

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №2, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



РЕВМАТОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЯ RHEUMATOLOGY NEUROLOGY

Диагностика и лечение
хронической ишемии мозга

Постинсультная спастичность

Болезнь мелких сосудов:
возможные лечебные стратегии

Геморрагическая трансформация
инфаркта мозга в постинсультном
периоде

Умеренные когнитивные расстройства

Фасеточный синдром

Лечение хронической боли
в суставах и спине

Вопросы качества жизни

Диабетическая полинейропатия

Результаты исследований

Сочетанная терапия неврастении

Инсомнические нарушения
при тревожных расстройствах

Современные рекомендации
по лечению остеоартроза

CONSILIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №2
2016, VOL. 18, NO. 2

Главный редактор номера:

д.м.н., профессор Л.В. Стаховская
Ludmila V. Stakhovskaya, MD, PhD

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

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. 2016 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. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева

nelly@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)
Alexandr 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. Iliina, 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 Yu. 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)

Щербаков 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)
Avgust 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 L. Kozlovskaja, 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)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. 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 Yu. 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. Vizel, 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 Yu. 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 Yu. 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 Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Петунина Н.А. профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. 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

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Диагностика и лечение хронической ишемии мозга

А.И.Федин

8

Гипергомоцистеинемия и C677T полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет

Е.И.Кимельфельд, Е.А.Кольцова, Е.А.Петрова, Т.В.Тупицына, П.А.Сломинский, С.А.Лимборская

13

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базилярной системе

А.П.Толмачев, К.В.Анисимов, Н.А.Шамалов

18

Особенности спектра и концентрации продуктов пуринового и пиримидинового обмена при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

О.В.Лянг, В.Н.Федоров, А.Г.Кочетов, Н.А.Шамалов, Л.В.Стаховская

22

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение)

В.В.Гудкова, Л.В.Губский, И.Л.Губский, Г.В.Панов, Н.Н.Волкова, А.К.Никогосова, Т.А.Логунова, А.Г.Гуцалюк, В.П.Подерина, Е.И.Кимельфельд, Е.В.Усанова

27

Постинсультная спастичность

Д.Р.Хасанова, Н.В.Агафонова, Г.Х.Старостина, Л.В.Крылова

31

Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом

Е.А.Ковражкина, Л.В.Стаховская, О.Д.Разинская

37

НАРУШЕНИЯ ВЫСШИХ МОЗГОВЫХ ФУНКЦИЙ

Умеренные когнитивные расстройства

А.А.Пилипович

44

БОЛЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности терапии боли в нижней части спины у пациентов с противопоказаниями к нестероидным противовоспалительным препаратам

И.Г.Подымова, А.Б.Данилов

50

Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение

А.И.Исайкин, И.В.Кузнецов, А.В.Кавелина, М.А.Иванова

53

Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида

Л.И.Алексеева, Е.П.Шарапова

62

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией

Н.В.Вахнина

68

Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан, А.Л.Мазуров

74

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией

П.Р.Камчатнов, М.А.Евзельман

81

Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения

И.А.Щукин, А.В.Лебедева, С.Г.Бурд, М.С.Фидлер, Р.К.Шихкеримов, А.М.Исмаилов, А.В.Болотов, М.Х.Бельгушева

85

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сочетанная терапия невралгии в общей медицинской практике

О.Р.Добрушина, В.Э.Медведев

95

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Нимесулид: эффективность и безопасность применения

О.В.Котова, Е.С.Акарачкова

100

Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии

Р.Г.Есин, О.Р.Есин, И.Х.Хайруллин

104

Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней

О.Ю.Климова, Н.Г.Бердникова, Р.Е.Казakov

109

Инсомнические нарушения при тревожных расстройствах: клиника и терапия

В.В.Ястребова, Д.В.Ястребов

117

РЕВМАТОЛОГИЯ

Современные рекомендации по лечению остеоартроза

Н.В.Чичасова

124

Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери

А.А.Мурадянц, Н.А.Шостак, А.А.Кондрашов, В.Т.Тимофеев

134

Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение?

А.Е.Каратеев

141

Применение комплексного гомеопатического препарата для лечения дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника (обзор)

Г.М.Кавалерский, Л.Л.Силин

150

Contents

ACUTE AND CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia

A.I.Fedin 8

Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism in patients with ischemic stroke at the age of 50 years

E.I.Kimelfeld, E.A.Koltsova, E.A.Petrova, T.V.Tupitsyna, P.A.Slominskiy, S.A.Limborskaya 13

Reperfusion therapy in ischemic stroke in the vertebrobasilar system

A.P.Tolmachev, K.V.Anisimov, N.A.Shamalov 18

Features of the spectrum and the concentration of the products of purine and pyrimidine metabolism in thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke

O.V.Lyang, V.N.Fedorov, A.G.Kochetov, N.A.Shamalov, L.V.Stakhovskaya 22

Hemorrhagic transformation of cerebral infarction in the post-stroke period (clinical observation)

V.V.Gudkