикулопатией [14]. Купирование болевого синдрома у таких больных в значительной степени определяется скоростью процессов ремиелинизации. Восстановление поврежденной оболочки нервных стволов обеспечивает восстановление нарушенных функций, способствует уменьшению выраженности вялого пареза, восстановлению сниженной чувствительности и, что исключи-

тельно важно для пациента, облегчает купирование болевого синдрома.

В клинической практике витамины группы В длительное время используются в качестве адъювантных средств в комплексной терапии пациентов с ПБ. Основанием для их применения при болевых синдромах послужили результаты экспериментальных исследований. В условиях эксперимента на животных (крысы) с моделью ноцицептивного болевого синдрома комбинация тиамина хлорида, пиридоксина и цианокобаламина продемонстрировала способность в значительной степени уменьшать выраженность боли и снижать потребность в противоболевых препаратах [15].

Примером удачной комбинации витаминов группы В является Нейромультивит, 1 таблетка которого содержит 100 мг тиамина гидрохлорида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 200 мкг цианокобаламина.

Результаты экспериментальных исследований, доказавших противоболевой эффект витаминов группы В, были подтверждены опытом клинической практики. На сегодняшний день закончено значительное число исследований, посвященных изучению эффективности применения витаминов группы В в комплексном лечении пациентов с ПБ, эффективность их применения оказалась высокой при назначении с разными НПВП [16, 17]. В связи с широким применением в клинической практике диклофенака интерес представляет возможность его назначения с комплексом витаминов группы В. С целью повышения приверженности больных лечению был разработан комбинированный препарат Нейродикловит, 1 капсула которого содержит 50 мг диклофенака натрия, 50 мг тиамина гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 250 мкг цианокобаламина.

Доказательная база

Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность указанной комбинации при болевых синдромах разного генеза [18–20]. В ходе двойного слепого рандомизированного исследования было установлено, что одновременное назначение комплекса витаминной группы В вместе с диклофенаком у пациентов с острой болью в спине по своей эффективности достоверно превышает эффективность одного диклофенака [21].

Имеется и отечественный опыт применения Нейродикловита у пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными мышечно-болевыми синдромами в области позвоночника [22]. Так, в результате наблюдения за группой из 60 пациентов, страдающих острой ПБ, было установлено, что при 2-недельном применении Нейродикловит значительно уменьшает выраженность боли в спине и улучшает показатели жизнедеятельности пациентов. Препарат характеризуется хорошей переносимостью – серьезных нежелательных явлений у получавших его больных отмечено не было. Анализ результатов применения Нейродикловита у пациентов, страдающих ПБ, подтвердил благоприятный профиль эффективности и безопасности препарата, что дает основание рекомендовать его применение у данной категории больных.

Другое исследование было посвящено изучению эффективности, переносимости и безопасности Нейродикловита в амбулаторной практике у пациентов с острой ПБ [23]. Исследование носило характер проспективного сравнительного рандомизированного открытого, в него были включены 60 пациентов.

Критериями включения в исследование явились:

- возраст от 45 до 75 лет;
- верифицированная по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии грыжа межпозвоночного диска в соответствии с критериями диагностики по Международной классификации болезней 10-го пересмотра;

- длительность болевого синдрома не более 5 дней;
- интенсивность болевого синдрома не менее 7 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

В том случае если пациент уже получает курс препаратов с подобным механизмом действия, они отменялись, после чего больной включался в исследование. Группу сравнения составили 20 пациентов, получавших диклофенак в качестве монотерапии по 50 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

Из 60 больных, первоначально включенных в исследование, полный курс лечения прошли все. Терапевтический эффект разной степени выраженности имел место у 38 (95%) больных, получавших лечение Нейродикловитом, и у 16 (80%) – в группе пациентов, получавших лечение только диклофенаком. Улучшение заключалось в уменьшении интенсивности боли в поясничном отделе позвоночника, расширении способности к двигательной активности. В обеих исследуемых группах интенсивность боли снижалась к 3-му дню лечения и продолжала уменьшаться в последующем. Достоверно более выраженное ее снижение отмечалось у пациентов, получавших Нейродикловит (до лечения средние значения ВАШ в группе больных, получавших Нейродикловит, составили $7,0 \pm 0,16$ балла, в группе получавших диклофенак – $7,6 \pm 0,09$ балла, на 3-й день лечения в группе больных, получавших Нейродикловит, – до $4,7 \pm 0,3$ балла), чем в группе получавших диклофенак ($6,1 \pm 0,4$ балла; $p < 0,05$), а через 2 нед лечения – $2,0 \pm 0,3$ и $3,9 \pm 0,3$ балла соответственно; $p < 0,05$).

На момент включения в исследование у 24 (60%) пациентов из группы больных, получавших Нейродикловит, и у 10 (50%) пациентов из группы сравнения выявлялось депрессивное расстройство легкой степени, о чем свидетельствовали показатели по шкале Бека. По окончании проведенного курса лечения депрессивные проявления легкой степени выявлялись у 5 (12,5%) больных основной группы и 6 (30%) – группы сравнения ($p < 0,05$).

Вследствие купирования болевого синдрома к концу 2-й недели лечения у большинства больных отмечались улучшение общего самочувствия, настроения, расширение двигательной активности, выявлялись тенденции к нормализации ночного сна в виде облегчения засыпания, повышению работоспособности, в большей степени положительная динамика регистрировалась среди пациентов основной группы. Указанная тенденция наглядно подтверждалась динамикой изменений средних суммарных показателей по шкале САН (самочувствие, активность, настроение): до лечения в основной группе больных показатели составили $3,3 \pm 0,09$ балла, в группе сравнения – $3,13 \pm 0,17$ балла. Через 2 нед лечения указанные показатели составили $4,6 \pm 0,06$ и $4,0 \pm 0,17$ балла соответственно. Итоговый прирост значений по шкале САН составил 1,3 балла для больных, получавших Нейродикловит, и 0,87 балла – для группы сравнения ($p < 0,05$). При анализе полученных результатов оценки эффективности лечения в соответствии со шкалой общего клинического впечатления (GCI) исходный уровень по подшкале «Тяжесть заболевания» на 3-й день лечения в двух группах составил $5,4 \pm 0,17$ и $5,2 \pm 0,13$ балла, а при исследовании на 14-й день лечения – $2,5 \pm 0,08$ и $3,5 \pm 0,12$ соответственно ($p < 0,05$). По подшкале «Улучшение состояния» средний суммарный балл к окончанию курса лечения в основной группе составил $1,7 \pm 0,2$, а в группе сравнения – $2,6 \pm 0,09$ балла ($p < 0,05$).

Частота нежелательных явлений среди больных, получавших Нейродикловит, на 3-й день лечения составила 2,5% (1 пациент), принимавших диклофенак – 10% (2 пациента), а на 14-й день лечения соответственно 7,5% (3 пациента) и 10% (2 пациента). Общая частота побочных эффектов при лечении Нейродикловитом составила 10%, а при лечении диклофенаком – 20%. Степень тяжести нежелательных побочных явлений варьировала от легкой до средней, тяжелых побочных эффектов зарегистрировано

не было. Взаимосвязь нежелательных явлений с исследуемым препаратом в случае лечения Нейродикловитом оказалась не связанной с приемом препарата у 2 пациентов, сомнительной – у 1 пациента; вероятной – у 1 пациента при лечении диклофенаком, сомнительной – у 1 пациента, вероятной – у 3 пациентов. Отличная, хорошая и удовлетворительная переносимость лечения среди больных в группах, получавших Нейродикловит и диклофенак, составила соответственно в двух группах 87,5 и 80%; 5 и 0%; 7,5 и 20%, т.е. безопасность и переносимость препарата Нейродикловит оказались лучше, чем у препарата диклофенак.

Таким образом, препарат Нейродикловит продемонстрировал эффективность для лечения пациентов с острой ПБ. Выраженный терапевтический эффект отмечается уже к 3-му дню терапии препаратом. Имеющиеся данные подтверждают, что комбинация в 1 капсуле препарата Нейродикловит диклофенака и витаминов группы В в лечебных дозировках обеспечивает наступление обезболивающего эффекта, более раннее и полное устранение болевого синдрома. Учитывая данные факторы, Нейродикловит целесообразно применять при лечении пациентов с острой ПБ. При необходимости (сохраняющиеся двигательные и чувствительные нарушения в зоне пораженного корешка) после приема препарата Нейродикловит показан прием препарата Нейромультивит.

Литература/References

- Hall H, McIntosh G. Low back pain (acute). Clin Evid 2008; 2008: 1102–8.
- Kim T, Montejano L, Cao Z, Zhao Y. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. J Pain Res 2012; 5: 23–30.
- Schneider S, Schmitt H, Zoller S, Schiltenswolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. Int Arch Occup Environ Health 2005; 78 (4): 253–69.
- Comprehensive Review of Epidemiology, Scope, and Impact of Spinal Pain. Pain Physician 2009; 12: E35–E70.
- Никифоров А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. / Nikiforov A.S., Avakian G.N. Nevrologicheskie oslozheniia osteokhondroza pozvonochnika. M.: Medpraktika, 2011. [in Russian]
- Есин Р.Г., Лотфуллина Л.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбалгия. Казань: Изд-во Казанского университета, 2015. / Esin R.G., Lotfullina L.Z., Esin O.R. Tservikalgiia, dorzalgii, liumbalgiia. Kazan': Izd-vo Kazanskogo universiteta, 2015. [in Russian]
- Sharma H, Gupta R, Olivero W et al. fMRI in patients with lumbar disc disease: a paradigm to study patients over time. J Pain Res 2011; 4: 401–5.
- Tracger A, Henschke N, Hübscher M et al. Development and validation of a screening tool to predict the risk of chronic low back pain in patients presenting with acute low back pain: a study protocol. BMJ Open 2015; 5: e007916; doi:10.1136/bmjopen-2015-007916.
- Colorado Division of Workers' Compensation. Low back pain medical treatment guidelines. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation, 2014.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия. Научно-практическая ревматология. 2003; 4: 87–91. / Karateev A.E., Nasonova V.A. NPVP-assotsiirovannaiia gepatopatii. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2003; 4: 87–91. [in Russian]
- McGittigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. PLoS Med 2013; 10 (2): e1001388; doi:10.1371/journal.pmed.1001388.
- Nardone R, Höller Y, Storti M et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. Sci World J 2013; 2013. Article ID 309143. http://dx.doi.org/10.1155/2013/309143
- Scott J, Molloy A. The discovery of vitamin B(12). Ann Nutr Metab 2012; 61 (3): 239–45.
- Leishear K, Boudreau R, Studenski S et al. for the Health ABC Study. The Relationship of Vitamin B₁₂ and Sensory and Motor Peripheral Nerve Function in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60 (6): 1057–63.
- Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B₁₂ and peripheral nerve neuropathy. Brain Nerve 2013; 65 (9): 1077–82.
- Batyshcheva T.T., Otchekaya O.V., Khozova A.A. et al. Efficacy of the Combination of Artrosan and Combilipen in Patients with Acute Lower Spinal Pain. Neurosci Behav Physiol 2013; 43 (2): 240–3.
- Chiu C, Low T, Tey Y et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. Singapore Med J 2011; 52 (12): 868–73.
- Ponce-Monter A, Ortiz M, Garza-Hernández A et al. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. Pain Res Treatment 2012. ID 104782. doi:10.1155/2012/104782.
- Magaña-Villa M, Rocha-González H, Fernández del Valle-Laisequilla C, Grana-dos-Soto V. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. Drug Res (Stuttg) 2013; 63 (6): 289–92.
- Mibielli M, Geller M, Cohen J. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin 2009; 25 (11): 2589–99.
- Vetter G, Bruggemann G, Lettko M. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. Z Rheumatol 47 (5): 351–62.
- Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата нейродикловит при дорсалгии. Фарматека. 2008; 20: 132–5. / Iudel'son Ia.B., Rachin A.P., Belogorokhov O.O. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia preparata neirodiklovit pri dorsalgii. Farmateka. 2008; 20: 132–5. [in Russian]
- Камчатнов П.Р., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. Фарматека. 2010; 7: 35–9. / Kamchat-nov P.R., Boiko A.N., Batysheva T.T. i dr. Neirodiklovit: vozmozhnost' primeneniia u patsientov s bol'iu v spine. Farmateka. 2010; 7: 35–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ ЛФ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pavkam7@gmail.com

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ ЛФ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Умарова Хадия Ясеевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и психиатрии ФГБОУ ВПО ЧГУ. Медицинский институт

Вестибулярная реабилитация: обоснование, показания, применение

В.Т.Пальчун[✉], А.Л.Гусева, С.Д.Чистов

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Вестибулярная реабилитация является эффективным и недорогостоящим методом терапии пациентов с головокружением и нарушением равновесия. В статье рассмотрены особенности вестибулярной реабилитации при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении, периферической односторонней и двусторонней вестибулопатии, а также центральной вестибулопатии. Представлены механизмы вестибулярной компенсации, упражнения, репозиционные маневры, принципы составления индивидуальной программы, особенности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: вестибулярная реабилитация, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная адаптация, вестибулярное замещение, головокружение.

✉lorrsmu@mail.ru

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Вестибулярная реабилитация: обоснование, показания, применение. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 113–120.

Vestibular rehabilitation: substantiation, indications, application

V.T.Palchun[✉], A.L.Guseva, S.D.Chistov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Vestibular rehabilitation therapy is effective and inexpensive management of patients with dizziness and balance disorders. Here the authors discuss vestibular rehabilitation for patients with benign paroxysmal positional vertigo, unilateral vestibular loss or hypofunction, bilateral vestibular loss/hypofunction and central vestibular disorders. They describe different mechanisms of vestibular compensation, exercises that are used, repositioning maneuvers, principles of conducting a vestibular rehabilitation program and drug therapy.

Key words: vestibular rehabilitation, benign paroxysmal positional vertigo, vestibular adaptation, vestibular substitution, dizziness, vertigo.

✉lorrsmu@mail.ru

For citation: Palchun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D. Vestibular rehabilitation: substantiation, indications, application. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 113–120.

Головокружение и нарушение равновесия – одни из самых частых жалоб, предъявляемых пациентами на первичном приеме как у врача общей практики, так и узких специалистов: неврологов, оториноларингологов и др. [1]. Широкоую распространенность вестибулярной дисфункции подтверждают результаты Национальной программы проверки здоровья и питания в США, по которым более 35% населения старше 40 лет страдают нарушением равновесия, а среди людей старше 60 лет более 64% предъявляют аналогичные жалобы [2]. Социальная значимость вестибулярных нарушений обусловлена их значительным влиянием на качество жизни (КЖ). Около 80% лиц, страдающих сильным и умеренно выраженным головокружением, отмечают необходимость постоянного обращения к врачу, а также существенное ограничение ежедневной активности [3]. Кроме того, головокружение влияет и на эмоциональную сферу, увеличивая уровень тревожности и депрессии у пациентов с данной патологией [4, 5].

Вестибулярная реабилитация лиц с нарушением равновесия и головокружением впервые начала применяться около 70 лет назад, однако наибольшего развития достигла в последние 15 лет. Пионерами в разработке упражнений вестибулярной гимнастики были практикующие врачи T.Sawthorne и H.Cooksey, которые внедрили в практику первую реабилитационную программу для раненых английских солдат [6]. Предложенная ими концепция физической реабилитации в последующем была значительно расширена, дополнена и усовершенствована учеными из разных стран. В настоящее время существует большое количество рекомендаций, протоколов и стратегий вестибулярной реабилитации при периферическом и центральном поражении вестибулярной системы, а также отдельные протоколы для разных заболеваний, сопровождающихся вестибулярными нарушениями.

В основе вестибулярной реабилитации лежат процессы вестибулярной компенсации, заключающиеся в сенсорной реорганизации на уровне центральной нервной системы (ЦНС). Благодаря нейропластичности происхо-

дит переоценка информации, получаемой от сенсорных систем (зрительной, вестибулярной и проприоцептивной), в результате чего организм адаптируется к неадекватной сенсорной информации, получаемой от поврежденного вестибулярного анализатора, компенсируя нарушения выработкой новых стратегий для сохранения равновесия. Эффективность и безопасность вестибулярной реабилитации при односторонней вестибулярной дисфункции были подтверждены в последнем Кокрановском обзоре независимых исследований, соответствующем высоким международным стандартам доказательной медицины [7].

Принципы и методики вестибулярной реабилитации существенно отличаются при разных механизмах поражения вестибулярной системы. В этой статье рассмотрены особенности вестибулярной реабилитации при механическом генезе вестибулопатии (дислокации отолитов при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении – ДППГ), периферическом одностороннем или двустороннем поражении вестибулярной анализатора, а также центральном поражении вестибулярной системы, имеющем место при инсульте, травматическом поражении головного мозга, болезни движения, визуальной чувствительности.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Относится к периферическим вестибулярным расстройствам. Причина его возникновения – отделение кристаллов карбоната кальция (отолитов) ототолитовой мембраны пятна утрикулуса и попадание их в полукружные каналы. В большинстве случаев заболевание носит идиопатический характер, однако может быть связано с травмой головы, воспалительным или ишемическим поражением внутреннего уха. Клиническая картина ДППГ включает короткие приступы системного головокружения (менее 1 мин), возникающие при изменении положения головы пациента в плоскости пораженного канала [8].

Лечение ДППГ основано на перемещении отолитов через гладкое колено полукружного канала обратно в преддверие, где они реабсорбируются в отолитовую мембрану пятна утрикулуса. Эффективность физической реабилитации подтверждена в большом количестве международных исследований, а простота проведения маневров обусловила широкое применение в медицинской практике [9, 10]. Медикаментозная терапия, как правило, не показана, так как патофизиология заболевания является чисто механической. Тем не менее в некоторых исследованиях сообщается об увеличении действенности репозиционных маневров при применении их в комбинации с пероральным приемом бетагистина дигидрохлорида (Вестибо) [11]. Примечательно, что в настоящее время не существует методик для предупреждения рецидивов ДППГ, вероятно, вследствие отсутствия четкого понимания причин, приводящих к дегенерации отолитовой мембраны.

Вестибулярной реабилитацией при ДППГ становится выполнение репозиционных маневров, которые состоят из последовательных поворотов головы и туловища больного в плоскости пораженного канала, направленных на последовательное смещение отколовшихся отолитов в просвете канала по направлению к преддверию через гладкое колено.

Репозиционные маневры при ДППГ заднего полукружного канала

Задний полукружный канал поражается в 85–90% всех случаев ДППГ, поэтому репозиционные маневры при его отолитиазе применяются наиболее широко. По данным разных исследований, результативность наиболее широко распространенных репозиционных маневров Epley и Semont очень высока и сопоставима друг с другом, что оставляет выбор маневра на усмотрение лечащего врача [12–14]. Маневр Semont во время выполнения требует большей координации от врача и пациента, так как необходимо резко и быстро переложить больного с бока на бок для возникновения дополнительной центробежной силы, смещающей отолиты в канал. Трудности проведения маневра Semont могут возникнуть у пожилых больных, а также страдающих ожирением или имеющих заболевания шейного отдела позвоночника. Отмечена большая эффективность маневра Semont при наличии у пациента купулолитиаза заднего полукружного канала [15]. Упражнения Brandt–Daroff, несмотря на свою неспецифичность, также широко используются на приеме у отоневролога, особенно при отсутствии положительного эффекта от первых двух маневров. Следует обучить больного выполнению этих упражнений, которые в дальнейшем он сможет самостоятельно выполнять дома по 5 повторяющихся циклов 3 раза в день в течение 1–2 нед до исчезновения головокружения при изменении положения головы [16].

Репозиционные маневры при ДППГ горизонтального полукружного канала

Терапия ДППГ горизонтального полукружного канала зависит от особенностей нахождения в нем отолитов: либо в просвете канала (каналолитиаз) и наличие геотропного нистагма в roll-тесте, либо фиксации их на купуле (купулолитиаз), сопровождающейся апогеотропным нистагмом в roll-тесте. Эффективность репозиционных маневров при этом типе ДППГ, особенно купулолитиазе, уступает результативности при лечении отолитиаза заднего полукружного канала.

При каналолитиазе горизонтального полукружного канала применяются маневр Lempert или его модификация маневр Bar-B-Que, а также маневр Gufoni [17, 18]. Еще одним вариантом терапии становится длительное лежание на здоровой стороне по P.Vannucchi, когда пациент сначала ложится на бок на пораженную сторону на 20 с, а затем

медленно переворачивается на здоровую сторону так, чтобы здоровое ухо находилось внизу. На здоровом боку больной проводит всю ночь, совершая перед каждым укладыванием в постель описанный поворот до тех пор, пока не прекратятся приступы ДППГ [19].

При купулолитиазе горизонтального полукружного канала терапия состоит из нескольких этапов. Первым этапом при помощи конверсионного маневра Gufoni переводят купулолитиаз в каналолитиаз, освобождая купулу от отолитов. Вторым этапом проводят один из маневров, применяемых для лечения каналолитиаза, или длительное лежание на здоровом боку, чтобы вернуть отолиты в преддверие [18].

Репозиционные маневры при ДППГ переднего полукружного канала

Передний полукружный канал поражается при ДППГ крайне редко, что объясняется его анатомическим пространственным расположением в вертикальной плоскости, способствующим самостоятельному выпадению отолитов обратно в преддверие лабиринта и самоизлечению пациента. При ДППГ переднего полукружного канала применяются репозиционные маневры по Y.Kim и D.Yacovino. Преимущество маневра по D.Yacovino – необязательное четкое определение стороны поражения, что часто затруднено в связи с невыраженностью ротаторного компонента нистагма в провокационной пробе при этом типе ДППГ [20, 21].

Односторонняя и двусторонняя периферическая вестибулопатия

Наиболее часто встречающимися заболеваниями, приводящими к одностороннему периферическому поражению вестибулярного анализатора, становятся вестибулярный нейронит, синдром Рамсея–Ханта, перенесенный лабиринтит, невринома VIII пары черепных нервов, а также последствия селективной нейрэктомии VIII пары или интратимпанального ведения гентамицина при болезни Меньера.

У пациентов с односторонней периферической вестибулопатией наблюдается нарушение как статического, так и динамического равновесия. Нарушение статического равновесия сохраняется в среднем 1 нед и проявляется в покое, при отсутствии движений головы, в виде явного спонтанного нистагма, ощущения головокружения и тошноты. Патофизиология этих нарушений заключается в снижении активности покоя вестибулярных ядер пораженной стороны. В норме при неподвижном положении головы активность покоя вестибулярного нерва составляет примерно 100 импульсов в секунду [22]. В результате одностороннего поражения вестибулярного анализатора происходит снижение активности покоя вестибулярного нерва и, следовательно, вестибулярных ядер одной стороны. Это ведет к возникновению вестибулярной асимметрии. В течение недели после начала заболевания тонус вестибулярных ядер обеих сторон выравнивается, что связано с корригирующим влиянием мозжечка и нейронального интегратора ствола мозга. Это явление получило название *центральной компенсации статического равновесия*.

В отличие от нарушения статического равновесия коррекция динамического равновесия занимает гораздо больше времени, а при отсутствии активной вестибулярной реабилитации может сохраняться в течение нескольких месяцев или даже лет. Патофизиология нарушения динамического равновесия заключается в нарушении вестибуло-окулярного рефлекса (ВОР) с одной стороны, что характеризуется возникновением горизонтального нистагма в тесте встряхивания головы, отклонением туловища и рук в статокординаторных и статокинетических тестах в пораженную сторону, снижением динамической остроты зрения при движениях головы.

Эффективность физической вестибулярной реабилитации при болезни Меньера остается спорной в связи с нестабильностью вестибулярной функции при этом заболевании. Нарушение равновесия и возникновение головокружения у лиц с этой патологией носят характер приступов на фоне эндолимфатического гидропса, что препятствует развитию центральной компенсации из-за чередования стадий раздражения и угнетения вестибулярных рецепторов, особенно при периодичности приступов чаще, чем 1 раз в месяц [23]. Однако некоторые исследования демонстрируют улучшение КЖ, уменьшение выраженности головокружения во время приступов и улучшение равновесия у лиц с болезнью Меньера на фоне вестибулярной реабилитации с применением виртуальной реальности [24]. При болезни Меньера физическая вестибулярная реабилитация всегда применяется в комплексе с общими рекомендациями, медикаментозной терапией (гипосолевая диета, диуретики, бетагистина дигидрохлорид – Вестибо и др.) или после хирургического лечения большого (рассечение эндолимфатического протока по В.Т.Пальчуну и др.).

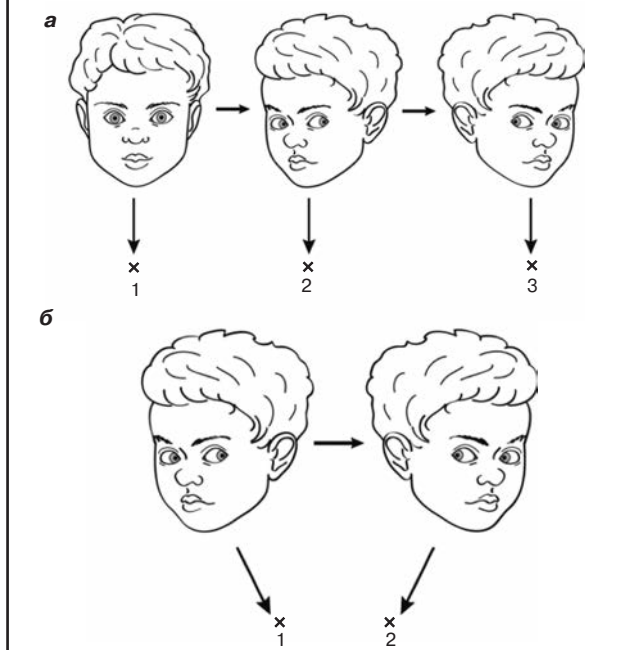
Двусторонняя вестибулопатия чаще всего возникает после приема ототоксических препаратов, особенно системного применения гентамицина; при идиопатической дегенерации верхнего вестибулярного нерва; врожденной патологии, как правило, сочетающейся с врожденной потерей слуха; некоторых видах спиноцеребеллярных атаксий; после последовательно перенесенного с обеих сторон вестибулярного нейронита.

Двусторонняя вестибулопатия обычно не сопровождается нарушением статического равновесия, за исключением случаев, когда поражение вестибулярных анализаторов с двух сторон несимметрично. Однако эта патология ведет к выраженному нарушению динамического равновесия, включающему нарушение ВОР, невозможность сохранять равновесие в покое и при движении при отсутствии достаточного визуального контроля или снижения проприоцептивной чувствительности (ходьба в темноте или по неровной поверхности).

Вестибулярная реабилитация при двусторонней вестибулопатии часто бывает недостаточно действенной, и пациенты с этим заболеванием продолжают постоянно испытывать выраженное ограничение ежедневной активности [25]. Таким больным нужно предлагать использование дополнительной опоры при движении, например, трости или ходунки, что увеличивает уверенность при передвижении и снижает риск падений [26]. Перспективным направлением в реабилитации лиц с двусторонней вестибулопатией становятся разработка и установка во внутреннее ухо вестибулярного импланта по аналогии с кохлеарным имплантом. При этом даже неполное восстановление ВОР позволяет улучшить стабилизацию зрения и повысить КЖ [27].

В отношении результативности медикаментозной терапии при периферической вестибулопатии было доказано, что лекарственные средства, оказывающие угнетающее действие на ЦНС (антидепрессанты, антиконвульсанты, снотворные, транквилизаторы и т.д.), замедляют вестибулярную компенсацию, хотя в конечном счете не влияют на ее полноту [23]. В то же время вещества, стимулирующие ЦНС, например кофеин, ускоряют вестибулярную компенсацию, однако не используются в клинической практике из-за серьезных побочных эффектов [28]. В отличие от них назначение бетагистина дигидрохлорида (Вестибо) в сочетании с физической реабилитацией демонстрирует ускорение процессов компенсации и улучшение КЖ как у лиц с периферической вестибулопатией, так и больных с центральным поражением системы равновесия после перенесенной травмы головного мозга [29, 30].

Рис. 1. Упражнения на стабилизацию взгляда, адаптацию ВОР:
 а – 1) зафиксируйте взгляд на мишени, расположенной перед вами на расстоянии вытянутой руки или более (2–3 м); 2) поверните голову направо, продолжая фиксировать взгляд на мишени; 3) поверните голову налево, продолжая фиксировать взгляд на мишени; б – 1) поверните голову вправо, а мишень расположите слева, зафиксируйте взгляд на мишени; 2) переместите мишень вправо, одновременно с этим поверните голову влево, продолжая фокусировать взгляд на мишени.



Вестибулярные нарушения центрального генеза

Вестибулярные нарушения могут наблюдаться при таких заболеваниях ЦНС, как инсульт и вестибулярная мигрень, а также черепно-мозговой травме. Упражнения, назначаемые при этом пациентам, соответствуют принципам, применяемым при периферическом поражении вестибулярной системы, однако быстрых и радикальных улучшений со стороны вестибулярной функции при центральной патологии не наблюдается. Тем не менее при использовании длительных курсов вестибулярной реабилитации у таких больных некоторыми исследователями отмечаются улучшения равновесия и КЖ [31]. Характерной особенностью подбора программы при вестибулярной мигрени являются включение упражнений на оптокинетическую стимуляцию и использование виртуальной реальности, так как у этих пациентов, как правило, наблюдается повышенная чувствительность к визуальным стимулам, провоцирующая возникновение головокружения и неустойчивости [32].

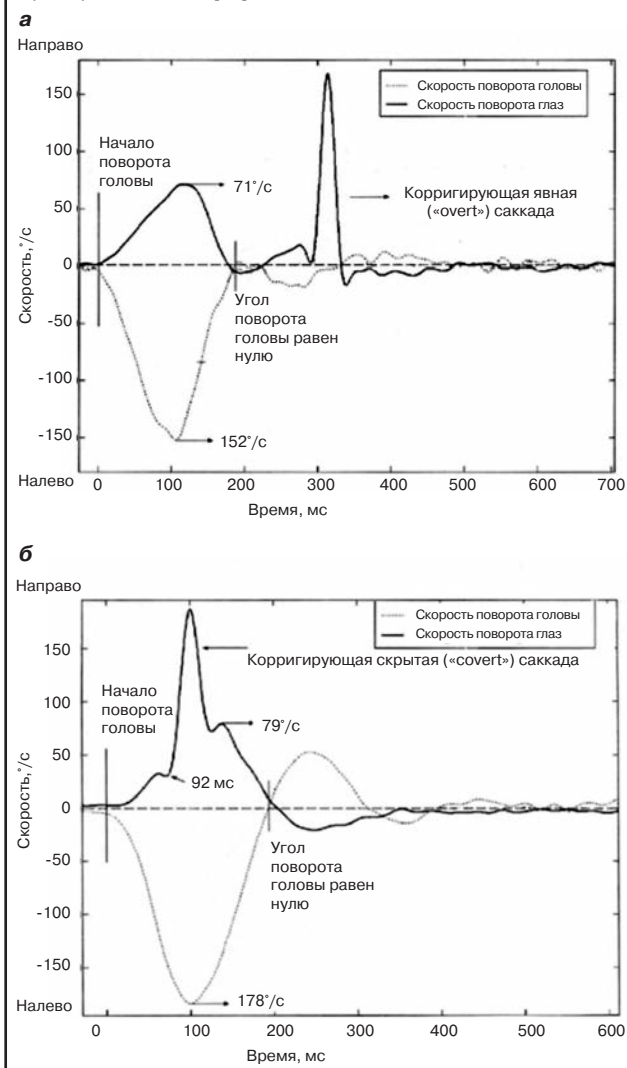
Упражнения и методики, применяемые при вестибулярной реабилитации

В основе вестибулярной реабилитации как при одностороннем, так и двустороннем периферическом поражении вестибулярной системы лежат три вида упражнений: упражнения на габитуацию, адаптацию и замещение.

Вестибулярные упражнения на габитуацию

Цель этих упражнений заключается в повышении порога ответной реакции ЦНС на раздражители при их многократном повторяющемся воздействии, т.е. уменьшении головокружения при определенных движениях путем регулярного повтора пациентом этих движений. Результатом становятся понижение субъективного ощущения головокружения в повседневной жизни и повышение ее качества. Первые примеры применения габитуации – гимнастика T.Brandt и R.Daroff и предложенный M.Norré и соавт. набор из 19 упражнений для регулярного выполнения пациента-

Рис. 2: а – корригирующая явная («overt») саккада после неожиданного поворота головы влево у больного с левосторонней периферической вестибулопатией; **б** – корригирующая скрытая («covert») саккада после неожиданного поворота головы влево у пациента с левосторонней периферической вестибулопатией после курса вестибулярной реабилитации [36].



ми с односторонней периферической вестибулопатией [16, 33]. Впоследствии N.Shepard и S.Telian оптимизировали подбор упражнений, разработав специальный тест на определение движений, сопровождающихся наибольшим ощущением головокружения, что позволяет выбрать индивидуальный оптимальный набор упражнений для каждого больного [34].

Вестибулярные упражнения на адаптацию

Эти упражнения направлены на стабилизацию взгляда и разработаны для улучшения ВОР, который обеспечивает динамическую остроту зрения при движениях головы. Сохранность ВОР определяется в видеоимпульсном тесте с применением видеонистагмографии и оценивается при помощи коэффициента усиления (gain). Gain рассчитывается как отношение скорости поворота глаз к скорости поворота головы и в норме близок к 1. При односторонней периферической вестибулопатии gain снижается при повороте головы в сторону поражения, в результате чего визуальный образ не удерживается на центральной ямке сетчатки. Субъективно это ощущается пациентом как нечеткость зрения, смазывание, подергивание объектов, на которые смотрит больной при поворотах головы, и называется «осциллопсией». В экспериментальных исследованиях было показано, что при искусственно созданном нарушении соотношения скорости сдвига изображения с

центральной ямки сетчатки и скорости поворота головы, достигавшемся использованием положительных или отрицательных линз, gain BOP меняется, адаптируясь к новым условиям [35]. В основе этого феномена лежат механизмы регулирующего влияния клеток Пуркинье в клочке мозжечка на нейроны медиального вестибулярного ядра при изменении сдвига изображения с центральной ямки сетчатки. Этот механизм изменения gain под влиянием сдвига изображения с сетчатки был положен S.Herdman в основу упражнений на адаптацию [22]. По сути в основе разных упражнений на адаптацию лежит один принцип: пациент должен фокусироваться на мишени при поворотах головы в вертикальной или горизонтальной плоскости. Каждое упражнение выполняется короткое время (1–2 мин) 5 раз в день. В процессе выполнения частота и скорость поворотов головы увеличиваются, однако следует контролировать сохранность четкости зрения, или, другими словами, способность фокусировать взор на мишени. При этом зрительной мишенью могут служить большие пальцы вытянутых вперед рук больного. Более сложные модификации этого упражнения включают одновременное движение головы и мишени в противоположных направлениях, установку мишени перед отвлекающим ярким или движущимся фоном, а также нахождение пациента во время упражнения на неустойчивой поверхности (гимнастический мат); рис. 1.

Вестибулярные упражнения на замещение

Упражнения этого вида принципиально делятся на 2 типа: 1) направленные на стабилизацию взора при помощи сохранных глазодвигательных систем; 2) направленные на замещение информации о положении тела в пространстве, получаемой от вестибулярного анализатора, на информацию, анализирующуюся другими сенсорными системами (зрительной, соматосенсорной).

Упражнения на замещение, направленные на стабилизацию взора

При значительном поражении периферического отдела вестибулярного анализатора восстановить gain BOP не всегда удается при помощи механизмов адаптации. В таких случаях для стабилизации взора BOP может быть замещен другими глазодвигательными системами, например, саккадами или плавным слежением.

Отличным подтверждением этому служит видеоимпульсный тест. На рис. 2, а показана корригирующая саккада в тесте поворота головы у пациента с левосторонней периферической вестибулопатией. Такая корригирующая саккада возникает после завершения поворота головы и часто определяется визуально врачом без использования видеоимпульсного теста, а потому получила название «overt» (явной) саккады.

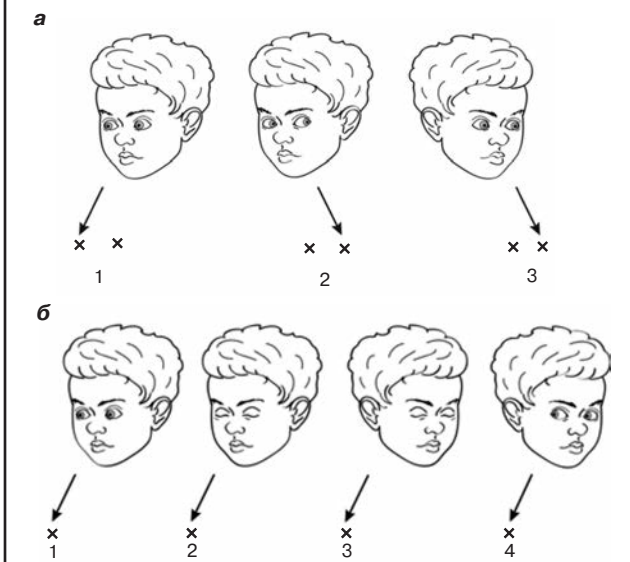
На рис. 2, б показан этот же пациент через 4 нед после активной вестибулярной реабилитации с использованием упражнений на замещение и адаптацию. Видно, что теперь корригирующая саккада возникает во время поворота головы, а образ мишени находится на центральной ямке сетчатки уже к концу поворота головы. Эту корригирующую саккаду невозможно визуально заметить в тесте поворота головы без применения видеоимпульсного теста, поэтому она получила название «covert» (скрытая) саккада.

Примерами упражнений, направленных на активацию саккад и плавного слежения, служат упражнения, представленные на рис. 3.

Упражнения на замещение, направленные на активацию других сенсорных систем (зрительной, проприоцептивной)

Цель этих упражнений – научить больного использовать зрительную информацию (неподвижные визуаль-

Рис. 3. Упражнения на активацию других глазодвигательных систем: а – упражнение на саккадическую систему и BOP: 1) поверните голову в сторону первой мишени и смотрите прямо на нее; 2) переведите взор на другую мишень, не изменяя при этом положение головы; 3) поверните голову в сторону второй мишени; б – упражнения на активацию плавного слежения: 1) поверните голову в сторону мишени и смотрите прямо на нее; 2) закройте глаза; 3) не открывая глаз, медленно поверните голову в другую сторону, представляя, будто вы все еще смотрите на мишень; 4) откройте глаза и проверьте, получилось ли у вас оставить взгляд на мишени, если нет – сфокусируйтесь на мишени.



ные ориентиры) и полагаться на проприоцептивную чувствительность при сохранении равновесия. При подборе этого типа упражнений следует уделять особое внимание уже сформированным у пациента заместительным стратегиям, оценке их эффективности и коррекции их избыточного применения на фоне сформировавшейся у больного визуальной или проприоцептивной зависимости. Для количественной оценки вклада вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем в поддержание равновесия перед составлением программы реабилитации целесообразно проводить тест сенсорной организации. В ходе этого теста пациент стоит, сохраняя равновесие на протяжении 20 с, в 6 последовательных тестах, в ходе которых меняются зрительные и соматосенсорные условия [37].

Наибольшую визуальную зависимость испытывают лица в острой стадии двусторонней вестибулопатии, а также при хронической односторонней декомпенсированной вестибулопатии. Зависимость от проприоцептивной чувствительности, напротив, характерна для острого периода односторонней вестибулопатии и хронического течения двусторонней вестибулопатии [22, 38]. Опасность преобладания одной из стратегий заключается в повышенном риске падений у пациентов при попадании в окружающую среду с ненадежными зрительными или проприоцептивными ориентирами. Например, взгляд на дорогу с постоянно проезжающими по ней машинами или ходьба по мягкому снегу или песку может привести к потере равновесия.

Большим с визуальной зависимостью могут быть рекомендованы упражнения на развитие проприоцептивной чувствительности: удержание равновесия, стоя босиком на твердой ровной поверхности, в условиях визуальной стимуляции (демонстрация пациенту на экране оптокинетических стимулов или видео, проезжающих машин) с постепенным усложнением: совершением активных поворотов головы и туловища в тех же условиях. Пациентам с доминирующей проприоцептивной чувствительностью показаны упражнения на неровных, мягких или подвижных поверхностях (мат, резиновый или каучуковый коврик, ди-

намическая платформа): повороты головы или ловля мяча, стоя на мягком каучуковом коврике [39].

Поведенческие стратегии замещения, ведущие к неполной вестибулярной компенсации

Как правило, пациент с вестибулопатией самостоятельно вырабатывает эти стратегии поведения, подсознательно выбирая принцип наименьшего дискомфорта в условиях остро возникшего поражения вестибулярного анализатора. Особенно следует выделить стратегию ограничения движений, в частности, головой, что выражается в общем снижении привычной активности, иногда постельном режиме. К этой стратегии также относится поворот всем туловищем вместо поворота только головы или глаз в ответ на стимул. Еще одной стратегией, уменьшающей дискомфорт, является моргание во время поворота головы, что обеспечивает уменьшение осциллопии, так как при закрытых глазах нет смещения визуальных стимулов с центральной ямки сетчатки.

Эти стратегии, хотя и приносят сиюминутное облегчение симптомов головокружения, в долгосрочной перспективе тормозят развитие полной компенсации и возвращение к нормальному образу жизни больного, поэтому при составлении комплекса вестибулярной реабилитации врач должен уделить особое внимание их вытеснению более эффективными стратегиями.

Использование вращающегося кресла

В основном эта методика применяется при односторонней периферической вестибулопатии. Вращения проводятся в пораженную сторону на низких, средних и высоких частотах (от 40 до 400°/с). При остановке кресла пациент вначале старается зафиксироваться на предлагаемой ему мишени до прекращения ее кажущегося смещения, а далее с закрытыми глазами оценивает ощущение вращения после остановки кресла. Этим упражнением достигаются уменьшение поствращательного нистагма, стимуляция и адаптация ВОР на стороне поражения и угнетение на здоровой стороне, что ведет к уменьшению его асимметрии [40].

Использование оптокинетической стимуляции

Наиболее часто для этой цели применяют диско-шар с подсветкой, который обеспечивает в темноте иллюзию движения пространства в горизонтальной или вертикальной плоскостях. Повторяющиеся сеансы оптокинетической стимуляции приучают пациента меньше реагировать на визуальные стимулы и больше полагаться на проприоцептивную чувствительность. Особое значение эта методика приобретает у лиц с визуальной зависимостью [41].

Метод одновременного решения двух задач

Как правило, в процессе выполнения упражнений перед пациентом ставится одна главная задача – сохранение равновесия. Однако, если дополнить ее задачей на умственную деятельность, пациент будет вынужден делить свое внимание между двумя задачами при их одновременном выполнении. Подобные упражнения позволяют автоматизировать двигательные навыки по сохранению равновесия. Следует учитывать, что наибольшую эффективность эта методика показала при применении на молодых пациентах, в то время как пожилые больные ухудшили свои показатели, это связано, вероятно, с возрастными изменениями ЦНС и уменьшением способности к обучению. В процессе тренировок следует увеличивать сложность предлагаемой задачи на умственную деятельность, начиная от решения простых арифметических примеров и заканчивая упражнениями на проверку пространственной памяти [42, 43].

Стабилометрия с использованием биологической обратной связи по опорной реакции

Процедура применения этой методики включает использование стабилометрической платформы, на которой устанавливается пациент, и компьютерного комплекса, преобразующего информацию о смещениях центра давления в визуальные сигналы на экране монитора. Основная задача больного – удержание центра давления в определенной зоне на экране монитора или его перемещение путем переноса массы тела на правую или левую ногу либо на передние или задние отделы стоп. Спектр применяемых компьютерных игр чрезвычайно широк – от самых простых до сложных трехмерных с высококачественной графикой, реалистичными трехмерными пейзажами и звуковым сопровождением. Выбор конкретных игр зависит от двигательных навыков пациента. Применение метода стабилометрии дает возможность не только развивать координационные способности, точность движений, стабилизацию положения тела, укрепить мышечный аппарат, но и разнообразить программу реабилитации, повышая заинтересованность и мотивацию пациентов [44].

Виртуальная реальность

Исследования последних лет убедительно демонстрируют целесообразность включения систем виртуальной реальности в программы вестибулярной реабилитации. Использование виртуальной реальности помогает преодолеть укачивание, улучшает координацию в дезориентирующих условиях окружающей среды, ускоряет реабилитацию при периферических вестибулопатиях, что подтверждается постурографией и результатами опросников, определяющих субъективное головокружение и психическое здоровье [45]. Хорошие результаты были получены при включении в программу реабилитации игровых приставок Nintendo Wii [46].

Электро- и вибротактильная стимуляция

Наибольшее распространение эти методики получили при реабилитации пациентов с двусторонней вестибулопатией, когда резервные возможности восстановления и адаптации вестибулярных рецепторов сильно снижены. Эти виды устройств основаны на принципе биологической обратной связи и представлены на рынке прибором Brainport и вибротактильным поясом, разработанным H.Kingma и соавт. Датчики в этих приборах высокочувствительны к малейшим отклонениям головы или туловища. Информация от датчиков проходит компьютерную обработку и доставляется больному в виде тактильных сигналов при электростимуляции языка в устройстве Brainport или посредством вибраторов, расположенных по всему диаметру специального пояса. Таким образом, в процессе занятий пациент учится пользоваться «искусственным вестибулярным анализатором», встроенным в эти приборы, т.е. сохранять равновесие в покое и при выполнении разных упражнений, основываясь на тактильных сигналах [47, 48].

Виды спорта, стимулирующие вестибулярную реабилитацию

Больным с вестибулопатией рекомендуется занятие именно любительским, а не профессиональным спортом. В программу реабилитации должны включаться виды спорта, сочетающие зрительную активность и движения головы и тела. В первую очередь к ним относятся все игры с мячом: футбол, теннис, пинг-понг, бадминтон, боулинг, гольф и др., при которых зрение концентрируется на мяче, а игрок должен успеть подбежать и ударить по мячу, скоординировав движения туловища и конечностей. При выборе вида спорта нужно учитывать предпочтения пациента, так как занятия должны приносить ра-

дость и эмоционально стимулировать к достижению лучших результатов. В то же время риск получения спортивной травмы должен быть сведен к минимуму. В клинических исследованиях был подтвержден положительный эффект при занятиях тай-цзи, йогой, аквааэробикой. Гимнастики тай-цзи и йога включают в себя также приемы релаксации, оказывающие дополнительное положительное воздействие на лиц с сопутствующими тревожной и депрессией [49–51].

Общие принципы составления программы вестибулярной реабилитации

1. Максимально раннее начало вестибулярной реабилитации. Исследования показывают, что существует критический период после воздействия травмирующего фактора на вестибулярную систему, когда отмечается наибольшая нейропластичность. Результатом этого являются максимальная эффективность реабилитационных упражнений и максимальная компенсация поврежденной функции. Точная продолжительность этого периода у человека не установлена, однако в экспериментах на животных он составлял около 1 нед [52].

2. Индивидуальный подбор упражнений для каждого больного с учетом доминирования у пациента визуальной или проприоцептивной стратегии поддержания равновесия, а также когнитивных способностей пациента и его физической формы [22, 38].

3. Предпочтение упражнений на адаптацию и замещение упражнениям на габитуацию. Принцип упражнений на габитуацию – «не отвечать» в отличие от упражнений на адаптацию – «ответить по-другому». Применяя габитуацию, невозможно добиться полной компенсации и достаточного приспособления организма к меняющимся условиям окружающей среды. Именно поэтому габитуация редко используется в программах реабилитации, за исключением случаев с неясной причиной нарушения равновесия или при упорной неэффективности методик адаптации и замещения [53].

4. Постепенное увеличение сложности упражнений. Начинать следует с упражнений на стабилизацию взгляда при поворотах головы, далее спектр упражнений расширяется «сверху-вниз» с постепенным вовлечением рук, затем ног, заканчивая сложными координационными упражнениями для всего туловища. Упражнения сначала выполняются в покое (лежа, стоя, сидя), а в дальнейшем дополняются движением (ходьбой, бегом, ездой на велосипеде и др.) [54].

5. Обязательная коррекция тревоги и депрессии у пациента, постоянная мотивация больного к продолжению занятий [55].

6. Регулярность выполнения упражнений. Упражнения на стабилизацию взгляда пациент должен выполнять по 5 мин 4–5 раз в день. Около 20 мин в день больной должен уделять упражнениям на поддержание равновесия в покое и при ходьбе. Рекомендуемая частота посещения врача для коррекции набора упражнений 1–2 раза в неделю [56]. Контроль со стороны врача включает оценку успехов пациента, исключение упражнений, ставших простыми для выполнения, и подбор новых более сложных упражнений, обеспечивающих максимальную адаптацию к условиям окружающей среды.

Заключение

Вестибулярная реабилитация зарекомендовала себя как эффективный метод терапии лиц, страдающих головокружением и нарушением равновесия. При наличии правильно сформированной программы она позволяет значительно сократить восстановительный период после повреждения вестибулярной системы, а также повысить КЖ пациентов.

Литература/References

- Eaton DA, Roland PS. Dizziness in the older adult. Part I. Evaluation and general treatment strategies. *Geriatrics* 2003; 58: 28–30, 33–6.
- Agrawal Y, Carey JP, Della Santina C et al. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169 (10): 938–44. Doi: 10.1001/archinternmed.2009.66.
- Neuhauser HK, Von Brevern M, Radtke A et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005; 65 (6): 898–904. Doi:10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d.
- Young LR, Bernard-Demanze L, Dumitrescu M et al. Postural performance of vestibular loss patients under increased postural threat. *J Vestib Res* 2012; 22 (2): 129–38. Doi:10.3233/VES-2012-0449.
- Лучихин Л.А., Гусева А.Л., Бауш Я.А. Соматосенсорные расстройства. Изменение качества жизни при периферической вестибулярной дисфункции. *Вестн. оториноларингологии*. 2011; 2: 72–5. / Luchikhin L.A., Guseva A.L., Baush Ya.A. Somatosensorye rasstroistva. Izmenenie kachestva zhizni pri perifericheskoi vestibuliarnoi disfunktsii. *Vestn. otorinolaringologii*. 2011; 2: 72–5. [in Russian]
- Cawthorne T, Cooksey FS. Original Cawthorne–Cooksey rehabilitation exercises. *Proc Roy Soc Med* 1946; 39: 270–3.
- McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD005397. Doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4.
- Пальчин В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермель Е.В. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Вестн. оториноларингологии*. 2007; 1: 4–7. / Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L., Rotermel' E.V. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennogo paroksizmal'nogo pozitsionnogo golovokruzheniia. *Vestn. otorinolaringologii*. 2007; 1: 4–7. [in Russian]
- Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L et al. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139 (5 Suppl. 4): S47–81. Doi: 10.1016/j.otohns.2008.08.022.
- Fife TD, Iverson DJ, Lempert T et al. Quality Standards Subcommittee, American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70 (22): 2067–74. Doi: 10.1212/01.wnl.0000313378.77444.ac.
- Güneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146 (1): 104–8. Doi: 10.1177/0194599811419093.
- Dispenza F, Kulamarva G, De Stefano A. Comparison of repositioning maneuvers for benign paroxysmal positional vertigo of posterior semicircular canal: advantages of hybrid maneuver. *Am J Otolaryngol* 2012; 33 (5): 528–32. Doi: 10.1016/j.amjoto.2011.12.002.
- Epley JM. Canalith repositioning maneuver. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111 (5): 688–90. Doi:10.1016/s0194-5998(94)70547-x.
- Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42: 290–3. Doi:10.1159/000416126.
- Soto-Varela A, Rossi-Izquierdo M, Santos-Pérez S. Can we predict the efficacy of the semont maneuver in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo of the posterior semicircular canal? *Otol Neurotol* 2011; 32 (6): 1008–11. Doi: 10.1097/MAO.0b013e3182267f02.
- Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980; 106 (8): 484–5.
- Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996; 106 (4): 476–8.
- Gufoni M, Mastro Simone L, Di Nasso F. Repositioning maneuver in benign paroxysmal vertigo of horizontal semicircular canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998; 18 (6): 363–7.
- Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 1997; 7 (1): 1–6.
- Kim YK, Shin JE, Chung JW. The effect of canalith repositioning for anterior semicircular canal canalithiasis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67 (1): 56–60. Doi:10.1159/000084336.
- Yacovino DA, Hain TC, Gualtieri F. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2009; 256 (11): 1851–5. Doi:10.1007/s00415-009-5208-1.
- Herdman SJ. Exercise strategies for vestibular disorders. *Ear Nose Throat J* 1989; 68 (12): 961–4.

23. Shepard NT, Telian SA, Smith-Wheelock M, Raj A. Vestibular and balance rehabilitation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 198–205.
24. Garcia AP, Gananha MM, Cusin FS et al. Vestibular rehabilitation with virtual reality in Meniere's disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79 (3): 366–74. Doi: 10.5935/1808-8694.20130064.
25. Porciuncula F, Johnson CC, Glickman LB. The effect of vestibular rehabilitation on adults with bilateral vestibular hypofunction: a systematic review. *J Vestib Res* 2012; 22: 283–98. Doi: 10.3233/VES-120464.
26. Herdman SJ, Blatt P, Schubert MC, Tusa RJ. Falls in patients with vestibular deficits. *Am J Otol* 2000; 21: 847–51.
27. Van de Berg R, Guinand N, Nguyen TA et al. The vestibular implant: frequency-dependency of the electrically evoked vestibulo-ocular reflex in humans. *Front Syst Neurosci* 2015; 8: 255. Doi: 10.3389/fnys.2014.00255.
28. Замерград М.В. Реабилитация при заболеваниях нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 1: 18–22. / Zamergrad M.V. Reabilitatsia pri zaboлевaniakh nervnoi sistemy. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2013; 1: 18–22. [in Russian]
29. Naguib MB, Madian YT. Betahistine dihydrochloride with and without early vestibular rehabilitation for the management of patients with balance disorders following head trauma: a preliminary randomized clinical trial. *J Chiropr Med* 2014; 13 (1): 14–20. Doi: 10.1016/j.jcm.2014.01.011.
30. Karapolat H, Celebisoy N, Kirazli Y et al. Does betahistine treatment have additional benefits to vestibular rehabilitation? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (8): 1207–12. Doi: 10.1007/s00405-010-1216-0.
31. Brown KE, Whitney SL, Marchetti GF et al. Physical therapy for central vestibular dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 76–81.
32. Furman JM, Marcus DA. Migraine and motion sensitivity. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18: 1102–17. Doi: 10.1212/01.CON.0000421621.18407.96.
33. Norré ME, De Weerd W. Treatment of vertigo based on habituation. 2. Technique and results of habituation training. *J Laryngol Otol* 1980; 94 (9): 971–7.
34. Shepard NT, Telian SA. Programmatic vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112 (1): 173–82.
35. Pfaltz CR. Vestibular compensation. Physiological and clinical aspects. *Acta Otolaryngol* 1983; 95 (5–6): 402–6.
36. Schubert MC, Hall CD, Das V et al. Oculomotor strategies and their effect on reducing gaze position error. *Otol Neurotol* 2010; 31 (2): 228–31.
37. Shumway-Cook A, Horak FB. Assessing the influence of sensory interaction of balance. Suggestion from the field. *Phys Ther* 1986; 66: 1548–50.
38. Bles W, Vianney de Jong JM, De Wit G. Compensation for labyrinthine defects examined by use of a tilting room. *Acta Otolaryngol* 1983; 95: 576–9.
39. Pavlou M, Shumway-Cook A, Horak FB et al. Rehabilitation of balance disorders in the patient with vestibular pathology. In: A.M.Bronstein, T.Brandt, M.H.Woollacott, J.G.Nutt. *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. 2nd ed. London: Arnold, 2004; p. 317–43.
40. Nyabenda A, Briart C, Deggouj N, Gersdorff M. Benefit of rotational exercises for patients with Meniere's syndrome, method used by the ENT department of St-Luc university clinic. *Ann Readapt Med Phys* 2003; 46: 607–14.
41. Pavlou M, Davies RA, Bronstein AM. The assessment of increased sensitivity to visual stimuli in patients with chronic dizziness. *J Vestib Res* 2006; 16: 223–31.
42. Asai T, Misu S, Doi T et al. Effects of dual-tasking on control of trunk movement during gait: Respective effect of manual- and cognitive-task. *Gait Posture* 2014; 39 (1): 54–9. Doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.05.025.
43. Bernard-Demanze L, Dumitrescu M, Jimeno P et al. Age-related changes in posture control are differentially affected by postural and cognitive task complexity. *Curr Aging Sci* 2009; 2: 139–49.
44. Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В. Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. М.: МАСКА, 2015. / Kubriak O.V., Grokhovskii S.S., Isakova E.V., Kotov S.V. Biologicheskaja obratnaia svyaz' po opornoj reaksii: metodologiya i terapevticheskie aspekty. M.: Maska, 2015. [in Russian]
45. Erren-Wolters CV, Van Dijk H, De Kort AC et al. Virtual reality for mobility devices: training applications and clinical results: a review. *Int J Rehabil Res* 2007; 30: 91–6.
46. Sparrer I, Duong Dinh TA, Ilgner J, Westhofen M. Vestibular rehabilitation using the Nintendo Wii Balance Board – a user friendly alternative for central nervous compensation. *Acta Otolaryngol* 2013; 133: 239–45.
47. Danilov YP, Tyler ME, Skinner KL et al. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss. *J Vestib Res* 2007; 17 (2–3): 119–30.
48. Janssen M, Pas R, Aarts J et al. Clinical observational gait analysis to evaluate improvement of balance during gait with vibrotactile biofeedback. *Physiother Res Int* 2012; 17 (1): 4–11. Doi: 10.1002/pri.504.
49. Tsang WW, Hui-Chan CW. Standing balance after vestibular stimulation in Tai Chi-practicing and nonpracticing healthy older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 546–53.
50. Gabilan YP, Perracini MR, Munhoz MS, Gananc FF. Aquatic physiotherapy for vestibular rehabilitation in patients with unilateral vestibular hypofunction: exploratory prospective study. *J Vestib Res* 2008; 18: 139–46.
51. Schmid AA, Miller KK, Van Puymbroeck M, Schalk N. Feasibility and results of a case study of yoga to improve physical functioning in people with chronic traumatic brain injury. *Disabil Rehabil* 2015; 24: 1–7.
52. Duthéil S, Lacour M, Tighilet B. The neurogenetic potential of the vestibular nuclei and the recovery time course in the adult cat are governed by different mechanisms depending on the nature of the vestibular damage. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22262. Doi: 10.1371/journal.pone.0022262.
53. Lacour M, Bernard-Demanze L. Interaction between Vestibular Compensation Mechanisms and Vestibular Rehabilitation Therapy: 10 Recommendations for Optimal Functional Recovery. *Front Neurol* 2015; 5: 285. Doi: 10.3389/fneur.2014.00285.
54. Whitney SL, Sparto PJ. Principles of vestibular physical therapy rehabilitation. *Neurorehabilitation* 2011; 29 (2): 157–66. Doi: 10.3233/NRE-2011-0690.
55. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Красюк А.А., Левина Ю.В. Особенности психосоматического статуса больных с кохлеовестибулярными нарушениями. Методы коррекции. *Вестн. оториноларингологии*. 2005; 6: 21–4. / Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L., Krasiuk A.A., Levina Yu.V. Osobennosti psikhosomaticheskogo statusa bol'nykh s kokhleovestibuliarnymi narusheniyami. Metody korrektsii. *Vestn. otorinolaringologii*. 2005; 6: 21–4. [in Russian]
56. Herdman SJ, Hall CD, Schubert MC et al. Recovery of dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 383–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пальчун Владимир Тимофеевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: lorrsmu@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Чистов Станислав Дмитриевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: sd.chistov@gmail.com

Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях

Н.В.Пизова✉

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Когнитивные нарушения (КН) как один из симптомов поражения нервной системы нередко встречаются при различных дисметаболических и дефицитарных состояниях. Существуют убедительные данные о том, что при хронических заболеваниях печени, почек, сахарном диабете КН являются одним из основных проявлений развивающихся энцефалопатий. При дефиците цианокобаламина (витамина В₁₂) и фолиевой кислоты, при гипергомоцистеинемии наблюдается снижение когнитивных функций вплоть до развития деменции. Представлены особенности КН при алкогольном поражении центральной нервной системы. Рассматриваются возможные механизмы повреждения нейронов головного мозга при дисметаболических и дефицитарных состояниях. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения витаминов у пациентов с КН. Отдельное внимание уделено витаминно-минеральному комплексу Берокка.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, печеночная энцефалопатия, почечная энцефалопатия, сахарный диабет, алкогольная энцефалопатия, дефицит кобаламина, дефицит фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия, профилактика, лечение, витамины группы В.

✉ pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 121–127.

Cognitive impairments in some deficit and dismetabolic states

N.V.Pizova✉

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaya, d. 5

Cognitive impairments (CI) as one of the symptoms of the nervous system are often found in various states of deficit and dismetabolism. There is good evidence that CI is one of the main manifestations of developing encephalopathy in chronic liver disease, kidney disease, diabetes. At deficiency of cyanocobalamin (vitamin В₁₂) and folic acid, hyperhomocysteinemia is observed in cognitive decline up to the development of dementia. The features of the CI in alcoholic lesion of the central nervous system are also discussed. The possible mechanisms of neuronal damage in the brain and dismetabolic of deficit states. The results of randomized clinical studies examining the efficacy of vitamins in patients with CI. Special attention is given to Berocca vitamins and minerals.

Key words: cognitive impairment, dementia, hepatic encephalopathy, renal encephalopathy, diabetes, alcoholic encephalopathy, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, hyperhomocysteinemia, prevention, treatment, vitamin B.

✉ pizova@yandex.ru

For citation: Pizova N.V. Cognitive impairments in some deficit and dismetabolic states. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 121–127.

Когнитивные нарушения (КН) развиваются не только при структурном поражении центральной нервной системы, но и при энцефалопатиях дисметаболической и дефицитарной этиологии. В этом случае КН часто носят потенциально обратимый характер и при своевременной диагностике и правильно подобранном лечении частично или полностью регрессируют. На сегодняшний день нет четких данных о распространенности потенциально обратимых КН, не достигающих выраженности деменции. Следует также учитывать, что приблизительно в 20–30% случаев структурной патологии головного мозга имеются сопутствующие дисметаболические нарушения, усугубляющие когнитивный дефицит. В этих случаях коррекция имеющихся дисметаболических и дефицитарных расстройств также способствует улучшению когнитивных функций пациента [1–4]. Одними из основных причин дисметаболических и дефицитарных энцефалопатий с КН в клинической картине являются такие соматические и эндокринные заболевания и экзогенные интоксикации, как печеночная, почечная недостаточность, сахарный диабет (СД), дефицит витаминов группы В – тиамина, пиридоксина (витамина В₆), цианокобаламина (витамина В₁₂), – витамина Е и фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия (ГПЦ), алкоголизм. При перечисленных состояниях развитие КН непосредственно связано с нарушением функционирования корковых и подкорковых церебральных структур в результате системных дисметаболических расстройств. При дисметаболических и дефицитарных состояниях, связанных с недостаточным или неадекватным питанием или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поражение головного мозга опосредовано нарушением синтеза миелина (например, при дефиците витамина В₁₂), белков и фосфолипидов нейрональных мембран, нейромедиаторов и других биологически активных веществ. Не-

редко при этом формируется вторичное структурное поражение головного мозга (например, очаги демиелинизации в головном и спинном мозге при дефиците витамина В₁₂, некроз мамиллярных тел гипоталамуса и медиальных ядер таламуса при дефиците витамина В₁ и др.) [5].

Хроническая болезнь почек

При хронической болезни почек (ХБП) нередко развивается хроническая сосудисто-мозговая недостаточность [6], которая сопровождается развитием КН. Их выраженность варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. Частота и степень выраженности КН возрастают по мере прогрессирования ХБП независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний [7, 8]. В ряде исследований [7, 9] показано увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительно, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [10–12]. В исследовании S.Seliger и соавт. [11] было продемонстрировано повышение риска развития деменции у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести на 37% в сравнении с лицами того же возраста, но без почечной недостаточности. Выявленная связь сыровоточного уровня креатинина, характеризующего функцию почек, с КН также свидетельствует в пользу влияния ХБП на познавательные функции, что согласуется с данными литературы [13].

Сахарный диабет

О снижении когнитивных функций у пациентов с СД известно с 1922 г., когда W.Miles и H.Root выявили связь между этой патологией и СД. С тех пор проведено много исследо-

ваний, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с СД типа 2 (СД 2) отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сравнимых по возрасту группах) [14]. Несмотря на то, что на долю СД типа 1 (СД 1) приходится не более 10% от всех случаев заболевания, он является наиболее тяжелой формой. В детском и подростковом возрасте уже на ранних стадиях заболевания СД 1 является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. С учетом прогрессирующего характера поражения центральной нервной системы значимая роль отводится ранней диагностике КН, которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений в центральной нервной системе [15, 16].

Не вызывает сомнения возможность наличия взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. Так, М.Р.Чуйко и соавт. в 2010 г. показали, что клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет [17]. Как одну из патогенетических причин КН некоторые ученые описывают диабетический кетоацидоз и хроническую гипергликемию [18]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [19]. При нейровизуализации головного мозга (особенно в стадии манифестации) встречались случаи выраженной церебральной атрофии, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей [20, 21]. В настоящее время установлено, что КН у пациентов с СД 1 более выражены при ранней манифестации заболевания, что подтверждается в экспериментах *in vitro* [22].

Распространенность КН при СД 2 составляет 20–40% у пациентов более молодого возраста по сравнению с лицами без СД. Отклонения когнитивных функций в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, хотя они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [23]. Особенности нейропсихологического профиля у пациентов с СД 2 являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли, вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [24–26]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [24]. Многочисленные исследователи доказали, что у пожилых пациентов с СД 2 результат примерно на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет оценка по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) у больных СД снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [23, 24, 27]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза, сосудистой деменции – 2–2,6 раза, болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [28, 29]. КН при СД обусловлены разными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [30–34]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге на снижение когнитивных функций при диабете также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [35].

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, характерный для пациентов с заболеваниями печени [36]. ПЭ характеризуется изменениями личности, интеллектуальными на-

рушениями и депрессиями. К ранним признакам расстройства относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, краткость ответов. Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Они включают раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже в состоянии ремиссии. Расстройства интеллекта варьируют в стадии с минимальными клиническими проявлениями и выражаются легкими нарушениями организации психического процесса. Изолированные расстройства возникают на фоне ясного сознания и связаны с нарушением оптико-пространственной деятельности: узнавание пространственной фигуры или стимула. Расстройства письма проявляются в виде нарушения начертания букв. При минимальной ПЭ пациенты могут иметь нормальные способности в области памяти, языка, моторных навыков. Однако у пациентов с минимальной ПЭ нарушено постоянное внимание. Они могут иметь задержку в выборе времени реакции. Как правило, у пациентов с минимальной ПЭ имеются изменения психометрических и нейрофизиологических испытаний: теста связывания чисел, вызванных потенциалов исследования времени реакции на свет и звук. Пациенты с легкой и среднетяжелой ПЭ демонстрируют снижение краткосрочной памяти, концентрации внимания при исследованиях психического статуса. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической моделью ПЭ является «гипотеза глии». Печеночно-клеточная недостаточность и/или портосистемное шунтирование крови приводят к развитию аминокислотного дисбаланса и увеличению содержания в крови эндогенных нейротоксинов. Это вызывает отек и функциональные нарушения астроглии: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов энергией аденозинтрифосфата, что клинически проявляется симптомами ПЭ [36].

Причины развития КН у пациентов с поражением почек многообразны. Сердечно-сосудистым фактором риска КН, связанным непосредственно с поражением почек, является ГПЦ, наличие которой увеличивает риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [37]. В основе формирования КН при ГПЦ лежат механизмы ремоделирования церебральных сосудов, увеличение нейротоксичности β -амилоида и апоптоз [38, 39]. Исследование, проведенное в России [40] наряду с другими работами [41, 42], показало значимую корреляцию плазменного уровня гомоцистеина с КН у пациентов с ХБП. Важным фактором риска КН при ХБП является анемия, приводящая к церебральной гипоксии и нарушению энергетического метаболизма клеток головного мозга, что может вызвать необратимое повреждение нервной ткани [43]. И.В.Рогова и соавт. отметили, что у пациентов с ХБП III–IV стадии по сравнению с больными с I–II стадией чаще выявляются КН по показателям шкалы MMSE ($p < 0,001$), теста «батарея лобной дисфункции» ($p = 0,001$) и теста на регуляторные функции ($p < 0,001$). Выраженность КН, по данным этих тестов, возрастала по мере увеличения стадии ХБП. ХБП III–IV стадии является независимым предиктором развития КН у лиц сodialизной стадией поражения почек. Выявлена связь КН с ГПЦ, анемией, абдоминальным ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка и возрастом пациентов. Признаки атеросклеротического поражения общих сонных артерий и показатели артериальной ригидности также ассоциировались с частотой и выраженностью КН при ХБП [40].

Хронический алкоголизм

Алкоголь считается наиболее частым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию, причем прогрессирующее нарушение интеллектуальных функций является

характерной особенностью алкоголизма. КН у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50–70% случаев, в 10% случаев они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [44–46]. Считается, что деменция, связанная с алкоголизмом, составляет от 5 до 10% всех случаев деменции, особенно у лиц молодого возраста [44]. Алкоголь и его метаболит ацетальдегид обладают нейротоксическим действием, поражая нервные клетки [47]. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает функциональные и морфологические нарушения практически во всех системах и структурах головного мозга [48]. Лобные доли являются особенно чувствительными к алкоголю и в наибольшей степени теряют в массе за счет как серого, так и белого вещества. Исследования мозга алкоголиков обнаружили уменьшение на 22% числа нейронов в верхней фронтальной области коры по сравнению со здоровыми лицами [49]. Поскольку при алкоголизме именно лобные доли в большей степени подвержены повреждению, то наиболее часто наблюдается нарушение исполнительных функций (способность к абстрагированию и планированию, ингибирование персеверативных процессов, переключение между разными когнитивными процессами, скорость когнитивных процессов и т.д.) [50]. Холинергические ядра переднего мозга, которые вовлечены во многие важные физиологические функции, также чувствительны к повреждающему действию алкоголя. Атрофия и гибель нейронов обнаружены в мамиллярных телах гипоталамуса и среднефронтальной области таламуса, повреждения которых наблюдаются при корсаковском психозе [51]. В экспериментальных исследованиях показано уменьшение числа норадренергических нейронов в *locus coeruleus* при хронической алкогольной интоксикации [52]. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к повреждению гиппокампа [53].

Причиной возникновения КН у лиц, злоупотребляющих алкоголем, помимо токсического действия алкоголя и энцефалопатии Вернике–Корсакова (в основе которой лежит дефицит тиамина) могут быть другие дефицитарные расстройства (в частности, пеллагра, обусловленная дефицитом никотиновой кислоты), болезнь Маркиафавы–Биньями, токсическая лейкоэнцефалопатия, а также ПЭ, повторные черепно-мозговые травмы, хронический менингит, синдром апноэ во сне, сопутствующая алкоголизму болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция [1, 44, 54, 55]. Также может отмечаться дефицит витамина В₁₂, обусловленный несколькими возможными причинами: наличием хронического гастрита, дефицитом фолатов из-за нарушений всасывания, неполноценным питанием, патологией поджелудочной железы и непосредственным неблагоприятным действием алкоголя на всасывание витамина В₁₂ в кишечнике. Основные факторы, играющие роль в формировании алкогольной энцефалопатии, взаимодействуя между собой, реализуют свои нейротоксические эффекты через общие патогенетические механизмы: повышение активности глутаматной системы (эксайтотоксичность), окислительный стресс как следствие усиления образования свободных радикалов и оксида азота, активация механизмов апоптоза [56–59]. Главную роль в патогенезе алкогольной энцефалопатии Гайе–Вернике и корсаковского психоза играет дефицит витамина В₁, развивающийся вследствие недостаточности питания, уменьшения абсорбции в пищеварительном тракте, а также нарушения его утилизации в клетке [60].

При алкогольной деменции по данным нейровизуализации выявляется диффузная церебральная атрофия, несколько более выраженная в передних отделах головного мозга, однако эта особенность не является специфичной для данного состояния. Диффузная церебральная атрофия отмечается у 50–70% больных хроническим алкоголиз-

мом, а у 1/3 больных эта атрофия преимущественно затрагивает лобные доли [61]. Прямой зависимости между степенью церебральной атрофии и когнитивным дефектом нет, а примерно у 1/3 лиц, злоупотребляющих алкоголем, результаты компьютерной томографии головного мозга соответствуют норме. Важно заметить, что прекращение злоупотребления алкоголем и проведение адекватной терапии нередко приводят к восстановлению КН и уменьшению выраженности расширения корковых борозд и боковых желудочков [5].

Первое сообщение о роли гомоцистеина в качестве возможного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний датировается 1964 г. S.Mudd и соавт. продемонстрировали, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистеинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-β-синтетазы [62]. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота [63, 64]. В плазме крови свободный (восстановленный) гомоцистеин присутствует в небольших количествах (1–2%). Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинилгомоцистеина и гомоцистеина.

В 1969 г. K.McCully высказал предположение, согласно которому повышение уровня гомоцистеина патогенетически связано с изменениями в эндотелии сосудов [65]. Повышенный уровень гомоцистеина может быть результатом наследственных нарушений ферментов, участвующих в метаболизме этой аминокислоты. Кроме того, пищевой дефицит ряда витаминов (В₁₂, В₆, фолиевой кислоты) может приводить к блокаде реметилирования и/или транссульфурирования гомоцистеина, поскольку активность катализирующих эти процессы ферментов зависит от упомянутых витаминов, выступающих в роли кофакторов. По данным литературы, до 2/3 всех случаев ГПЦ связано с недостатком одного или более названных витаминов [66]. Заболевания щитовидной железы, СД, псориаз, лейкозы также могут способствовать значительному повышению уровня гомоцистеина в крови. Предполагается, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствуют курение, потребление большого количества кофе, сидячий образ жизни. Увеличение содержания гомоцистеина в крови происходит также при нарушении функции почек, при этом отмечается его положительная корреляция с концентрацией креатинина крови [67, 68]. Применение некоторых лекарственных препаратов (в частности, противосудорожных), а также метотрексата, метилпреднизолона, теофиллина, эстрогенсодержащих контрацептивов, диуретиков тоже ведет к ГПЦ. Большинство этих медикаментозных средств нарушает синтез ферментов, необходимых для нормального обмена гомоцистеина [69].

Показано, что повышение концентрации гомоцистеина ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [70]. ГПЦ также является независимым фактором риска развития повторных инсультов, очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительна церебральная атрофия и атрофия гиппокампа [37]. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний [71]. В частности, о связи ГПЦ и болезни Альцгеймера свидетельствуют результаты Фремингемского исследования [72]. Было показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых людей связаны более низкий показатель по шкале MMSE и нарушения исполнительных функций [37], а также скорость психомоторных реакций, мн-

стические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала [41, 73].

В основе развития КН при ГПЦ лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности β -амилоида и апоптоз [37, 74]. Важно подчеркнуть, что для возникновения КН у лиц пожилого возраста, связанных с ГПЦ, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. В большинстве случаев для устранения ГПЦ достаточно употребления с пищей повышенных доз витамина В₁₂, фолиевой кислоты или бетаина [75]. В то же время рандомизированные клинические исследования, посвященные возможности замедления когнитивного снижения на фоне уменьшения концентрации в крови гомоцистеина, продемонстрировали противоречивые результаты: в одних исследованиях не показана эффективность такого рода терапии [76], тогда как в других отмечен существенный положительный эффект применения цианокобаламина в комбинации с фолиевой кислотой [77].

Дефицит витаминов

Дефицит цианокобаламина (В₁₂) может быть связан с разными причинами [78]. Витамин В₁₂ содержится преимущественно в продуктах животного происхождения (мясо, молоко, яйца). При сбалансированном питании каждый взрослый здоровый человек получает ежедневно с пищей 8–15 мкг/сут витамина В₁₂. Всасывание этого витамина происходит при участии внутреннего фактора – белка, который синтезируется париетальными клетками желудка. Резекция желудка, поражение интестинальной оболочки желудка (например, при болезни Крона) могут вызывать нарушение всасывания витамина и приводить к появлению неврологической симптоматики. При дефиците витамина В₁₂ может также развиваться энцефалопатия, в рамках которой отмечаются нарушения памяти, абстрактного мышления, галлюцинации.

Для деменции, обусловленной дефицитом витамина В₁₂, характерно быстрое прогрессирование КН с преходящими эпизодами возбуждения, спутанности, депрессией. Сама по себе деменция, обусловленная дефицитом витамина В₁₂, патогномоничных клинических проявлений не имеет. В диагностике помогает выявление мегалобластной анемии и снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови (норма 162–694 пмоль/л). КН, достигающие степени деменции, отмечаются у 4–16% больных пернициозной анемией [79]. Она может сопровождаться легкой церебральной атрофией по данным нейровизуализации, чаще в лобных и теменных долях головного мозга [80]. Сведения о потенциальной обратимости деменции, обусловленной дефицитом витамина В₁₂, противоречивы и основаны на небольшом по объему исследованиях [80], однако в ряде случаев, особенно при негрубой выраженности когнитивного дефекта (недементных КН), возможно полное или существенное восстановление [81, 82]. Однако считается, что если нарушения, обусловленные дефицитом витамина В₁₂, существуют более 1 года, их обратное развитие маловероятно. Лечение заболевания проводят витамином В₁₂ [83, 84]. В целом результаты анализа 43 исследований, посвященных изучению эффективности применения цианокобаламина при разных видах деменции и когнитивного снижения (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистая деменция, метаболические расстройства), показали эффективность его применения в первую очередь в тех случаях, когда имело место исходное снижение его концентрации в сыворотке крови менее 150 пмоль/л [85].

Дефицит фолатов

Еще одной причиной развития деменции и депрессии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста,

является дефицит фолатов [78]. Считается, что с дефицитом фолиевой кислоты в большей мере связано развитие депрессии, чем деменции [80]. Вместе с тем наличие у лиц пожилого возраста низкого уровня фолиевой кислоты или витамина В₁₂ увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции [86]. Фолаты являются дериватом птероилглутаминовой кислоты. Они присутствуют в свежих фруктах, зеленых овощах и печени. Ежедневная рекомендуемая доза фолатов – 200 мкг, минимальное количество потребляемых фолатов должно составлять 50 мкг ежедневно.

Причинами дефицита фолатов могут быть нарушения всасывания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, злоупотребление алкоголем, длительный прием противосудорожных препаратов (фенитоин, фенobarбитал) [83, 87, 88]. Обычно дефицит фолатов сочетается с дефицитом витамина В₁₂, поэтому оценить роль каждого из этих факторов в отдельности нелегко. Однако в литературе есть описания деменции, вызванной изолированным дефицитом фолатов при хроническом лямблиозе и других состояниях [84, 89, 90]. Дефицит фолатов может вызывать энцефалопатию с когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями [83, 87, 89–91]. Для лечения назначаются фолаты – 1–5 мг/сут. В числе побочных реакций отмечается учащение эпилептических приступов [92]. Имеются данные о возможности одновременного применения фолиевой кислоты и витаминов группы В [93]. При депрессии, обусловленной дефицитом фолатов, назначается комбинированная терапия антидепрессантами и фолатами. На фоне назначения фолатов у пациентов с когнитивной дисфункцией отмечается улучшение памяти, мышления, повседневной активности [78].

Алкогольная энцефалопатия развивается на II–III стадии алкоголизма. Выделяют острую и хроническую формы алкогольной энцефалопатии. Острая алкогольная энцефалопатия Гайе–Вернике клинически проявляется тяжелой формой делирия, атаксией и офтальмоплегией. Хроническая алкогольная энцефалопатия, или корсаковский психоз, чаще всего развивается после тяжелого делирия или острой энцефалопатии Гайе–Вернике. Реже корсаковский психоз развивается без предшествующего эпизода острой алкогольной энцефалопатии. Клиническая картина корсаковского психоза складывается из психических и неврологических симптомов. Психические нарушения включают фиксационную амнезию, амнестическую дезориентировку и конфабуляции (ложные воспоминания). Неврологические расстройства проявляются полинейропатией, сопровождающейся атрофией мышц, нарушением чувствительности, ослаблением и отсутствием сухожильных рефлексов. Степень выраженности нарушений памяти при корсаковском психозе коррелирует со степенью повреждения таламуса. Хроническая алкогольная энцефалопатия Маркиафавы–Биньями (центральная дегенерация мозолистого тела) развивается у лиц, злоупотребляющих красным вином. При этом психозе на фоне алкогольной дегенерации и деменции появляются симптомы психоза в виде оглушения, делирия, псевдопаралича, которые могут сменять друг друга. Отмечаются грубые неврологические нарушения в виде астазии-абазии, спастической гемипаралегии. Частым исходом психоза является смерть в состоянии комы [94].

Таким образом, патогенез поражения нервной системы при соматических заболеваниях обусловлен главным образом обменными, токсическими, сосудистыми и метаболическими расстройствами.

Принципы терапии

Поскольку патогенез сосудистых КН имеет гетерогенный характер, значит, и подходы к ведению данной категории больных должны быть дифференцированными. Тера-

пия КН, чтобы быть эффективной, должна быть этиопатогенетической и включать коррекцию имеющихся дисметаболических и дефицитарных нарушений [95, 96], сосудистых факторов риска (стабилизация артериальной гипертензии, атеросклероза церебральных артерий и других сердечно-сосудистых заболеваний [97], применение антиоксидантов, вазоактивных [97], метаболических средств и препаратов [98, 99], влияющих на нейротрансмиттерные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы N-метил-D-аспартат-рецепторов к глутамату [100], агонисты дофаминовых рецепторов). Однако до настоящего времени не проведено строгих рандомизированных исследований, позволяющих оценить эффективность указанных классов лекарственных средств при додементных когнитивных расстройствах.

Учитывая, что при большинстве метаболических и дефицитарных состояний определенную патогенетическую роль играет концентрация в организме витаминов группы В, в схему комплексного лечения необходимо включать поливитаминные комплексы. В последние годы наблюдается растущий интерес к возможным модулирующим эффектам поливитаминов на настроение и когнитивную деятельность [101, 102]. Было показано, что в случаях пограничного или более тяжелого дефицита поливитамины усиливают когнитивные функции [103]. Более поздние данные свидетельствуют о том, что такие добавки могут улучшать поведенческие функции (т.е. настроение и когнитивные функции/производительность) даже при отсутствии дефицита витаминов. Одно исследование показало, что прием поливитаминов в течение 33 дней улучшил настроение и внимание у мужчин [104, 105]. В том же исследовании уровень ощущаемого стресса сократился в группе активного лечения, что согласуется с данными нескольких других исследований. Например, прием поливитаминных

добавок снижал оценку по шкале депрессии, тревожности и стресса в 8-недельном исследовании DASS (Depression, Anxiety and Stress) [106], уменьшал профессиональный стресс в 90-дневном исследовании [107] и улучшал плохое настроение в ответ на острые лабораторные факторы, вызывающие стресс, через 9 нед приема добавок [108].

Одним из поливитаминных универсальных средств является Берокка Плюс [109]. Фармакологическое действие определяется комплексом витаминов и минеральных веществ, входящих в состав препарата. Препарат содержит 7 витаминов группы В, витамин С, кальций и магний. В состав 1 шипучей таблетки поливитаминного комплекса Берокка Плюс входит 500 мг аскорбиновой кислоты (витамина С), 15 мг тиамин (витамина В₁), 15 мг рибофлавина (витамина В₂), 23 мг пантотеновой кислоты (витамина В₅), 10 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆), 400 мг фолиевой кислоты (витамина В₉), 10 мг цианокобаламина (витамина В₁₂), 50 мг никотинамида (витамина В₃), 150 мг биотина (витамина В₈), 100 мг кальция, 100 мг магния и 10 мг цинка.

Убедительные данные о роли витаминов группы В в поддержании и улучшении когнитивных функций представили С. McGarel и соавт. (2015 г.) [110]. Согласно двойному слепому плацебо-контролируемому рандомизированному сбалансированному перекрестному дизайну исследования 20 участников (средний возраст 29±5,54 года) принимали поливитаминные препараты группы В с или без гуараны и плацебо. Через 30 мин после принятия препаратов они проходили оценку когнитивной функции, состоящую из 10-минутной батареи тестов на определение познавательной способности; непосредственно до и после нее у участников оценивали настроение по шкале оценки настроения. Пять дополнительных участников прошли функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ)

после лечения во время активирующих заданий на быструю обработку визуальной информации (Rapid Visual Information Processing – RVIP) и время осмотра (Inspection Time – IT). Терапию поливитаминами с гуараной связывали со значительно улучшающейся производительностью в тесте последовательного вычитания троек и личным удовлетворением согласно самооценке участника. фМРТ показала, что оба типа поливитаминовой терапии повышали активацию в зонах, связанных с кратковременной памятью, при этом эффект был выше у поливитаминов с гуараной. Эти данные подтверждают сильные преимущества поливитаминов с гуараной при воздействии на настроение и когнитивную деятельность. Кроме того, таким образом в первый раз была продемонстрирована повышенная активация мозга после приема поливитаминовых препаратов с и без гуараны по измерениям с помощью фМРТ. Таким образом, A.Scholey и соавт. убедительно показали, что витаминно-минеральные комплексы Берокка (с гуараной и без нее) объективно оказывают положительный эффект на когнитивные функции индивидов, что подтверждается данными нейрокогнитивного и функционального МРТ-исследований [111].

В заключение следует отметить, что лечение пациентов с КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов нарушений когнитивных функций, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Включение в схему лечения КН поливитамино-минеральных комплексов, таких как Берокка, является хорошим дополнением к нутритивной терапии и особенно показано при различных дисметаболических и дефицитарных состояниях, а также при хронических экзогенных интоксикациях (алкоголизме).

Литература/References

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-MED, 2003. [in Russian]
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушения памяти в неврологической практике. Неврол. журн. 1997; 3 (4): 4–9. / Iakhno N.N., Zakharov V.V. Narusheniia pamiati v nevrologicheskoi praktike. Nevrol. zhurn. 1997; 3 (4): 4–9. [in Russian]
- Loveston S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
- Wilcock GK, Bucks RS, Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team. Oxford, NY: Oxford University Press, 1999; p. 251.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
- Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. Hypertension 1991; 18 (2): 132–41.
- Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15 (2): 123–32.
- Khatiri M, Nickolas T, Moon YP et al. CKD associates with cognitive decline. J Am Soc Nephrol 2009; 20 (11): 2427–32.
- Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. J Neurol Sci 1995; 134 (1–2): 83–8.
- Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (7): 2127–33.
- Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (7): 1904–11.
- Slinin Y, Paudel ML, Ishani A et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. J Am Geriatr Soc 2008; 56 (11): 2082–8.
- Elias MF, Elias PK, Seliger SL et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (8): 2446–52.
- Kodl CT, Sequist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Endocr Rev 2008; 29 (4): 494–511.
- Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in schoolaged children with type 1 diabetes: a field study. Diabetes Care 2009; 32 (6): 1101–6.
- Xiao-jun Cai, Hui-qin Xu, Yi Lu. C-peptide and Diabetic Encephalopathy. Chin Med Sci J 2011; 26 (2): 119–25.
- Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 5: 4–8. / Chuiko M.R., Bodykhov M.K., Skvortsova V.I. Kharakteristika i osobennosti techeniia entsefalopatii pri insulinzavisimom sakharnom diabete. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 5: 4–8. [in Russian]
- Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes 2010; 11 (6): 424–30.
- Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EH et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 726–35.
- Perantie DC, Koller JM, Weaver PM et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. Diabetes 2011; 60 (11): 3006–14.
- Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23 (5): 343–50.
- Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2008; 153: 385–90.
- Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. Diabetologia 2006; 49: 1447–8.
- Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. Br Med J 2008; 88: 131–46.
- Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. Diabetes Care 2001; 24 (2): 366–70.
- Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. Neurobiol Aging 2005; 26 (1): 26–30.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5 (1): 64–74.
- Ott A, Stolk RP, Hofman A et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996; 39 (11): 1392–7.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology 1995; 45 (6): 1161–8.
- Строков И.А., Мороева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. Рус. мед. журн. 2006; 9: 698–703. / Strokov I.A., Morgoeva F.E., Strokov K.I. i dr. Terapevticheskaiia korrektsiia diabeticheskoi polinevropatii i entsefalopatii Aktoveginom. Rus. med. zhurn. 2006; 9: 698–703. [in Russian]
- Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарный диабет. 2008; 1 (38): 61–8. / Chugunov P.A., Semenova I.V. Sakharnyi diabet i kognitivnye narusheniia. Sakharnyi diabet. 2008; 1 (38): 61–8. [in Russian]
- Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 16–21.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287: 2570–81.
- Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. / Efimov A.S. Diabeticheskie angiopatii. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
- Wredling R, Levander S, Adamson U. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in men. Diabetologia 1990; 33: 152–7.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия: алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. Рус. мед. журн. 2010; 18 (5): 291–7. / Polunina T.E., Maev I.V. Pechenochnaia entsefalopatii: algoritm differentsial'noi diagnostiki i takтика vedeniia. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (5): 291–7. [in Russian]
- Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. CMAJ 2004; 171 (8): 897–904.
- Дамулин И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 80–5. / Damulin I.V. Patogeneticheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty sosudistykh kognitivnykh narushenii. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 80–5. [in Russian]
- Stein G, Muller A, Busch M et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. Kidney Int Suppl 2001; 78: S262–5.
- Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В. и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 11–8. / Rogova I.V., Fomin V.V., Damulin I.V. i dr. Sosudistye kognitivnye narusheniia pri khronicheskoi bolezni почек. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2015; 1: 11–8. [in Russian]
- Prins ND, Den Heijer T, Hofman A et al. Rotterdam Scan Study. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. Neurology 2002; 59 (9): 1375–80.
- Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. J Neurol Sci 2004; 226 (1–2): 25–9.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
- Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме. Невролог. журн. 2004; 9 (2): 4–10. / Damulin I.V., Shmidt T.E. Nevrologicheskie rasstroistva pri alkogolizme. Nevrolog. zhurn. 2004; 9 (2): 4–10. [in Russian]
- Harper C, Corbett D. Alcoholism and dementia. In: The Neuropathology of Dementia. Ed. by M.M.Esiri, J.H.Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997; p. 294–306.
- Renner JA, Morris JC. Alcohol-associated dementia. /In: Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C.Morris. New York etc: Marcel Dekker, Inc., 1994; p. 393–412.
- Зиматкин С.М., Пронько С.П., Бубен А.Л., Лиопо А.В. Материалы международного симпозиума «Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости». Гродно, 2004; с. 48–53. / Zimatkin S.M., Pron'ko S.P., Buben A.L., Liopo A.V. Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma «Sovremennye aspekty izucheniia alkogol'noi i narkoticheskoi zavisimosti». Grodno, 2004; s. 48–53. [in Russian]
- Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. Prog Neurobiol 1998; 56 (4): 385–431.
- Harper CG, Kril JJ, Daly J. Alcohol-Induced Brain Damage. W.A.Hunt, S.J.Nixon (eds.). NIAAA Res Monograph 1993; 22: 39–70.
- Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? Acta Neurol Scand 2002; 105: 276–81.

51. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57 (2): 101–10.
52. Arango V, Underwood MD, Pauler DK et al. Differential age-related loss of pigmented locus coeruleus neurons in suicides, alcoholics, and alcoholic suicides. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (7): 1141–7.
53. Franke H, Kittner H, Berger P et al. The reaction of astrocytes and neurons in the hippocampus of adult rats during chronic ethanol treatment and correlations to behavioral impairments. *Alcohol* 1997; 14 (5): 445–54.
54. Donaghy M. Toxic and environmental disorders of the nervous system. In: *Brain's Diseases of the Nervous System*. Tenth edition. Ed. by J. Walton. Oxford etc.: Oxford University Press, 1993; p. 513–29.
55. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology*. Fifth edition. N.Y. etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002; p. 1–70.
56. Schlappfer TE. Alcohol and the brain – morphological and functional brain changes. *Ther Umsch* 2000; 57 (4): 191–5.
57. Chandler LJ, Summers C, Crews FT. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17 (1): 54–60.
58. Montoliu C, Valles S, Renau-Piqueras J, Guerri C. Ethanol-induced oxygen radical formation and lipid peroxidation in rat brain: effect of chronic alcohol consumption. *J Neurochem* 1994; 63 (5): 1855–62.
59. Nordman R, Ribiere C, Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radic Biol Med* 1992; 12 (3): 219–40.
60. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35 (1): 2–7.
61. Estruch R, Bono G, Laine P et al. Brain imaging in alcoholism. *Eur J Neurol* 1998; 5: 119–35.
62. Finkelstein JD, Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: the mode of inheritance. *Science* 1964; 146: 785–7.
63. Баранова И.Е., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 45–50. / Baranova I.E., Bol'shakova O.O. Klinicheskoe znachenie gomotsisteinonii. Arterial'naiia gipertenziia. 2004; 10 (1): 45–50. [in Russian]
64. Лисов В.А., Лебедева А.Ю., Соболева В.Н. и др. Гипергомоцистеинемия, частота рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения и эффективность эндovasкулярного лечения у больных инфарктом миокарда. Клиницист. 2007; 5: 16–22. / Lisov V.A., Lebedeva A.Yu., Soboleva V.N. i dr. Gipergomotsisteinemiia, chastota retsidiviruiushchikh rasstroistv koronarnogo krovoobrashcheniia i effektivnost' endovaskuliarnogo lecheniia u bol'nykh infarktomi miokarda. Klinitsist. 2007; 5: 16–22. [in Russian]
65. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
66. Lonn E, Held C, Arnold JM et al. Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B₆ and B₁₂ in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Can J Cardiol* 2006; 22 (1): 47–53.
67. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
68. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002; 33 (10): 2351–6.
69. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 15: 1042–50.
70. Sen S, Reddy PL, Grewal RP et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol* 2010; 1: 131.
71. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000; 107 (12): 1469–74.
72. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346 (7): 476–83.
73. Schafer JH, Glass TA, Bolla KI et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (3): 381–8.
74. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Неврол. журн. 2005; 10 (2): 14–7. / Zorilova I.V., Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Kistenev B.A. Nasledstvenno obuslovlennaiia gipergomotsisteinemiia v patogeneze ishemicheskogo insul'ta u lits molodogo vozrasta. Nevrol. zhurn. 2005; 10 (2): 14–7. [in Russian]
75. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346 (7): 466–8.
76. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354 (26): 2764–72.
77. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ et al. Oral folic acid and vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in community dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (1): 194–203.
78. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B₁₂, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. Клиницист 2015; 1: 18–23. / Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Kognitivnye narusheniia pri defitsite vitamina V₁₂, folievoy kisloty i gipergomotsisteinonii. Klinitsist 2015; 1: 18–23. [in Russian]
79. Clark CM. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: J.C. Morris, J.E. Galvin, D.M. Holzman (eds.). *Handbook of Dementing Illnesses*. N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1994; p. 413–39.
80. Wahlund LO, Basun H, Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. In: N. Qizilbash et al. (eds.). *Evidence-based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Sciences, 2002; p. 330–40.
81. Abyad A. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002; 6 (4): 254–60.
82. Rietsema WJ. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62 (8): 1611–2.
83. Clayton PT, Smith I, Harding B et al. Subacute combined degeneration of the cord, dementia, and parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 920–7.
84. Heap BJ, Mumford JD. Chronic giardiasis with vitamin B₁₂ and folate deficiency presenting with psychiatric symptoms. *J Roy Army Med Corps* 1989; 135: 25–6.
85. Moore E, Mander A, Ames D et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. *Int Psychogeriatr* 2012; 24 (4): 541–56.
86. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324 (7352): 1512–5.
87. Lancowsky P. Congenital malabsorption of folate. *J Am Med* 1970; 48: 580–3.
88. Lubbey AL, Cooperman JM. Congenital megaloblastic anemia and progressive central nervous system degeneration. Further clinical and physiological characterization and therapy of syndrome due to inborn error of folate transport. American Pediatric Society, Inc., Annual Meeting, Atlantic City, 1967.
89. Lever EG, Elwes RD, Williams A et al. Subacute combined degeneration of the cord due to folate deficiency: response to methyl folate treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1203–7.
90. Lubbey AL, Eagle FJ, Roth et al. Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. *J Am Dis Child* 1961; 102: 482–3.
91. Дамулин И.В. Деменции при дефицитарных состояниях и алкоголизме. Неврол. журн. 2005; 5: 4–8. / Damulin I.V. Dementsii pri defitsitarnykh sostoiianiakh i alkoholizme. Nevrol. zhurn. 2005; 5: 4–8. [in Russian]
92. Guidolin L, Vignoli A, Canger R. Worsening in seizure frequency and severity in relation to folic acid administration. *Eur J Neurol* 1998; 5 (3): 301–3.
93. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (2): 231–41.
94. Разводовский Ю.Е. Алкогольное поражение мозга. Мед. новости. 2006; 1: 13–7. / Razvodovskii Yu.E. Alkolgol'noe porazhenie mozga. Med. novosti. 2006; 1: 13–7. [in Russian]
95. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2007; с. 360. / Gavrilova S.I. Farmakoterapiia bolezni Al'tsgeimera. 2-e izd., pererab. i dop. M., 2007; s. 360. [in Russian]
96. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002; с. 85. / Damulin I.V. Bolezni Al'tsgeimera i sosudistaia dementsiia. Pod red. N.N. Iakhno. M., 2002; s. 85. [in Russian]
97. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М., 2010; с. 256. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M., 2010; s. 256. [in Russian]
98. Andrieux S, Amouyal K, Renish W et al. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. *Res Pract Alzheimer's Dis* 2001; 5: 57–68.
99. Преображенская И.С. Ноотропные препараты в гериатрической практике. РМЖ 2004; 5 (12): 256–61. / Preobrazhenskaiia I.S. Nootropnye preparaty v geriatricheskoi praktike. RMZh 2004; 5 (12): 256–61. [in Russian]
100. Knopman DS. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6 (5): 365–71.
101. Grima NA, Pase MP, Macpherson H, Pipingas A. The effects of multivitamins on cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2012; 29: 561–9.
102. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: What is the evidence? *Drugs* 2011; 71: 1957–71.
103. Hesecker H, Kubler W, Pudel V, Westenhofer J. Interaction of vitamins with mental performance. *Bibl Nutr Dieta* 1995; 52: 43–55.
104. Kennedy DO, Veasey R, Watson A et al. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology* 2010; 211: 55–68.
105. Kennedy DO, Veasey RC, Watson AW et al. Vitamins and psychological functioning: A mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 538–47.
106. Harris E, Kirk J, Rowsell R et al. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 560–7.
107. Stough C, Scholey A, Lloyd J et al. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B – Complex on work stress. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011; 26: 470–6.
108. Haskell CF, Robertson B, Jones E et al. Effects of a multi-Vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-Tasking. *Hum Psychopharmacol Clin* 2010; 25: 448–61.
109. www.berocca.ru.
110. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015; 74 (1): 46–55.
111. Scholey A, Bauer I, Neale C et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guarana3 on mood, cognitive performance and functional brain activation. *Nutrients* 2013; 5 (9): 3589–604.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: Spizova@yandex.ru

Артрофоон – модификатор симптоматики, клинического течения и прогноза остеоартрита

В.В.Бадокин[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье рассматривается значение воспаления в патогенезе остеоартроза, которое не только определяет многие его клинические проявления, но и имеет определяющее значение в прогрессировании его структурных изменений. В развитии остеоартроза принимают участие провоспалительные цитокины, среди которых заметное место занимают фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1. Артрофоон регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α , и с этих позиций его следует рассматривать как антицитокиновый препарат или как иммунотропный модулятор биологического действия. В статье представлены данные по краткосрочной и длительной терапии Артрофооном остеоартроза, свидетельствующие о его достоверной анальгетической и противовоспалительной активности. Наиболее выраженный и стабильный эффект терапии наступает при непрерывном 3–6-месячном приеме препарата. Положительным свойством Артрофоона являются его хорошая переносимость и высокая безопасность, что позволяет безопасно использовать этот препарат для лечения и предупреждения обострений хронических заболеваний суставов и позвоночника.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли, остеоартроз, Артрофоон.

✉vbadokin@yandex.ru

Для цитирования: Бадокин В.В. Артрофоон – модификатор симптоматики, клинического течения и прогноза остеоартрита. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 128–132.

Treatment with artrofoon – modifying symptoms, clinical course and prognosis of osteoarthritis

V.V.Badokin[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article discusses the importance of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis, which determines not only the lot of its clinical manifestations, but is crucial in the progress of its structural changes. In the development of osteoarthritis participate pro-inflammatory cytokines, including interleukin occupy a prominent place 1 and tumor necrosis factor- α . Treatment with artrofoon regulates the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor- α , and from these positions should be considered as anti-cytokine immunotropic preparation or as a modulator of biological action. The article presents data on short-term and long-term treatment of osteoarthritis treatment with artrofoon showing its reliable analgesic and anti-inflammatory activity. The most pronounced and stable effect of therapy occurs in a continuous 3–6 months of taking the drug. A positive feature of treatment with Artrofoon is its good tolerability and high safety that allows you to safely use this medication for the treatment and prevention of exacerbations of chronic diseases of joints and spine.

Key words: tumor necrosis factor, osteoarthritis, treatment with artrofoon.

✉vbadokin@yandex.ru

For citation: Badokin V.V. Treatment with artrofoon – modifying symptoms, clinical course and prognosis of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2015; 17 (9):128–132.

Остеоартрит (ОА) представляет собой одну из основных нозологических форм заболеваний суставов. Он характеризуется хроническим прогрессирующим течением в результате реализации разных биохимических, биомеханических и генетических факторов. В основе этого мультифакториального заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще. При ОА патологический процесс локализуется в тканях сустава и периапартулярных мягких тканях, включая гиалиновый хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость, суставную капсулу, внутрисуставные связки и околосуставные мышцы. Все это приводит к развитию в той или иной степени рецидивирующего синовита, дегенерации хряща с уменьшением его объема, костному ремоделированию, склерозу суставной капсулы, дегенерации мениска, периапартулярной мышечной атрофии.

Патогенез ОА

Истинную распространенность ОА трудно оценить, так как обычно при этом заболевании не наблюдается параллелизма между клиническими, морфологическими, рентгенологическими, сонографическими и артроскопическими данными. ОА лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней, причем с возрастом существенно возрастает. В возрасте 60 лет и старше клинические проявления ОА встречаются у 9,6% мужчин и 18% женщин [1]. Это заболевание непосредственно не влияет на жизненный прогноз, но является одной из основных причин временной и стойкой потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца.

Как известно, ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов. Однако в настоящее время получены веские доказательства, позволяющие рассматривать ОА в качестве заболевания, в патогенезе которого важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием рецидивирующего синовита, хондрита, остеоита и периапартурита. Воспаление способствует прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [2].

Среди медиаторов, ответственных за клинические проявления и прогрессирование ОА, ключевое значение имеет фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и суперсемейство интерлейкинов (ИЛ). ИЛ-1 β экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [3]. Известно, что в реализации прогрессирования патологических изменений при первичном ОА решающее значение имеет гиперпродукция хондроцитами и другими клетками металлопротеиназ, включая коллагеназу, агрекканазу, стромелизин-1 и желатиназу [4]. ИЛ-1 β тормозит экспрессию ингибиторов металлопротеиназ, синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены. Он определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8).

В развитии ОА принимают участие и некоторые другие члены суперсемейства ИЛ, включая ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, онкостатин М, фактор ингибиции лейкемии и, конечно,

ФНО- α , оксид азота и др. [2, 3]. Содержание ФНО- α существенно ниже при ОА, чем при ревматоидном артрите (РА), но при тяжелом течении ОА его значения достоверно выше, чем у здоровых лиц. В эксперименте показано, что ФНО- α ингибирует высвобождение из ткани хряща протеогликанов и коллагена. Потенциальное участие ИЛ-18 находит свое выражение в обнаружении этого цитокина в биоптатах гиалинового хряща и синовиальной оболочки, полученных от больных ОА. Хрящ при ОА экспрессирует высокие значения оксида азота, которые выявляются в сыворотке крови и синовиальной жидкости. *In vitro* получены веские доказательства, что этот медиатор и его окисленные метаболиты обладают катаболическим действием [5]. Оксид азота ингибирует синтез макромолекул матрикса хряща и снижает экспрессию антагониста рецептора ИЛ-1 хондроцитами, участвует в синтезе простагландина E_2 , способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса.

В прогрессировании ОА также принимают участие простагландины и лейкотриены, которые играют определенную роль в персистенции воспалительного процесса, причем независимо от простагландинов. Уровень лейкотриенов повышается в синовиальной оболочке у больных ОА. Лейкотриены, например B_4 или C_4 , потенцируют хемотаксис воспалительных факторов и стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α [6].

Особое место в реализации структурных изменений при ОА занимает ФНО- α . Этот провоспалительный цитокин макрофагального происхождения в норме регулирует взаимодействие клеток иммунной системы и рассматривается как прототип семейства молекул, играющих важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а также выступает в роли медиатора иммуновоспалительных процессов при разных заболеваниях человека. Существует большое число экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о важной роли ФНО- α в патогенезе воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, где он занимает центральное место в их патогенезе [7, 8]. Многофункциональность этого цитокина представлена в табл. 1.

Принципы терапии

Одним из препаратов, специфически модифицирующих активность ФНО- α , является Артрофоон, который используется в лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов. Наличие воспалительного компонента в патогенезе ОА обуславливает применение Артрофоона, который рассматривается как препарат базисной терапии.

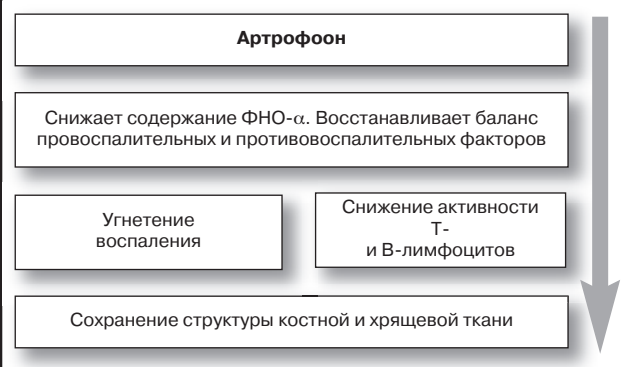
Артрофоон создан на основе релиз-активных антител к ФНО- α . Его действие основано на модифицирующем влиянии релиз-активных антител на эндогенные регуляторы. Артрофоон специфически воздействует на активность ФНО- α , снижает уровень антител к этому цитокину в биологических средах организма, оказывает селективное влияние на иммунопатогенез, регулируя продукцию эндогенного ФНО- α [9, 10]. Противовоспалительное действие аффинно очищенных антител к этому цитокину продемонстрировано на моделях иммунного воспаления, где они тормозят экспрессию ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов и увеличивают концентрацию противовоспалительных цитокинов [11, 12]. Представленные свойства Артрофоона были воспроизведены в экспериментальных исследованиях, проведенных в НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН и НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН [13, 14].

В отчете по экспериментальному углубленному изучению механизмов противовоспалительного действия Артрофоона, проведенному группой авторов под руковод-

Таблица 1. Многофункциональность ФНО- α

- Генерирует клинические признаки воспаления (боль, лихорадку, потерю мышечной и костной массы)
- Вызывает миграцию лейкоцитов в полость сустава
- Стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, таких как простагландины, фактор активации тромбоцитов, кислородных радикалов
- Стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизина), вызывающих повреждение кости и хряща
- Ингибирует синтез коллагена и протеогликанов
- Регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), молекул адгезии (ICAM), Е-селектина, продукцию интерферонов
- Стимулирует неоваскуляризацию
- Способствует деструкции хряща
- Индуцирует апоптоз

Механизм регуляторного влияния Артрофоона



ством Е.Ю.Шерстобоева (2012 г.), было показано, что релиз-активные антитела к ФНО- α оказывают противовоспалительное действие на организм лабораторных животных при коллагениндуцированном артрите, что определялось по снижению уровня ФНО- α в сыворотке крови – основного цитокина, участвующего в патологических реакциях при аутоиммунных ревматических заболеваниях, экспериментальной моделью которых является коллагениндуцированный артрит у мышей. Кроме этого, релиз-активные антитела к ФНО- α снижают индекс воспалительной реакции, лейкоцитоз в периферической крови и в то же время снижают продукцию провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α) и, наоборот, повышают продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (см. рисунок).

Артрофоон используется в терапии РА, спондилоартритов/спондилоартропатий (анкилозирующего спондилита, псориатического артрита), воспалительных заболеваний кишечника, ОА, межпозвонкового остеохондроза, импичмент-синдрома, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины.

Антивоспалительная активность Артрофоона продемонстрирована на примере основного воспалительного заболевания суставов – РА [15, 16]. В исследовании В.И.Мазурова и В.В.Рассохина показано, что введение в схему стандарт-

Таблица 2. Биологическая активность Артрофоона

- Селективно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6
- Обладает выраженной противовоспалительной и противоболевой активностью
- Обладает уникальным уровнем безопасности: безопасен как при краткосрочном, так и при длительном курсовом применении
- При совместном применении со средствами симптоматической и базисной терапии значительно снижает потребность в симптоматических противовоспалительных средствах, включая внутрисуставные введения глюкокортикоидов
- Не вызывает синдрома отмены и не приводит к привыканию

ного лечения РА препарата Артрофен оказывало позитивное влияние на основные клинико-лабораторные и иммунологические показатели [17]. В частности, наблюдалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня ФНО- α , ИЛ-1 к 3, 6 и 12 мес лечения; нарастание уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и содержания сосудистого эндотелиального фактора роста к 6 мес и снижение эпидермального фактора роста к 12 мес лечения по сравнению с контрольной группой (стандартное лечение РА). Данные изменения сопровождались снижением активности иммунновоспалительного процесса как лабораторных (СОЭ, С-реактивный белок), так и клинических показателей (уменьшение интенсивности боли, длительности утренней скованности, суставного счета, суставного индекса Ричи). Препарат Артрофен обладает хорошей переносимостью при 12-месячном курсовом применении. Он назначается совместно с другими средствами лечения РА, в частности базисными противовоспалительными препаратами, а его использование позволяет сократить потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на 50% и более. При рефрактерном к НПВП и базисным противовоспалительным препаратам РА включение Артрофена позволяло достичь более убедительного клинического эффекта.

При спондилоартритах Артрофен активно воздействует на патологический процесс в периферических суставах и позвоночнике [18]. При лечении анкилозирующего спондилита отмечена достоверная динамика снижения интенсивности боли в позвоночнике при движении и в покое, утренней скованности и индекса BASDAI у больных, принимающих Артрофен (1-я группа) и Артрофен + НПВП (2-я группа), чего не наблюдалось у больных, которые лечились только НПВП (3-я группа). Заметное снижение СОЭ наблюдалось только во 2-й группе. 88,9% 1 и 2-й групп пациентов оценили результат лечения как улучшение, в то время как среди пациентов, принимающих только НПВП, такой результат зарегистрирован в 44,4%. Аналогичная эффективность терапии получена и по оценке врача. При псориатическом артрите 3-месячная терапия Артрофеном привела к достоверному снижению числа болезненных и воспаленных суставов (18,9 и 14,1, 12,25 и 8,75 соответственно), интенсивности боли в суставах (50,8 и 33,6 мм визуальной аналоговой шкалы), интенсивности и длительности утренней скованности (37,5 и 26,3 мм визуальной аналоговой шкалы, 48,8 и 23,8 мин соответственно). Значительному положи-

тельному сдвигу подверглась глобальная оценка заболевания по оценке пациентом. При спондилоартритах Артрофен должен рассматриваться как составная часть комплексной терапии наряду с НПВП и препаратами базисного действия.

Наиболее широко Артрофен используется в терапии ОА. Препарат применяется сублингвально до полного рассасывания через равные промежутки времени вне приема пищи. Лечебная доза составляет 6–8 таблеток в сутки (по 1 таблетке сублингвально до полного рассасывания или по 2 таблетки 3–4 раза в сутки). При достижении стойкого эффекта доза препарата может быть снижена до поддерживающей, которая в среднем составляет 4 таблетки в сутки. При легком течении ОА Артрофен может применяться в режиме монотерапии.

Доказательная база

В открытом 24-недельном рандомизированном клиническом исследовании терапевтической эффективности и безопасности препарата Артрофен применялся по 4 таблетки (1-я подгруппа) и 8 таблеток (2-я подгруппа) в сутки у 30 больных гонартрозом, осложненным реактивным синовитом [19]. В обеих подгруппах среднее суммарное значение болевого индекса WOMAC за 6 мес лечения достоверно уменьшилось независимо от режима приема препарата. Эффективность Артрофена у больных ОА коленных суставов подтверждается и достоверным уменьшением средних показателей функциональной активности и скованности в целевых суставах по WOMAC. Однако наблюдался более стойкий положительный эффект второго режима приема Артрофена. По данным магнитно-резонансной томографии отмечена выраженная положительная динамика в коленных суставах с уменьшением выпота у большинства больных к 24-й неделе лечения, что свидетельствует об обратном развитии вторичного синовита. Проведенная терапия, оцененная как врачом, так и пациентом, была эффективной более чем у 90% больных. Переносимость препарата, по мнению больных, в 70% была хорошая и очень хорошая. Этот же показатель, по мнению врачей, составил 75%. Нежелательные явления проявлялись в единичных случаях в виде проходящей изжоги и головной боли. У 2 больных развитие нежелательных явлений (кожный зуд и транзиторное повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) явилось поводом к отмене Артрофена.

В другом исследовании оценивали эффективность сочетанной терапии Артрофеном (8 таблеток в сутки) и

нимесулидом (200 мг/сут) у 15 больных [20]. Снижение интенсивности боли отмечено уже на 3–5-е сутки лечения. У 2 больных через 2 нед от начала терапии Артрофеном боли настолько уменьшились, что удалось отменить нимесулид, а через 3 мес у 30% уменьшилась потребность в применении нимесулида вплоть до полной отмены. 35,7% больных ОА оценили действие Артрофена как «хорошее» и 28,6% – как «удовлетворительное».

Положительное действие Артрофена при ОА зарегистрировано и во многих других клинических исследованиях [21–23]. Прием Артрофена в течение года у пациентов с ОА позволил активно воздействовать на основные клинические проявления суставного синдрома, а также способствовал достоверным изменениям липидного спектра, что позволяет рекомендовать этот препарат для коррекции метаболического синдрома. Эти данные имеют большое значение для ОА, при котором разные проявления метаболического синдрома закономерно встречаются и являются основой его коморбидности. Интересно, что терапия Артрофеном уменьшает показатели перекисного окисления липидов.

В многоплановом исследовании И.В.Кострюковой [24] в крови больных ОА обнаружено повышение содержания ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, что еще раз подтверждает патогенетическую роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании суставного поражения при этом заболевании. Автор выявила прямую корреляционную зависимость между выраженностью клинических проявлений суставного синдрома при ОА и повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови. Наиболее тесная связь установлена между общей интенсивностью боли, индексом припухлости, индексом Лекена и ФНО- α , а также между длительностью утренней скованности, индексом припухлости и ИЛ-1. После 6 мес лечения Артрофеном наблюдалась более выраженная, чем в группе диклофенака, положительная динамика всех клинических признаков заболевания и функциональных индексов, сочетавшаяся со снижением уровня ИЛ-1 и ФНО- α . Комбинированная терапия Артрофеном и диклофенаком позволила добиться более быстрого и стойкого положительного эффекта, чем монотерапия каждым из этих препаратов. По мнению автора, положительный терапевтический эффект Артрофена обусловлен воздействием препарата на клеточные медиаторы суставного воспаления и тканевой деструкции, что подтверждается сни-

жением уровня «ключевых» провоспалительных цитокинов крови – ФНО- α и ИЛ-1.

В открытом долгосрочном рандомизированном контролируемом исследовании препарата Артрофоон у 70 больных достоверным гонартрозом оценивали клиническую эффективность и переносимость разных доз Артрофоона при длительном (от 6 мес до 2 лет) применении [25]. У всех больных наблюдался синовит коленного сустава. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто наблюдались артериальная гипертония (40%), ишемическая болезнь сердца (11,4%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (22,9%), ожирение (37,1%), хронический холецистит (11%), хронический гастрит (22,9%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка (11,4%), что позволяло объективно оценить влияние Артрофоона на сопутствующую патологию. На 2–5-й день лечения Артрофооном у отдельных больных наблюдалось незначительное обострение суставного синдрома, чаще при его назначении по 8 таблеток в сутки, которое купировалось спустя 3–7 дней. У большинства больных к 3-му месяцу лечения прекращались боли в покое и существенно уменьшились боли при движении ($p < 0,05$). Также наблюдалось уменьшение окружности коленных суставов, что в сочетании с положительной динамикой данных ультразвукового исследования свидетельствовало о стихании синовита и подтверждало противовоспалительное действие препарата. В группе больных, получавших только НПВП, тенденция к клиническому улучшению намечалась раньше (начиная с 10–14-го дня от начала терапии), однако к концу 3-го месяца терапии показатели визуальной аналоговой шкалы были выше, чем у получавших Артрофоон в дозе 8 таблеток. Прием Артрофоона в течение 3 мес по 8 таблеток в сутки с дальнейшим снижением до 4 таблеток в сутки (4-я группа) позволял поддерживать полученный положительный результат лечения. Полная отмена Артрофоона после 3-месячного курса лечения приводила к обострению суставного процесса в сроки от 1 до 3 мес, но постоянный поддерживающий прием способствовал поддержанию достигнутого положительного результата терапии на протяжении 2-летнего наблюдения ($p < 0,01$ по сравнению с показателями до начала лечения). В течение этого периода отсутствовали признаки обострения заболевания, что подтверждалось и отсутствием рецидивов выраженного синовита по данным ультразвукового исследования. Артрофоон при приеме

по 8 таблеток в сутки оказывал выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, которое превышало эффективность НПВП. Побочные эффекты лечения включали главным образом лекарственные гастропатии, требовавшие временной или постоянной отмены препарата, и встречались, как правило, у больных, получавших одновременно Артрофоон и НПВП. За период наблюдения не было зарегистрировано обострения хронических коморбидных заболеваний даже при длительном использовании исследуемого препарата и не было выявлено каких-либо существенных отклонений со стороны лабораторных показателей, отражающих функцию печени и почек.

Таким образом, Артрофоон при ревматических заболеваниях, включая ОА, специфически воздействует на ФНО- α и снижает его уровень в

биологических средах организма. Он регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, и с этих позиций его следует рассматривать как антицитокиновый препарат или как иммуностропный модулятор биологического действия, который обладает достоверной анальгетической и противовоспалительной активностью. Лечебная доза при ОА составляет 6 таблеток в сутки, а при наличии синовита или периартрита оптимальным является прием 8 таблеток в сутки. Артрофоон следует назначать в составе комплексной терапии, где он позволяет снизить дозу НПВП вплоть до полной отмены.

Наиболее выраженный и стабильный эффект при лечении ОА наступает при длительном 3–6-месячном курсовом приеме Артрофоона. Длительное лечение этим препаратом может быть рекомендовано для

стабилизации патологического процесса и профилактики развития вторичного воспаления при ОА. При обратном развитии симптоматики заболевания возможно перейти на поддерживающий прием препарата, дозировка которого подбирается индивидуально в зависимости от активности процесса и в среднем составляет 4 таблетки в сутки (2 таблетки 2 раза в сутки сублингвально, вне приема пищи). Поддерживающий прием препарата позволяет избежать выраженных обострений ОА. На первых этапах терапии Артроfoon следует назначать в комплексе с НПВП, так как видимый клинический эффект развивается в течение 1 мес его приема. В составе комплексной терапии Артроfoon применяется с целью усиления противовоспалительной терапии и более быстрого достижения ремиссии. Его целесообразно назначать в случаях непереносимости или ограниченного применения НПВП, обусловленного сопутствующими заболеваниями. Препарат обладает хорошей переносимостью и уникальной безопасностью, что позволяет применять его у больных ОА независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, тем более что он не приводит к их обострению.

Литература/References

1. Woolfe FD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Organ 2003; 81: 646–56.
2. Van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. Joint Bone Spine 2000; 67: 555–6.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press 2007; p. 3–13.
4. Henrotin Y, Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7: 355–7.
5. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16 (Suppl. 2): 15–20.
6. Buckwalter J, Lotz M, Stolz J-F. Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press 2007.
7. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005. / Nasonov E.L. Primenenie infliksimaba pri revmaticheskikh zabolevaniakh. M., 2005. [in Russian]
8. Loyau G, Pujol JP. The role of cytokines in the development of osteoarthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1990; 81: 8–12.
9. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М.: Изд-во РАМН, 2008. / Epshtein O.I. Sverkhmalnye dozy. Istoriia odnogo issledovaniia. M.: Izd-vo RAMN, 2008. [in Russian]
10. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. экспер. биол. и мед. 2012; 154 (7): 62–7. / Epshtein O.I. Reliz-aktivnost' – ot fenomena do sozdaniia novykh lekarstvennykh sredstv. Biul. eksper. biol. i med. 2012; 154 (7): 62–7. [in Russian]
11. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., 2005. / Epshtein O.I., Shtark M.B., Dygai A.M. i dr. Farmakologiya sverkhmal'nykh doz antitel k endogennym regulatoram funktsii. M., 2005. [in Russian]
12. Кислицына О.С., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артроfoon» на продукцию провоспалительных цитокинов. Бюл. экспер. биол. и мед. 2008; 145 (1): 64–7. / Kislicyna O.S., Epshtein O.I., Sergeeva S.A. Eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie vlianiia preparata «Arthrofoon» na produktiiu provospalitel'nykh tsitokinov. Biul. eksper. biol. i med. 2008; 145 (1): 64–7. [in Russian]
13. Шерстобоев Е.Ю., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. и др. Механизмы противовоспалительных свойств препарата артроfoon. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2004; с. 850–1. / Sherstoboev E.Iu., Dygai A.M., Gol'dberg E.D. i dr. Mekhanizmy protivovospalitel'nykh svoystv preparata arthrofoon. XI Rossiiskii natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». 2004; s. 850–1. [in Russian]
14. Качанова М.В., Шерстобоев Е.Ю., Бабаева А.Р. и др. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артроfoon» на продукцию

- провоспалительных цитокинов. Бюл. экспер. биол. и мед. 2008; 145 (1): 64–7. / Kachanova M.V., Sherstoboev E.Iu., Babaeva A.R. i dr. Eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie vlianiia preparata «Arthrofoon» na produktiiu provospalitel'nykh tsitokinov. Biul. eksper. biol. i med. 2008; 145 (1): 64–7. [in Russian]
15. Козловская Л.В., Мухин Н.А. и др. Потенцированные антитела к фактору некроза опухоли-α в лечении больных ревматоидным артритом. Бюл. экспер. биол. и мед. 2003; 1: 68–71. / Kozlovskaya L.V., Mukhin N.A. i dr. Potentsirovannye antitela k faktoru nekroza opukholi-a v lechenii bol'nykh revmatoidnym artritom. Biul. eksper. biol. i med. 2003; 1: 68–71. [in Russian]
16. Петров В.И., Бабаева А.Р. и др. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли-α (препарат «Артроfoon»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом. Бюл. экспер. биол. и мед. 2003; 1: 72–6. / Petrov V.I., Babaeva A.R. i dr. Sverkhmalnye dozy antitel k faktoru nekroza opukholi-a (preparat «Arthrofoon»): effektivnost' pri lechenii bol'nykh revmatoidnym artritom. Biul. eksper. biol. i med. 2003; 1: 72–6. [in Russian]
17. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Роль артрофона в комплексном лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2007; 5: 53–9. / Mazurov V.I., Rassokhin V.V. Rol' arthrofona v kompleksnom lechenii revmatoidnogo artrita. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2007; 5: 53–9. [in Russian]
18. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофона при псориазическом артрите. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 26–30. / Badokin V.V., Korsakova Iu.L. Terapevticheskaya aktivnost' i bezopasnost' arthrofona pri psoriaticheskome artrite. Consilium Medicum. 2006; 8 (8): 26–30. [in Russian]
19. Шостак Н.А., Клименко А.А., Бабаева Н.М., Павленко А.Ю. Остеоартроз (остеоартрит) – новые технологии лечения. Consilium Medicum 2007; 9 (2): 24–7. / Shostak N.A., Klimenko A.A., Babadaeva N.M., Pavlenko A.Iu. Osteoartroz (osteoartrit) – novye tekhnologii lecheniia. Consilium Medicum 2007; 9 (2): 24–7. [in Russian]
20. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Применение артрофона в лечении ревматоидного артрита и остеоартроза. Методические рекомендации. СПб., 2007. / Mazurov V.I., Rassokhin V.V. Primenenie arthrofona v lechenii revmatoidnogo artrita i osteoartroza. Metodicheskie rekomendatsii. SPb., 2007. [in Russian]
21. Варнакова Г.М., Кулеш Л.Д., Виноградова Т.А. Новые возможности предупреждения гастродуоденальных при лечении первичного остеоартрита. III Гродненские гастроэнтерологические чтения: материалы областной научно-практической конференции ГрГМУ, 2012. / Varnakova G.M., Kulesh L.D., Vinogradova T.A. Noveye vozmozhnosti preduprezhdeniia gastroduodenopatii pri lechenii pervichnogo osteoartrita. III Grodnenskie gastroenterologicheskie chteniia: materialy oblastnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii GrGMU, 2012. [in Russian]
22. Васильева Л.В., Лакхин Д.И. Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов с остеоартрозом с метаболическим синдромом под воздействием артрофона. Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья. 2009; 38: 41–5. / Vasil'eva L.V., Lakhin D.I. Dinamika pokazatelei lipidnogo spektra krovi u patsientov osteoartrozom s metabolicheskim sindromom pod vozddeistviem arthrofona. Nauch.-med. vestn. Tsentral'nogo Chernozem'ia. 2009; 38: 41–5. [in Russian]
23. Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Фисунова С.А. Клиническая картина и показатели перекисного окисления липидов у больных остеоартрозом, как критерии эффективности лечения малыми дозами антител к фактору некроза опухоли (Артроfoon) в комбинации с низкоинтенсивным лазерным излучением. Вестн. новых мед. технологий. 2011; XVIII (2): 250–1. / Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S., Fisunova S.A. Klinicheskaiia kartina i pokazatelii perekisnogo okisleniia lipidov u bol'nykh osteoartrozom, kak kriterii effektivnosti lecheniia malymi dozami antitel k faktoru nekroza opukholi (Arthrofoon) v kombinatsii s nizkointensivnym lazernym izlucheniem. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2011; KhVIII (2): 250–1. [in Russian]
24. Кострюкова И.В. Клиническая и лабораторная оценка эффективности препарата «Артроfoon» в лечении больных остеоартрозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006. / Kostriukova I.V. Klinicheskaiia i laboratornaia otsenka effektivnosti preparata «Arthrofoon» v lechenii bol'nykh osteoartrozom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2006. [in Russian]
25. Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли-α при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Клиницист. 2007; 4: 62–7. / Alikhanov B.A. Opyt dlitel'nogo primeneniia sverkhmal'nykh doz antitel k faktoru nekroza opukholi-a pri osteoartroze: effektivnost' i perezinosimost'. Klinitsist. 2007; 4: 62–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бадюкин Владимир Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. ревматологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: vbadokin@yandex.ru

Место кетопрофена в клинической практике

Н.В.Чичасова[✉], Г.Р.Имаметдинова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Применение разных форм кетопрофена позволяет добиться выраженного анальгетического и противовоспалительного эффекта у большого числа больных и хроническими артритами, и остеоартрозом. Препарат хорошо переносится, новая форма Кетонал Дуо одобрена пациентами 10 регионов Российской Федерации как эффективная и удобная для применения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность при острой, хронической боли и воспалении, безопасность, кетопрофен.

[✉]kafedrarheum@yandex.ru

Для цитирования: Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Место кетопрофена в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 133–138.

Place of ketoprofen in clinical practice

N.V.Chichasova[✉], G.R.Imametdinova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The use of various forms of ketoprofen achieves pronounced analgesic and anti-inflammatory effect in a large number of patients and chronic arthritis and osteoarthritis. The drug was well tolerated, the new form – Ketonal Duo was approved by patients in 10 regions of the Russian Federation as an effective and easy to use.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs effective in the acute, chronic pain and inflammation, safety, ketoprofen.

[✉]kafedrarheum@yandex.ru

For citation: Chichasova N.V., Imametdinova G.R. Place of ketoprofen in clinical practice. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 133–138.

Боль – один из самых распространенных симптомов, сопровождающий и патологию костно-мышечной системы, и повреждение периферических нервов, присутствующий при стоматологических, и хирургических манипуляциях, и гинекологических проблемах. Наиболее часто хроническая боль связана с воспалением суставов и околосуставных тканей. По международной статистике, заболевания суставов и позвоночника уверенно конкурируют по частоте с такими распространенными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца [1, 2]. Именно поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются чрезвычайно широко врачами разных специальностей.

Роль и место НПВП

Необходимость в противовоспалительной терапии, подчас длительной, чаще возникает у лиц пожилого возраста, как правило, имеющих коморбидные состояния. Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста зачастую осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Известно, что у 50–60% больных остеоартрозом (ОА) имеется артериальная гипертензия, у каждого пятого больного ОА – патология ЖКТ, примерно у 20% – сахарный диабет и у 15% – ишемическая болезнь сердца [5].

Механизм действия и основные эффекты

НПВП обладают 3 основными действиями – анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим. Они широко применяются в медицинской практике в первую очередь для купирования острой и хронической боли различного происхождения. Большинство препаратов этой группы по своему основному механизму действия являются неселективными ингибиторами изоферментов циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет их терапевтическое действие [6]. Незбирательное подавление ЦОГ-1 и ЦОГ-2 связано с развитием ряда побочных реакций, прежде всего, связанных с подавлением ЦОГ-1. Эти положения легли в основу разработки нового класса НПВП – ЦОГ-2-селективных препаратов (коксибов), эффективность которых при хронических воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата хорошо известна

клиницистам, а переносимость в отношении слизистой оболочки ЖКТ сопоставима с применением плацебо [7, 8]. Ранее при применении неселективных ингибиторов ЦОГ считалось, что более выраженный анальгетический или противовоспалительный эффект обязательно сопряжен и с большей частотой побочных эффектов. Однако в последние годы появились новые факты о ЦОГ-независимых механизмах эффективности и токсичности НПВП [9]. Появились сообщения о наличии у неселективных ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ингибиторов центрального механизма анальгетического действия, которое в большинстве случаев более выражено, чем у селективных ингибиторов ЦОГ-2 [10, 11].

Производные пропионовой кислоты

Данная группа лекарственных средств среди других неселективных НПВП обладает наиболее приемлемой переносимостью. В группе производных пропионовой кислоты кетопрофен отличается самая высокая анальгетическая активность, превышающая таковую при применении производных фенилуксусной кислоты (диклофенака), индолуксусной кислоты (индометацина). В этой связи Кетонал® (кетопрофен) широко использовался при необходимости купирования острой боли.

Эффективность

В работах П.С.Векшева и соавт. [12] оптимальное обезболивание при оперативных вмешательствах малой травматичности в 94,3% случаев достигалось монотерапией препарата Кетонал® в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки. При оперативных вмешательствах высокой травматичности применение препарата Кетонал® позволило уменьшить дозу наркотических анальгетиков [13]. В более раннем сравнительном исследовании эффективности разных НПВП в послеоперационном обезболивании показало преимущества препарата Кетонал® (300 мг/сут внутримышечно) перед диклофенаком (150–200 мг/сут внутримышечно) и кеторолаком (90 мг/сут внутримышечно) при лучшей переносимости препарата Кетонал®: частота нежелательных эффектов составила соответственно 4, 31 и 14% [14, 15]. Также высокая эффективность и лучшая переносимость препарата Кетонал® по сравнению с индометацином и диклофенаком отмечена при лечении болевого синдрома у больных со злокачественными образованиями [16]. При ис-

пользовании препарата Кетонал® для обезболивания в гинекологической практике после эндоскопических вмешательств было показано, что наиболее эффективной формой препарата являются таблетки форте по сравнению со свечевой и капсулированной формами [17].

В лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата используются разные формы препарата Кетонал®: пероральные, внутримышечные и локальные.

После проведения клинико-эндоскопического исследования сравнительной переносимости препарата Кетонал® (кетопрофен) с другими НПВП, показавшего низкую частоту повреждения слизистой оболочки ЖКТ (в 3% случаев) [18], сравнимую с таковой при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, мелоксикама и нимесулида), кетопрофен стал более широко применяться и в практике врачей терапевтических специальностей. При заболеваниях ревматологического профиля препарат Кетонал® показал высокую частоту развития обезболивающего эффекта: частота развития положительного эффекта составила 87–93% при использовании таблетированной формы, 79% – при использовании внутримышечных инъекций и 100% – при использовании препарата Кетонал® в виде 5% крема [19, 20]. Выраженный эффект препарата Кетонал® зарегистрирован не только для местных и пероральных форм. Ранее проведенное 2-недельное исследование внутримышечного введения 200–300 мг/сут препарата Кетонал® в ревматологической практике в сравнении с внутримышечным введением 150 мг/сут диклофенака показало большую эффективность кетопрофена (Кетонал®) по сравнению с диклофенаком в сопоставимых группах больных [21]. Эти данные подтверждаются данными метаанализа, представленного на конгрессе Американского колледжа ревматологов (ACR) в 2012 г. (рис. 1), о превосходстве кетопрофена по эффективности над ибупрофеном и диклофенаком [22].

Примечательно, что у больных ревматоидным артритом, отвечающих на кетопрофен, до назначения препарата отмечены достоверное увеличение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и тенденция к увеличению уровня других провоспалительных цитокинов по сравнению с больными, не отвечающими на кетопрофен [23]. Эти данные подтверждают, что выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект кетопрофена связан не только с ЦОГ-опосредованной ингибицией синтеза простагландинов.

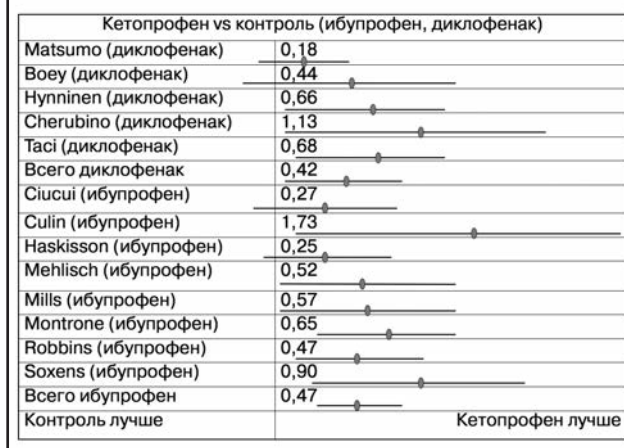
Фармакологические свойства

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики молекулы кетопрофена (Кетонал®) – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч), быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений [24]. Действительно, по данным метаанализа исследований на большом контингенте больных (около 20 тыс.), кетопрофен обладает низким риском развития ЖКТ-осложнений (табл. 1) [25], что совпадает с нашими данными [18] и с данными Н.А.Шостак о сопоставимости переносимости препарата Кетонал® с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксибом и мелоксикамом) по анализу историй болезни пациентов, поступивших в стационар с желудочно-кишечным кровотечением [26].

Особенности лекарственных форм

Эффективность локальной терапии (кремы, гели, мази) зависит от способности лекарственного препарата преодолевать кожный барьер и от выбора суточной дозы препарата. При применении НПВП в таблетированной форме врач, как правило, хорошо ориентируется в диапазоне суточных доз препарата, а при использовании средств ло-

Рис. 1. Эффективность кетопрофена в сравнении с диклофенаком и ибупрофеном (метаанализ) [22].



кальной терапии не всегда акцентирует внимание больного на дозировке мази или крема. Как и при применении любого терапевтического средства, необходимо назначать оптимальную терапевтическую дозу, обеспечивающую анальгетический и противовоспалительный эффект. Малая концентрация действующего вещества, неполное прохождение препарата непосредственно к очагу воспаления диктуют необходимость многократного нанесения мази или геля на пораженный участок в течение суток. Данные многих клинических испытаний показали, что минимальным является 4-кратное нанесение локального средства в день, а при активном воспалении частота нанесения препарата может увеличиваться до 5–6 раз в день.

Прохождение кожного барьера во многом зависит от основы противовоспалительной мази, крема или геля. Гелевая форма, безусловно, удобна для применения (более гигиенична). Считается, что средства локальной терапии в виде геля легче и быстрее проникают через кожу. Весьма интересно исследование Z.Gurol и соавт. [27], оценившее количество высвобождаемого кетопрофена, его трансдермальную абсорбцию и противовоспалительный эффект местно применяемого кетопрофена при экспериментальном артрите у мышей в зависимости от используемой основы лекарства. Сравнивались гелевая (растворимая в воде) основа и гидрофильная мазь как нерастворимая в воде основа.

Выраженность подавления воспалительного процесса во многом зависит от количества противовоспалительного средства, способного высвободиться из основы, на которой они созданы. Количество высвобождаемого кетопрофена in vitro было выше из гелевой основы при концентрации вещества от 1,3 до 5%, а при концентрации кетопрофена 5% и выше он в большем количестве высвобождался при использовании мазевой основы ($p < 0,05$). Как показано на рис. 2, при использовании жировой основы доля высвобождаемого кетопрофена находилась в прямой

Таблица 1. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ у 19 289 больных

Препарат	Число больных	Число осложнений	Частота
Диклофенак	1042	12	0,93
Ибупрофен	1999	19	0,94
Кетопрофен	506	7	0,96
Ацетилсалициловая кислота	6201	74	1,13
Напроксен	3364	38	1,20
Флурбипрофен	251	4	1,24
Пироксикам	1592	24	1,39
Индометацин	968	28	2,96

пропорции от концентрации его в мази (от 1 до 10%), а количество высвобождаемого кетопрофена из геля увеличилось только при увеличении концентрации его от 1 до 3%, а дальнейшего увеличения высвобождения активного вещества не происходило. При анализе степени высвобождения активного вещества из гелевой и мажевой основ *in vivo* она не различалась при любой концентрации кетопрофена. Авторы отмечают, что степень высвобождения кетопрофена из основы хорошо коррелировала с уменьшением экспериментального воспаления и что 3% концентрация кетопрофена в мажевой или гелевой основе была достаточной для реализации противовоспалительного эффекта. Но при этом подавление каррагенинового отека (экспериментальный артрит) при использовании мази отмечалось на 69%, а при применении геля – на 14,3%, что объясняется эффектом взаимодействия гелевой основы с натриевыми сульфатами кожи [28]. Следует отметить, что существует 2 категории лекарственных препаратов по способности прохождения кожного барьера у человека: у липофильных веществ коэффициент проницаемости через кожу коррелирует с коэффициентом высвобождения препарата, а у гидрофильных веществ коэффициент проницаемости чаще всего постоянный [29]. Кроме того, более медленная элиминация в зоне воспаления кетопрофена на жировой основе позволяет достичь более длительного присутствия противовоспалительного средства в очаге воспаления и, соответственно, более выраженного противовоспалительного эффекта.

Подобные данные получены и в другом исследовании [30]: при сравнении проникновения через кожу липофильных НПВП (ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен) и гидрофильных НПВП (диклофенак, антипирин) было показано, что проникновение липофильных препаратов через кожу человека и лишенную волос кожу крыс было выше, чем у водорастворимых препаратов. Клиническим выводом из данных исследований может быть следующее заключение: по терапевтическому эффекту НПВП на основе геля не имеют отчетливых преимуществ перед формами в виде мази или крема. В соответствии с фармакокинетикой кетопрофена быстрота его высвобождения из жировой основы и более длительное сохранение в тканях позволяют применять более редкий, чем при использовании геля, режим нанесения 2–3 раза в сутки и при выраженных воспалительных процессах.

Полученные сведения, что Кетонал® при системном применении не оказывает отрицательного влияния на хрящ [31], в сочетании с безопасностью применения этого эффективного лекарства позволяют рекомендовать его для применения и у лиц пожилого возраста для лечения вторичного синовита при артрозе, тем более что препарат Кетонал® выпускается и в формах пролонгированного действия (Кетонал® таб. 100 мг, Кетонал® ДУО).

Кетонал® ДУО

Новая форма Кетонал® ДУО представляет собой лекарственную форму, отличающуюся от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет:

- белые (около 60% общего количества) – высвобождают кетопрофен в желудке;
- желтые (около 40% от общего количества), покрытые оболочкой, – высвобождают кетопрофен в кишечнике.

Таким образом, белые пеллеты обеспечивают быстроту наступления терапевтического эффекта, а желтые – длительное противовоспалительное и анальгетическое действие. При этом значительно снижается пиковая концентрация препарата в плазме, что обеспечивает уменьшение нежелательных явлений. После перорального приема одной капсулы с модифицированным высвобождением пре-

Рис. 2. Влияние концентрации кетопрофена на степень его высвобождения из основы.

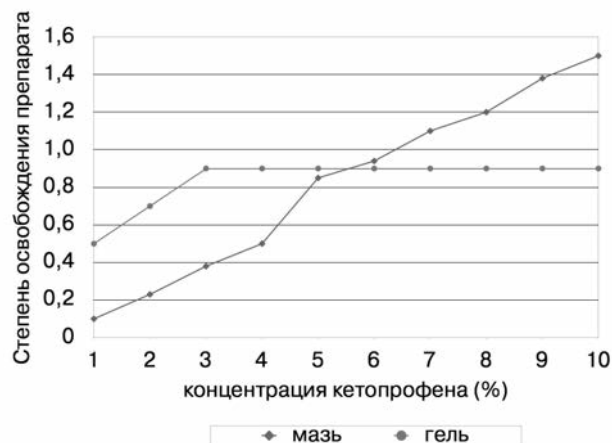
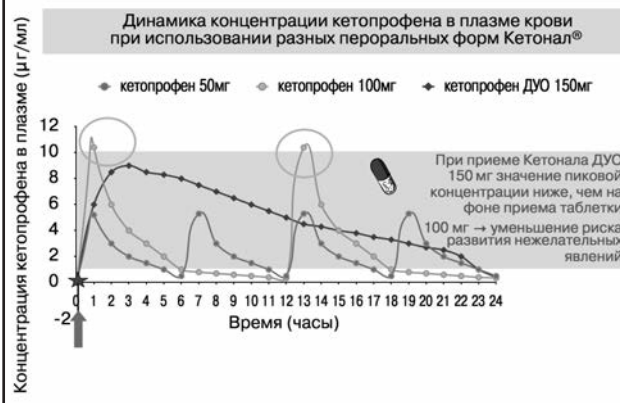


Рис. 3. Фармакокинетика капсул с модифицированным высвобождением.



парата Кетонал® ДУО максимальная плазменная концентрация кетопрофена ~10 мкг/мл достигается к окончанию 2-го часа (рис. 3), а постепенное снижение плазменной концентрации действующего вещества происходит в течение 24 ч. Прием 1 капсулы с модифицированным высвобождением препарата Кетонал® ДУО обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект в течение суток. Биодоступность кетопрофена не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата.

Результаты собственного исследования

По данным нашего открытого исследования препарата Кетонал® ДУО у больных ОА [32], была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность. Все пациенты отмечали довольно быстрое наступление обезболивающего эффекта у пациентов с ОА в первые же дни приема Кетонал® ДУО: в первые 1–3 дня обезболивающий эффект наступал через 3–4 ч (медиана 3,64 ч), через неделю – через 1–1,5 ч (медиана 1,36 ч), при этом уже в первые дни приема препарата 4 больных ОА из 24 сообщили о практически полном купировании боли через 3–4 ч. В течение первых 3–4 дней приема продолжительность такого эффекта сохранялась в течение 12 ч, далее уровень боли несколько начинал нарастать. Через 1 нед приема у 22 из 24 больных ОА обезболивающий эффект препарата сохранялся в течение 20–24 ч. Динамика количественно оцениваемых параметров гонартроза на фоне приема Кетонал® ДУО приведена в табл. 2. Как видно из приведенных в табл. 3 данных, средние значения выраженности боли, скованности и

Таблица 2. Динамика индекса WOMAC и Леккена при приеме Кетонал® ДУО в течение 1 мес у больных ОА (n=24)

Параметр	К началу лечения	Через 1 мес	p
Индекс WOMAC			
Боль (ВАШ, мм)	252,5±90,5	104,7±71,9	<0,01
Скованность (ВАШ, мм)	97,1±42,1	47,3±31,2	<0,001
Ограничение функции (ВАШ, мм)	966,7±278,1	380±218,7	<0,05
Индекс Леккена, баллы	11,2±2,5	4,6±1,7	<0,01

Таблица 3. Динамика изучаемых боли и АД на фоне 28-дневного приема Кетонал® ДУО в многоцентровом исследовании (M±SD)

Параметр	Выраженность боли (ВАШ, мм)		Систолическое АД	Диастолическое АД	Пульс
	В покое	При движении			
Исходно	56,3±12,3	75,8±13,0	132,1±15,6	82,6±9,4	74,5±7,8
К концу исследования	20,0±17,0*	31,0±21,0*	128,0±12,3	80,5±7,4	72,0±6,2

*p<0,001.

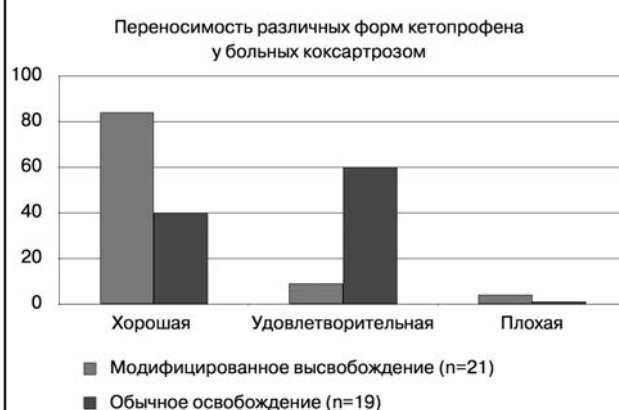
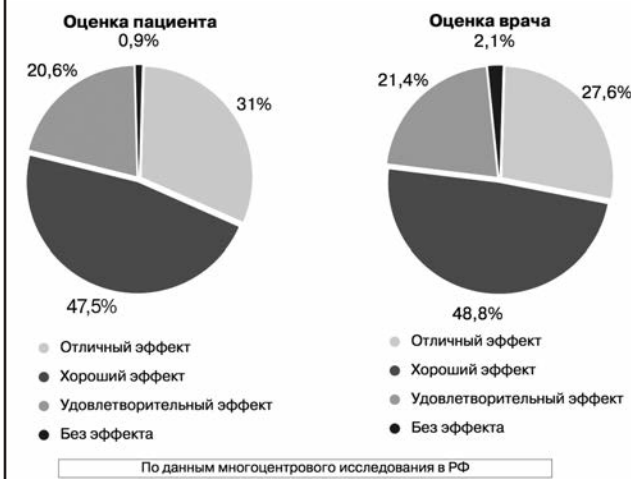
ограничения функции по индексам WOMAC и Леккена за месяц приема Кетонал® ДУО уменьшались достоверно ($p<0,05-0,01$). При этом по индексу WOMAC уровень боли в среднем на группу уменьшился на 58%, скованности – на 51% и ограничения функции – на 61%, в такой же степени отмечено и уменьшение среднего балла индекса Леккена, который отражает боль и функциональные нарушения, – на 59%. Для пациентов, имеющих высокий уровень боли и скованности, нарушений функции, постоянно нуждавшихся в приеме НПВП, улучшение на 50–60% является весьма хорошим результатом. Отмечено, что вечерний прием Кетонал® ДУО более эффективен.

По оценке врачом общей эффективности лечения больных ОА через 4 нед приема 1 капсулы Кетонал® ДУО в сутки отличный эффект терапии был зарегистрирован у 62,5% больных (у 15 из 24), очень хороший – у 16,7% (4 из 24) и хороший – у 20,8% больных (5 из 24). По оценке пациентов месяц лечения Кетонал® ДУО привел к развитию хорошего эффекта в 92% случаев (22 пациента из 24) и 2 больных отметили, что эффект был удовлетворительным (обе пациентки в возрасте старше 75 лет). Помимо одной аллергической реакции у остальных больных ОА и по клиническим, и по лабораторным параметрам переносимость препарата была хорошей, хотя средний возраст больных, включенных в исследование, составил 66,4±11,6 года. Лучшая переносимость капсул с модифицированным освобождением препарата (Кетонал® ДУО) по сравнению с формой кетопрофена при обычном освобождении действующего вещества отмечается и зарубежными исследователями (рис. 4) [33].

Эффективность при первичном ОА

С целью оценить эффективность и комплаентность использования Кетонал® ДУО в лечении ОА в стандартной суточной дозе 150 мг/сут в амбулаторной практике было проведено многоцентровое открытое клиническое исследование препарата Кетонал® ДУО [34]. Исследование проведено в 10 клинических центрах (Барнаул, Екатеринбург, Иркутск, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Санкт-Петербург, Уфа). В исследование включались больные с первичным ОА – всего 1 тыс. пациентов. Препарат назначали больным ОА, имеющим уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 мм и нуждающимся в приеме НПВП как минимум 1–3 мес в разовой дозе 150 мг на 28 дней. Возраст больных варьировал от 24 до 88 лет (среднее значение 51,7±14,3 года), длительность заболевания составила в среднем 7,3±5,8 года, медиана – 5 лет. Сопутствующие заболевания отмечены у 69,3% больных. Из больных, принимавших до включения в исследования НПВП, 74,8% пациентов причиной замены НПВП на другой препарат назвали плохую эффективность, 17,4% – плохую переносимость и 7,8% – и плохую эффективность, и плохую переносимость.

Динамика выраженности боли в покое и при движении, а также средние величины систолического и диастолического артериального давления (АД), пульса до начала лече-

Рис. 4. Сравнение переносимости форм кетопрофена с обычным и модифицированным освобождением действующего вещества.**Рис. 5. Глобальная оценка эффективности лечения Кетонал® ДУО больных ОА.**

ния и в конце исследования представлены в табл. 2. Глобальная оценка эффективности терапии, проведенная врачом и больным, представлена на рис. 5. Отличный и хороший эффект терапии отметили врачи в 76,4% случаев, а больные – в 78,5%, отсутствие эффекта, по мнению врачей, было у 2,1% больных и, по мнению пациентов, – у 0,9%. Таким образом, процент пациентов, отвечающих на терапию Кетонал® ДУО, составил 97,9% (по мнению врача) и 99,1% (по мнению пациента) больных ОА.

За время исследования было зарегистрировано 19 нежелательных явлений у 13 больных (из 1 тыс. включенных в исследование). Наиболее часто отмечены жалобы со стороны ЖКТ: изжога у 6 больных, тошнота – у 3, гастралгии – у 8,

Таблица 4. Описательная статистика для оценки удобства использования препарата Кетонал® ДУО врачом и пациентом

Оценка удобства применения Кетонал® ДУО	n	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Перцентили		
						25 th	50 th (медиана)	75 th
Врачом	377	9,5995	0,99469	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000
Пациентом	381	9,5320	1,08496	0,00	10,00	10,0000	10,0000	10,0000

в 1 случае отмечен жидкий стул. В 1 случае отмечено развитие аллергической реакции, что послужило поводом к отмене препарата, так же как и еще в 3 случаях – из-за диспепсического синдрома. В 11 случаях связи с испытуемым препаратом не зарегистрировано, только в 2 случаях тошнота, изжога, гастралгии зависели от приема препарата, в остальных случаях связь с приемом препарата была сомнительной. Выраженность симптомов непереносимости в основном была слабой (9 из 19) или средней тяжести (10 из 19). Средняя длительность нежелательных явлений была $4,2 \pm 2,3$ дня, медиана – 3,5 дня (1–8 дней). Самостоятельно купировалась тошнота в 1 случае, в остальных случаях была назначена сопутствующая терапия.

Приемлемость

Весьма интересны полученные данные регистрации удобства приема Кетонал® ДУО (табл. 4). Оценка удобства приема Кетонал® ДУО проводилась по 10-балльной шкале, где максимальное удобство оценивалось в 10 баллов. Как видно из табл. 4, по мнению большинства больных и врачей, препарат максимально удобен – медиана 10 баллов. Зарегистрирована и высокая комплаентность при назначении Кетонал® ДУО (около 98%), а основной причиной пропуска приема препарата было полное купирование боли.

Заключение

Таким образом, кетопрофен – высокоэффективный лекарственный препарат с доказанной эффективностью, высоким профилем безопасности, показанный к применению при болевом синдроме различной этиологии, степени выраженности и продолжительности.

В последней редакции 2015 г. клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике», подготовленных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов-ортопедов России, отмечено, что основой профилактики осложнений, связанных с применением НПВП, является учет факторов риска их развития и назначение наиболее безопасных НПВП. По этим рекомендациям кетопрофен фигурирует как препарат, который можно назначать при умеренно высоком кардиоваскулярном риске осложнений и в сочетании с ингибиторами протонной помпы и при умеренном риске ЖКТ-осложнений.

Литература/References

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002; 4: 15–9. / Nasonov E.L. Bolevoi sindrom pri patologii oporno-dvigatel'nogo apparata. Vrach. 2002; 4: 15–9. [in Russian]
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 10 1999; 200.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.Н., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ. 2008; 16 (7): 33–7. / Vertkin A.L., Alekseeva L.N., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. RMZh. 2008; 16 (7): 33–7. [in Russian]
- Van Dijk GV, Veenhof C, Schellevis S et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 95.
- Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. J Orth Surg Res 2007; 2: 12.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. Nature 1971; 231: 235–9.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации). М.: ИМА-пресс, 2015. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakho N.N. i dr. Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike (klinicheskoye rekomendatsii). M.: IMA-press, 2015. [in Russian]

- Crawford LJ, Lipsky PE, Brooks P et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthr Rheum 2000; 43: 4–13.
- Fitzgerald GA, Paton C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433–42.
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeveker T et al. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. Fund Clin Pharm 1995; 9: 1–7.
- McCormack K, Uguhat E. Correlation between non-steroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal model. Clin Drug Invest 1995; 9: 88–97.
- Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Ипполитов Л.И. и др. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии. Хирургия. 2002; 3: 4–10. / Vetshev P.S., Chilingariki K.E., Ippolitov L.I. i dr. Khirurgicheskii stress pri razlichnykh variantakh kholistsistektomii. Khirurgiya. 2002; 3: 4–10. [in Russian]
- Ветшев П.С., Ветшева М.С. Принципы аналгезии в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. 2002; 12: 49–52. / Vetshev P.S., Vetsheva M.S. Printsipy analgezii v rannem posleoperatsionnom periode. Khirurgiya. 2002; 12: 49–52. [in Russian]
- Кириенко П.А., Гельфанд Б.Р., Леванович Д.А. и др. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2002; 2: 14–9. / Kirienko P.A., Gelfand B.R., Levonovich D.A. i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniya. Consilium Medicum. Surgery (Suppl.). 2002; 2: 14–9. [in Russian]
- Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. Вестн. интенсивной терапии. 2002; 4: 83–8. / Gelfand B.R., Kirienko P.A., Levonovich D.A., Borzenko A.G. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh dlia posleoperatsionnogo obezbolivaniya. Vestn. intensivnoy terapii. 2002; 4: 83–8. [in Russian]
- Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Паллиативная медицина и реабилитация. 2002; 3: 48–51. / Novikov G.A., Vaisman M.A., Prokhorov B.M. i dr. Ketonal v lechenii bolevoogo sindroma u patsientov s rasprostranennymi formami zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2002; 3: 48–51. [in Russian]
- Айламазян Э.К., Нияри Д.А., Зиятдинова Г.М. Клинико-экономическое обоснование применения кетонала с целью обезболивания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2002; 6: 51–3. / Ailamazyan E.K., Niyari D.A., Ziatdinova G.M. Kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie primeneniya ketonala s tsel'yu obezbolivaniya posle endoskopicheskikh vmeshatel'stv v ginekologii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2002; 6: 51–3. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). Научно-практическая ревматология. 2001; 1: 47–52. / Chichasova N.V., Imamedinova G.R., Karateev A.E. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' ketroprofena (ketonala) pri revmatoidnom artrite (kliniko-endoskopicheskoye issledovanie). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2001; 1: 47–52. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Применение кетопрофена (кетонала) в медицинской практике. Фарматека. 2003; 5: 30–2. / Chichasova N.V., Nasonov E.L., Imamedinova G.R. Primeneniye ketroprofena (ketonala) v meditsinskoy praktike. Farmateka. 2003; 5: 30–2. [in Russian]
- Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые перспективы применения в ревматологии. Рос. ревматология. 1999; 3: 8–14. / Nasonov E.L., Chichasova N.V. Ketroprofen: novye perspektivy primeneniya v revmatologii. Ros. revmatologiya. 1999; 3: 8–14. [in Russian]
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.Б., Насонов Е.Л. Кетонал (кетопрофен) в практике ревматолога и терапевта. РМЖ. 2003; 11, 23 (195): 1288–90 [in Russian]
- Atzeni F, Sarzi-Puttini PC, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. Arthr Rheum 2013; 64 (Abstr. Suppl.): S114–S115.
- Walker JS, Sheater-Rehd RB, Carmody JJ et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of “responder” and “nonresponder”. Arthr Rheum 1987; 11: 1944–54.
- Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. J Clin Pharmacol 1998; 28: 13–22.
- Veys BM. 20 years' experience with ketoprofen. Scand J Rheum 1993; Suppl. 90: 1–44.
- Шостак Н.А., Рябкова А.А., Бабадава Н.М. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. РМЖ. 2003; 11 (15): 860–3. [in Russian]
- Guroi Z, Hekimoglu S, Demirdamar R, Sumnu M. Percutaneous absorption of ketoprofen. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. Pharm Acta Hel 1996; 71: 205–12.
- Froebe CL, Simion FA, Rhein LD et al. Stratum corneum lipid removal by surfactants: relation to in vivo irritation. Dermatology 1990; 181: 277–83.
- Walters KA. Penetration enhancers and their use transdermal therapeutic systems. In: J. Hadgraft, R.H. Guy (Eds.), Transdermal Drug Delivery, Marcel Dekker 1994, Inc., New York; p. 197.
- Morimoto Y, Hatanaka T, Sugibayashi K, Omiya H. Prediction of skin permeability of drugs: comparison of human and hairless rat skin. J Pharm Pharmacol 1992; 8: 634–9.
- Huber-Bruning O, Willbrink B, Vanroy J, Vanderveen MJ. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. Scand J Rheum 1989; 18: 29–32.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Симптом-модифицирующая терапия остеоартроза: возможности Кетонала ДУО. Consilium Medicum 2010; 12 (2): 30–5. / Chichasova N.V., Imamedinova G.R. Simptom-modifitsiruushchaya terapiya osteoartroza: vozmozhnosti Ketonala DUO. Consilium Medicum 2010; 12 (2): 30–5. [in Russian]
- Morley KD, Bernstein RM, Hughes GRV et al. A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprofen and a conventional capsule formulation of ketoprofen in patients with osteoarthritis of the hip. Cur Med Res 1984; 9: 28–34.
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В. и др. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое исследование препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Науч.-практ. ревматология. 2014; 2: 195–201. / Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V. i dr. Noveye aspekty lecheniya khronicheskoy boli: mnogotsentrovoye otkrytoe klinicheskoye issledovanie preparata Ketonal Duo u bol'nykh s degenerativnymi zabolevaniyami sustavov. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2014; 2: 195–201. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чичасова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Имамединова Гюзель Рашидовна – доц. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений

И.С.Дыдыкина^{✉1}, П.С.Дыдыкина¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

²ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии. 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Дефицит поступления витамина D, снижение его синтеза, нарушение метаболизма в печени или почках сопровождаются возникновением целого ряда функциональных расстройств, патологических состояний и заболеваний, в том числе остеопороза и его осложнений – переломов. Для профилактики и лечения этих патологических процессов в настоящее время широко применяются как нативный витамин D, так и его активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол) в составе моно- или комбинированной терапии. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов.

Ключевые слова: витамин D, метаболизм витамина D, лечение дефицитных состояний витамина D, альфакальцидол.

✉dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Коваленко А.А. Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 140–143.

The role of the active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) in the treatment of deficiency states and functional disorders

I.S.Dydykina^{✉1}, P.S.Dydykina¹, A.A.Kovalenko²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiiskaia, d. 8

Deficiency of vitamin D proceeds, reduction of its synthesis, metabolism disorders in the liver or kidney accompanied by the appearance of a number of functional disorders, abnormal conditions and diseases, including osteoporosis and its complications – fractures which are used for the prevention and treatment of these pathological processes and are now widely applied as the native vitamin D, and its active metabolites (calcitriol and alfacalcidol) consisting of mono- or combination therapy. Wide range of individual doses of Alpha D₃-Teva (alfacalcidol) minimize the risk of side effects.

Key words: vitamin D, vitamin D metabolism, the treatment of vitamin D deficiency states, alfacalcidol.

✉dydykina_is@mail.ru

For citation: Dydykina I.S., Dydykina P.S., Kovalenko A.A. The role of the active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) in the treatment of deficiency states and functional disorders. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 140–143.

История изучения витамина D связана с именами Нильса Рюберга Финсена, удостоенного в 1903 г. Нобелевской премии за внедрение фототерапии в качестве профилактики и лечения рахита у детей, а также Элмера Макколума, обнаружившего в 1922 г. в жире печени трески фактор, названный «витамин D». Позже было установлено, что предшественник витамина D₃, 7-дегидрохолестерин, присутствует в кожных покровах, молоке и печени людей.

Метаболизм витамина D

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм «нативного» витамина: D₂ и D₃, которые обладают мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими функциями [1].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне [4]. На его синтез также влияют такие факторы, как пигментация кожи человека, широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой. Известно, что примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и БАД). Именно поэтому зимой в странах, расположенных в северных широтах, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D

[5–7]. Также установлено, что с возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [8, 9], что также вызывает дефицитные состояния.

Говоря о метаболизме витамина D, необходимо отметить, что после синтеза в толще кожи он гидроксилируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [16, 17]. При рахите и остеопении уровни 25(OH)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл. При этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается. Возможно, низкое потребление кальция также становится одним из факторов, влияющих на развитие клинических проявлений костной патологии на фоне дефицита витамина D [18]. По мнению диетологов, физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [14, 15].

Далее для проявления физиологической активности 25(OH)D метаболизируется в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D – 1,25(OH)₂D, называемой также D-гормоном и кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона

(ПТГ), на концентрацию которого в свою очередь по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)2D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. Измерение в плазме крови самого 1,25(OH)2D не может являться индикатором запасов витамина D, поскольку вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [10]. К тому же, концентрация 1,25(OH)2D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2, 11].

В кишечнике D-гормон регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона. В почках он наряду с другими кальциемиметическими гормонами регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Также D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Вместе с тем он увеличивает активность и количество остеокластов, что стимулирует костную резорбцию, хотя есть исследования, показывающие, что под его влиянием происходит подавление имеющейся повышенной костной резорбции. D-гормон способствует формированию микромозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня 1,25(OH)2D, что вызывает нарушение всасывания кальция. Уменьшение уровня кальция в плазме крови и понижение D-гормона в свою очередь могут вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Развившийся по такому механизму вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокла-

стическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что в свою очередь приводит к остеопорозу и повышению риска развития переломов [12].

Уменьшение поступления витамина D и дальнейшей продукции D-гормона также ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы к D-гормону присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)2D. Таким образом, недостаточность D-гормона вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие – повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме препаратов витамина D по сравнению с контрольными группами [13].

Показанием для скрининга дефицита витамина D с определением 25(OH)D в сыворотке крови являются следующие состояния и заболевания, исходы которых могут улучшиться при лечении препаратами витамина D: остеопения, остеопороз, гиперпаратиреоз, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, остеоартроз, ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани, синдром мальабсорбции, а также планируемое назначение бисфос-

фонатов (коррекция дефицита витамина D позволит предупредить гипокальциемию), наличие в анамнезе указаний на мышечную слабость, частые падения, прием глюкокортикоидов, противосудорожных, противогрибковых препаратов и т.д. [28, 30].

Применение метаболитов витамина D

Для профилактики и лечения описанных патологических процессов в настоящее время широко применяются как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся аналогами витамина D. Учитывая, что использование данной группы препаратов при терапии остеопороза довольно продолжительно, большое внимание уделяется хорошей переносимости и безопасности этих лекарственных средств. При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D примерно у 2–4% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, например, гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко [28]. При этом профиль безопасности нативного витамина D и активных метаболитов в целом сопоставим [22, 31, 32]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (сначала 1 раз в неделю, затем – 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [29]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с применением уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние больного и уровень кальция в крови [19].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D_3 – 1 α -гидроксилирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно [26], следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии больных старше 45 лет, а также тех, кто страдает разными хроническими заболеваниями почек [27].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии остеопороза в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Помимо этого показанием к назначению активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек со СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов [2, 20, 21].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у лиц со сниженной СКФ [22]; при компенсации дефицита 25(OH)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [23] и диабетической нефропатией [24].

Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на результативность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания витамина D в

кишечнике, ухудшение его метаболизма в печени или почках, в том числе из-за снижения клиренса креатинина. При этом активные метаболиты витамина D, такие как кальцитриол и альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева®), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активный D-гормон нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [19, 25]. Однако кальцитриол хоть и является эффективным даже при тяжелых поражениях печени, из-за особенностей фармакокинетики должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации, кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Альфакальцидол же является пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм он не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен однократно.

Таким образом, препараты активных метаболитов витамина D, такие как альфакальцидол, оказывают лечебные эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами менопаузальной гормональной терапии) и солями кальция. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов. А высокая терапевтическая результативность препарата в предупреждении возникновения новых переломов, устранении болевого синдрома и снижении частоты падений способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Pod red. L.I.Benevolenskoi, O.M.Lesniak. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911–30. Doi: 10.1210/jc.2011-0385.
3. Казюлин А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ, 2007. / Kaziulin A.N. Vitamin D. M.: GOU NTTs AMT, 2007. [in Russian]
4. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis – related fractures. Eur J Clin Invest 1996; 26: 436–42.
6. Торопцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. / Toroptsova N.V. Epidemiologia, pervichnaia profilaktika i lechenie postmenopauzal'nogo osteoporozu v usloviakh polikliniki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2007. [in Russian]
7. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. Общая врачебная практика. 2004; 1: 26–32. / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. Defitsit vitamina D sredi pozhiykh liudei. Obshchaia vrachebnaia praktika. 2004; 1: 26–32. [in Russian]
8. Holick MF. McCollum Award Lecture 1994. Vitamin D – New horizons for the 21 century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 610–30.
9. Марченкова Л.А. Остеопороз: достижения и перспективы. Материалы Всемирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г. (Чикаго, США). Остеопороз и остеопатия. 2000; 3: 2–5. / Marchenkova L.A. Osteoporoz: dostizheniia i perspektivy. Materialy Vsemirnogo kongressa po osteoporozu, 15–18 iunia 2000 g. (Chikago, SShA). Osteoporoz i osteopatii. 2000; 3: 2–5. [in Russian]
10. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–6S.
11. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication

- No. 07–E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
12. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J. Bone Miner Res* 2004; 19: 270–8.
 13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b3692. Doi: 10.1136/bmj.b3692.
 14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8. / Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-8. [in Russian]
 15. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshchestva: Spravochnik. M.: MTsFER, 2004. [in Russian]
 16. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–4.
 17. Gómez de Tejeda Romero MJ, Sosa Henriquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3 (1): 53–64.
 18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
 19. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ia., Sosunova N.V. Al'fakaltsidol (Al'fa D₃-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. *Osteoporoz i osteopatii*. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
 20. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
 21. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013; 2: 14–29. / Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ia. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoza, vneskeletnye efekty. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 2: 14–29. [in Russian]
 22. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
 23. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014. Doi: 10.1111/hdi.12209.
 24. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2014; 14 (66). Doi: 10.1186/1472-6823-14-66.
 25. Дыдыкина И.С. Роль витамина D в лечении остеопороза. Современ. ревматология. 2008; 1: 12–6. / Dydykina I.S. Rol' vitamina D v lechenii osteoporoza. *Sovrem. revmatologiya*. 2008; 1: 12–6. [in Russian]
 26. Poole Arcangelo V, Peterson AM. *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach* 2013; 536: 56.
 27. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10). / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' al'fakaltsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya*. 2014; 1 (10). [in Russian]
 28. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaiia korrektsiia. *RMZh*. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
 29. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Д₃ Тева®, ЛСР-007813/10. / Instrukttsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Al'fa D₃ Teva®, LSR-007813/10. [in Russian]
 30. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
 31. Richy F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176–86.
 32. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 63–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: dydykina_is@mail.ru

Дыдыкина Полина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Коваленко Алексей Анатольевич – мл. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии

Эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии

В.Н.Храмин[✉], В.А.Андреева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является серьезным осложнением сахарного диабета. Целью данного обзора является оценка эффективности и безопасности α -липоевой кислоты (АЛК, тиоктовой кислоты) в лечении ДПН. АЛК является эффективным средством лечения ДПН, сочетая выраженное и быстрое антиноцицептивное действие с отсроченными патогенетическими эффектами. В клинической практике АЛК может быть препаратом выбора у больных с симптомной ДПН в сочетании с легким и умеренным сенсорным дефицитом, а также при сочетании ДПН с поражением вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, α -липоевая кислота, тиоктовая кислота.

✉Khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храмин В.Н., Андреева В.А. Эффективность α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 144–148.

The efficacy of α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy

V.N.Khramilin[✉], V.A.Andreeva

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Diabetic polyneuropathy (DN) is a serious complication of diabetes. The aim of this review is to assess the efficacy and safety of α -lipoic acid (ALA, thioctic acid) in treatment of DN. ALA is an effective and safe treatment of DN, associated with strong and rapid antinociceptive action with delayed pathogenetic effects. In clinical practice, ALA can be used as a treatment of choice in patients with symptomatic DN associated with light and moderate sensorial deficit, as well as in case of combination of DN and the autonomic nervous system disorders.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, α -lipoic acid, thioctic acid.

✉Khramilin_RGMU@mail.ru

For citation: Khramilin V.N., Andreeva V.A. The efficacy of α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 144–148.

Введение

Сахарный диабет (СД) может привести к развитию целого спектра неврологических осложнений, самым распространенным из которых является дистальная симметричная сенсомоторная диабетическая полинейропатия (ДПН). По данным литературы, средняя распространенность ДПН составляет ~30% и заболеваемость – ~2% в год [59, 71]. ДПН сопровождается развитием сенсорного дефицита разной степени тяжести, что в значительной мере увеличивает риск травмы и развития синдрома диабетической стопы [43, 59]. Кроме того, в ряде случаев ДПН сопровождается развитием выраженной нейропатической боли, что существенно ухудшает качество жизни пациентов [24, 49, 59]. Данное осложнение может возникнуть у 20% больных СД [24, 59, 62]. Более того, нейропатическая боль является независимым предиктором повышенной смертности при СД [19, 23]. Еще одним серьезным проявлением ДПН является кардиальная автономная нейропатия (КАН) [55], приводящая не только к нарушению вариабельности сердечного ритма и развитию постуральной гипотензии, но и к тяжелым аритмиям и внезапной смерти [55, 64, 65].

Ранняя диагностика ДПН и КАН имеет первостепенное значение [59, 62]. Диагностика ДПН основана на клиническом обследовании, в редких случаях требуется исследование нервной проводимости или более сложные исследования [59, 62]. Диагностика КАН основывается на исследовании классических сердечно-сосудистых вегетативных рефлексов [22], в то время как более сложные методики продолжают служить научно-исследовательскими инструментами [55]. Адекватный контроль гликемии сопровождается снижением риска развития ДПН в случае с пациентами с СД типа 1, но у пациентов с СД типа 2 данный эффект выражен в меньшей степени [15]. В данной статье обобщены накопленные данные по применению α -липоевой кислоты (АЛК) при ДПН.

Общие данные

Патогенетическая терапия ДПН невозможна без четкого представления о механизмах развития данного осложнения. Более того, необходимо признать, что в настоящее

время наши знания о патогенезе ДПН достаточно ограничены и, соответственно, ограничен и существующий выбор препаратов с потенциальной патогенетической активностью [13, 62, 74]. Помимо АЛК в качестве средств патогенетической терапии исследовались ингибиторы альдозоредуктазы, γ -линоленовая кислота, витамин Е, ингибитор протеинкиназы С рубоксистаурин; фактор роста нервов и другие факторы роста, влияющие на регенерацию нервов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, С-пептид и бенфотиамин [9, 13, 14, 52, 61, 62, 74]. В настоящее время существуют экспериментальные доказательства того, что, окисляясь, холестерин липопротеинов низкой плотности оказывает нейротоксическое действие [63], и гиперлипидемия является важным фактором риска для развития ДПН [44, 46, 60]. Доказано, что гиполипидемическая терапия может способствовать улучшению функции нерва [6, 20, 46]. Существующие данные свидетельствуют о возможном потенциальном влиянии фенофибрат на развитие ДПН и риск ампутаций у больных СД [43, 46].

Несмотря на множество потенциальных терапевтических стратегий, результаты исследований большинства субстанций показали их низкую или субоптимальную эффективность или неадекватный профиль безопасности. Наиболее исследованным вариантом патогенетической терапии является АЛК.

АЛК представляет собой средней длины цепь из жирных кислот. Биосинтез происходит за счет расщепления линолевой кислоты [7]. Молекулярная формула АЛК – $C_8H_{14}O_2S_2$, молекулярная масса – 206,32556 [7]. АЛК существует в виде двух стереоизомеров: R(+)-АЛК и S(-)-АЛК [8]. В природе R(+)-АЛК встречается в таких растениях, как шпинат и брокколи, а также в сердце, печени, почках животных и является коэнзимом оксоглутаратдегидрогеназы [8, 17]. В этом виде она задерживает и/или уменьшает процессы тканевого окисления [7]. Медицинские препараты содержат рацемическую смесь двух стереоизомеров [7, 17]. После введения препарата R(+)-стереоизомер быстрее и полнее всасывается, чем S(-)-стереоизомер [7, 17]. Более того, R(+)-стереоизомер более активен, поэтому некоторые исследователи высказывают мнение о необходимости

применения более высоких концентраций R(+)-стереоизомера в коммерческих препаратах. Тем не менее эффективность R(+)-АЛК не была изучена в клинических исследованиях при ДПН.

Существуют доказательства того, что АЛК оказывает благотворное воздействие на сосудистую дисфункцию, окислительный стресс и утилизацию глюкозы при СД, являющиеся основными звеньями патогенеза ДПН [13, 74]. В ряде работ продемонстрировано, что АЛК улучшает микроциркуляцию, в частности сокращает время достижения капиллярного пикового кровотока после артериальной окклюзии [26, 27]. Использование в качестве оценки метода окклюзионной венозной плетизмографии показало, что АЛК улучшает NO-опосредованную вазодилатацию при СД [29]. Также существуют данные о влиянии АЛК на реологические функции [30]. Помимо этого есть данные о влиянии на эндотелиальную дисфункцию и улучшении реологических параметров на фоне терапии АЛК [54]. Кроме того, было показано уменьшение концентрации маркеров окислительного стресса, например гидроперекисей липидов в плазме [5, 12]. Терапия АЛК приводит к снижению NF-κB-связывающей активности моноклеарных клеток крови [31, 32], вероятно, это происходит вторично за счет уменьшения выраженности окислительного стресса.

В ходе ряда исследований показано увеличение периферической утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину после перорального и внутривенного введения АЛК [21, 34, 35]. У пациентов с СД типа 2 и ДПН дополнительно отмечена стимуляция выработки аденозинтрифосфата мышцами за счет улучшения функционирования митохондрий [10]. Экспериментальные исследования показывают, что АЛК восстанавливает уровень глутатиона, предотвращает перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов (например, супероксиддисмутазы и каталазы в периферических нервах), увеличивает кровоток, утилизацию глюкозы в сочетании с увеличением скорости нервной проводимости [41, 42, 56]. Кроме того, она корректирует дефицит нейропептидов (например, нейропептид Y и вещества P) в спинном мозге [25] и подавляет активацию NF-κB в периферических нервах [11]. Также АЛК оказывает нейропротективное действие за счет уменьшения выраженности реперфузионного поражения [40], увеличения аденозинтрифосфата [18], уменьшения перекисного окисления липидов [42] и уменьшения гипералгезии [16].

Проведен ряд исследований по лечению эректильной дисфункции при СД, в частности, был показан положительный эффект в релаксации пещеристого тела у животных с СД [33, 36]. Недавнее открытое 12-недельное исследование показало, что лечение АЛК может улучшить эректильную функцию, а также оказать положительное действие на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и липидов в сыворотке крови [39].

Биодоступность АЛК составляет 30% [17, 57, 58]. Она всасывается в тонком кишечнике и поступает в печень через портальную систему, где частично метаболизируется (S-метилирование и β-окисление) и поступает в системный кровоток [17, 57]. АЛК способна проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в межклеточном и внутриклеточном пространстве [8, 17]. Хотя пациенты с хронической болезнью почек демонстрируют пониженный почечный клиренс АЛК и ее метаболитов, общий клиренс АЛК плохо коррелирует с клиренсом креатинина [58], так как значительная часть АЛК экскретируется с желчью с последующим превращением в неактивные метаболиты [57].

Клиническая эффективность при ДПН

Терапевтическая эффективность АЛК при ДПН была исследована в нескольких рандомизированных двойных

слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные класса Ib) [45].

В большинстве исследований [48, 51, 66, 69, 72] АЛК вводили перорально, внутривенное назначение исследовали в 3 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [4, 67, 68]. Назначение АЛК в течение 3–5 нед сопровождается значительным уменьшением выраженности симптомов ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение) и клинических признаков (ахиллов рефлекс, вибрационная, температурная и болевая чувствительность, мышечная сила) [4, 51, 66–68]. В ретроспективном анализе отдельных пациентов, участвующих в исследовании ALADIN II (AlphaLipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [48], было показано, что назначение АЛК в дозе 600 и 1200 мг в день перорально в течение 2 лет сопровождалось значительным улучшением проводимости по моторным и сенсорным нервам.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie) было показано улучшение вариабельности сердечного ритма после 4 мес лечения АЛК 800 мг/сут перорально, что определило место АЛК в лечении пациентов с КАН [72].

Исследование NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid) [69] – самое длительное плацебо-контролируемое клиническое исследование по пероральной терапии ДПН, опубликованное на сегодняшний день. В данной работе оценивали эффективность и безопасность 4-летнего приема АЛК в дозе 600 мг в день. Первичной конечной точкой была комбинированная шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs), дополненная 7 нейрофизиологическими тестами [69]. Вторичные критерии оценки включали NIS, NIS-LL, нервную проводимость и количественные сенсорные тесты. В исследовании не выявлено достоверных различий между группами по первичному критерию оценки ($p=0,105$) [69]. Тем не менее на фоне терапии АЛК достигнуто значительное улучшение по сравнению с исходными значениями в сравнении с плацебо по шкале NIS ($p=0,028$), NIS-LL ($p=0,05$) и субшкале NIS-LL – мышечная сила ($p=0,045$) [69]. Более того, именно в группе АЛК отмечено большее число пациентов с клинически значимым улучшением и меньшее число больных с прогрессией ДПН по шкалам NIS ($p=0,013$) и NIS-LL ($p=0,025$) [69]. Общая оценка переносимости и частота прекращения лечения не отличались между группами. Серьезные нежелательные явления были более частыми в группе АЛК (38,1%), чем в группе плацебо (28,0%) [69]. С другой стороны, пролонгация интервала QTc до 60 мс значительно чаще отмечалась в группе плацебо (5,0% против 1,4%; $p=0,0497$), более того, смертность была выше именно в группе плацебо [6 (2,7%) против 3 (1,3%)]. Авторы пришли к выводу, что длительная терапия АЛК безопасна и, несмотря на отсутствие достоверной динамики первичного критерия оценки, отмечаются клинически значимые улучшения и профилактика прогрессии нейропатического дефицита [69].

История применения АЛК достаточно обширна. АЛК широко назначают во многих странах, в частности в Германии, данные постмаркетинговых наблюдений свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата и низкой частоте серьезных нежелательных явлений [47].

В настоящее время опубликован ряд метаанализов клинических исследований применения АЛК при ДПН. Первый метаанализ оценивал эффективность внутривенного назначения АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3 нед (без лечения по выходным) при симптомной ДПН в 4 схожих РКИ [70]. В метаанализ вошли 1258 пациентов (АЛК: $n=716$; плацебо: $n=542$). По результатам метаанализа АЛК эффективнее, чем плацебо, снижала выраженность симптомов ДПН по шкале TSS (Total Symptom Score) на 24,1% (95% доверительный интервал – ДИ 13,5–33,4%) и на 16,0% (ДИ 5,7–25,2%) – по шка-

ле NIS-LL [70]. Частота ответа на терапию была достоверно выше на АЛК (52,7% против 36,9%, $p < 0,05$). Следует отметить, что АЛК наращивает эффективность в течение всего курса применения, но достоверная разница с плацебо появилась начиная с 8-го дня терапии, что в настоящее время определяет длительность внутривенной терапии при клиническом применении препаратов АЛК [70]. Частота нежелательных явлений на фоне терапии АЛК была сравнима с плацебо. Результаты этого метаанализа показали, что лечение АЛК 600 мг в день внутривенно в течение 3 нед является безопасным и значительно улучшает симптомы нейропатии и нейропатического дефицита (данные класса Ia) [70].

Еще 3 последних метаанализа [37, 38, 28] подтвердили эти данные. В 1-й метаанализ [37] вошли 5 РКИ с 1160 участниками. В 4 из этих РКИ терапия АЛК сопровождалась значительным улучшением нейропатической симптоматики и неврологического дефицита. Был сделан вывод, что АЛК в дозе 600 мг в день внутривенно в течение 3 нед эффективна для лечения ДПН и хорошо переносится [37]. Второй метаанализ [38] является системным обзором 4 РКИ с использованием в качестве конечной точки TSS. Было показано, что АЛК эффективнее плацебо на -2,26 по шкале TSS (95% ДИ -3,12--1,41) [38]. Соответствующие различия для перорального применения АЛК (2 РКИ) составили -1,78 (ДИ -2,45--1,10) и -2,81 (ДИ -4,16--1,46) для внутривенного введения (2 РКИ). Важно отметить, что внутривенная терапия АЛК в дозе 600 мг в день в течение 3 нед сопровождалась существенно большим клинически значимым снижением нейропатической боли, при пероральном назначении значимое улучшение появлялось после 3–5 нед (600 мг в день) и было выражено в меньшей степени [38]. В последний систематический обзор [28] было включено 15 китайских РКИ с использованием 300–600 мг АЛК в день в течение 2–4 нед. В результате продемонстрировано, что кратковременная внутривенная терапия АЛК эффективна в отношении влияния на различные показатели нервной проводимости [28]. Отношение шансов эффективности для АЛК составило 4,03 (ДИ 2,73–5,94) [28].

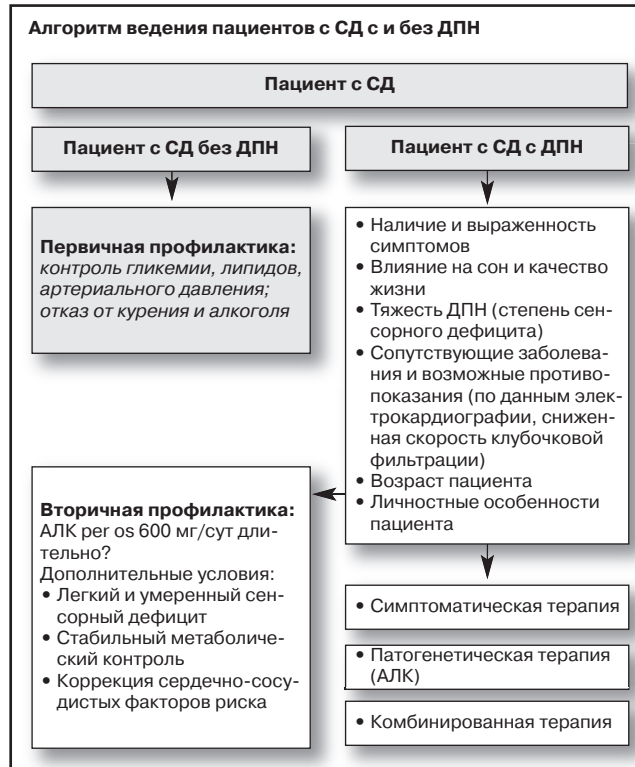
Следует признать, что АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности [4, 47, 70, 74]. Наиболее частыми побочными эффектами являются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, вздутие, дискомфорт и понос) и реакции в месте инъекции (для внутривенного препарата) – зуд, крапивница, дерматит [4, 47, 70, 74]. Достаточно редко встречаются головокружение и неспецифические психиатрические жалобы, особенно тревога и расстройство сна [4, 47, 70, 74]. В очень редких случаях – повышение уровня печеночных ферментов и гипогликемии и, крайне редко, незначительное снижение уровня тиреоидных гормонов и ларингоспазм [4, 47, 70, 74].

Таким образом, АЛК является эффективным и безопасным средством лечения ДПН, что подтверждено результатами нескольких двойных слепых РКИ (данные класса Ib). Кроме того, 4 метаанализа подтвердили эти наблюдения на самом высоком уровне доказательности (доказательства класса Ia).

Однако остается достаточно много практических вопросов клинического применения АЛК. Важно отметить, что АЛК имеет несколько дополнительных преимуществ по сравнению с другими антиноцицептивными препаратами, которые в настоящее время лицензированы и используются для симптоматической терапии нейропатической боли:

- 1) лучше переносится;
- 2) более быстрое начало действия;
- 3) сочетание антиноцицептивной активности с патогенетическим действием (уменьшение сенсорного дефицита, улучшение нервной проводимости).

В повседневной клинической практике АЛК наиболее часто назначается в нескольких случаях [2, 45]:



- Во-первых, для лечения пациентов с нейропатической симптоматикой, особенно тех, у кого имеются такие симптомы, как парестезии и онемение в дополнение к боли, или тех, у кого имеются сопутствующие заболевания и применение других анальгетиков невозможно [13, 73]. Такие сопутствующие заболевания включают ожирение, хроническую почечную недостаточность, тяжелую печеночную патологию, ишемическую болезнь сердца и варианты вегетативной дисфункции [13, 73].
- Во-вторых, АЛК может быть назначена у пациентов с симптомной нейропатией в сочетании с легким или умеренным сенсорным дефицитом. В данной ситуации регресс ДПН в виде улучшения клинических проявлений и, вероятно, уменьшения нейропатического дефицита более вероятен, чем при тяжелой ДПН с выраженным сенсорным дефицитом [13, 69, 74]. АЛК предпочтительнее классических анальгетиков, которые лишь способны облегчить симптоматику без регресса неврологического дефицита и более токсичны [13, 50]. Ретроспективное исследование из Германии показало, что переход от длительного лечения АЛК на габапентин при болевой ДПН сопровождается значительно более высокой частотой побочных эффектов, амбулаторных визитов и увеличением ежедневных расходов на лечение [50].
- В-третьих, АЛК может быть предпочтительна у пациентов с СД, которые имеют кардиальную вегетативную нейропатию.

Тем не менее в настоящее время остается много вопросов, в частности: когда следует начинать терапию АЛК, какова оптимальная длительность терапии и сравнительная эффективность АЛК и симптоматических препаратов?

Международная экспертная группа по ДПН признает внутривенную терапию АЛК как единственный достаточно эффективный вариант патогенетической терапии [59]. Недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включивший 58 РКИ с применением 29 препаратов и объединивший 11 883 пациентов, продемонстрировал максимальную эффективность АЛК (при пероральном назначении) в сравнении с 15 анальгетика-

ми для 50% облегчения боли (относительный риск 2,25; ДИ 1,51–3,00) [53].

Одним из важных ограничений, не только для АЛК, но и для любого симптоматического препарата, используемого в терапии ДПН, является небольшая длительность всех существующих РКИ (как правило не более 3 мес).

Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня HbA_{1c}, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 3]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, с умеренным стажем СД и уровнем HbA_{1c} < 8% [1, 3]. Можно предположить, что назначение АЛК в условиях оптимального контроля гликемии, уровня липидов и коррекции других факторов риска прогрессии ДПН может оказаться значительно эффективнее как в лечении ДПН, так и в профилактике прогрессии сенсорного дефицита. Однако в целом ряде случаев не удастся достичь желаемого клинического эффекта, в этой ситуации целесообразно рассматривать варианты комбинированной терапии. В данном контексте АЛК выступает как потенциальный кандидат для комбинации с любым симптоматическим препаратом, особенно если учесть разнонаправленность механизмов действия данных препаратов (см. рисунок) [2].

Заключение

В клинической практике АЛК можно рассматривать как препарат выбора у пациентов с симптомной ДПН в сочетании с легким и умеренным сенсорным дефицитом, значимой сопутствующей патологией, а также при сочетании ДПН с поражением вегетативной нервной системы.

Литература/References

- Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. архив.* 2005; 10: 15–9. / Bregovskii V.B., Posokhina O.V., Karpova I.A. Prediktory effektivnosti lecheniia diabeticheskoi polineuropatii nizhnikh konechnostei alfa-lipoevoi kislotoi. *Tерапевт. arkhiv.* 2005; 10: 15–9. [in Russian]
- Храмылин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014; 16: 48–53. / Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Iu. Kombinirovannaiia terapiia bolevoi diabeticheskoi polineuropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2014; 16: 48–53. [in Russian]
- Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* 2010; 2: 3–7. / Khramilin V.N., Demidova I.Iu., Ignatova O.Iu. Otsenka effektivnosti razlichnykh rezhimov peroral'noi terapii alfa-lipoevoi kislotoi bolevoi formy diabeticheskoi perifericheskoi polineuropatii. *Sakharnyi diabet.* 2010; 2: 3–7. [in Russian]
- Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha lipoic acid: the SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
- Androne L, Gavan NA, Veresiu IA, Orasan R. In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo* 2000; 14: 327–30.
- Antonoglou C, Papanas N, Maltezos E. Lipid-lowering therapy in the diabetic foot: seeing the whole iceberg and not just the tip. *Curr Vasc Pharmacol* 2012. [Epub ahead of print].
- Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6112>
- Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:term+@rn+@rel+1077-28-7>
- Bansal D, Badhan Y, Gudala K, Schifano F. Ruboxistaurin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized clinical trials. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 375–84.
- Barbiroli B, Medori R, Tritschler HJ, Iotti S. Thioctic acid stimulates muscle ATP production in patients with type-2-diabetes and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Stoffwechsel* 1996; 5 (Suppl. 3): 71–6.
- Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-κB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46: 1481–90.
- Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP et al. Alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1495–500.
- Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whether pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327–33.
- Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R; Ranirestat Study Group. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32: 1256–60.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543.
- Cameron NE, Jack AM, Cotter MA. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 125–35.
- Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev* 2007; 12: 343–51.
- Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP et al. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001; 50: 1927–37.
- Coppini DV, Bowtell PA, Weng C et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 519–23.
- Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51: 562–6.
- Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 401–13.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–8.
- Forsblom CM, Sane T, Groop PH et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 4: 1253–62.
- Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123–8.
- Garrett NE, Malcangio M, Dewhurst M, Tomlinson DR. Alpha-Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. *Neurosci Lett* 1997; 222: 191–4.
- Haak E, Usadel KH, Kusterer K et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 168–74.
- Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M et al. The effect of alpha-lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res* 1999; 58: 28–34.
- Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 465–71.
- Heitzer T, Finckh B, Albers S et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 53–61.
- Hoffman M, Zimmer G. Lipoate prevention of diabetic microangiopathy. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G, editors. *Lipoic acid in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1997; p. 168–74.
- Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-κB. *Diabetologia* 1999; 42: 222–32.
- Hofmann MA, Schiekofer S, Kunitz M et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-κB binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1310–6.
- Hurdag C, Ozkara H, Citci S et al. The effects of alpha-lipoic acid on nitric oxide synthetase dispersion in penile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Tissue React* 2005; 27: 145–50.
- Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ et al. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 284–8.
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, Haring HU. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors* 1999; 10: 169–74.
- Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Corpus cavernosum dysfunction in diabetic rats: effects of combined alpha-lipoic acid and gamma-linolenic acid treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 380–6.

37. McIluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 377–85.
38. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279.
39. Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 55–63.
40. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemiareperfusion injury of peripheral nerve. *J Neurol Sci* 1999; 163: 11–16.
41. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 1160–7.
42. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 631–9.
43. Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: established and emerging treatments. *Acta Clin Belg* 2007; 62: 230–8.
44. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 682–90.
45. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (18): 2721–31.
46. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–8.
47. Rathmann W, Haastert B, Delling B et al. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions: a correlational study approach using multiple data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7: 51–7.
48. Reljanovic M, Reichel C, Rett K et al. Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid). A two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31: 171–9.
49. Resnick HE, Vinik AI, Schwartz AV et al. Independent effects of peripheral nerve dysfunction on lower-extremity physical function in old age. The Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1642–7.
50. Ruessmann HJ. German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 174–7.
51. Ruhnau K-J, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–3.
52. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications* 2010; 24: 354–60.
53. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14: 167–84.
54. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111: 343–8.
55. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–53.
56. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49: 1006–15.
57. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1257–67.
58. Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H et al. Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 313–28.
59. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
60. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–50.
61. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma* 2011; 1: 68–76.
62. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K et al. Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4981–5007.
63. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 2009; 58: 2376–85.
64. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010; 33: 1688–90.
65. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
66. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–70.
67. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
68. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
69. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
70. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
71. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–9.
72. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20: 369–73.
73. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S52–7.
74. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 173–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Храмлиин Владимир Николаевич — канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова. E-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru
Андреева Валерия Александровна — аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова

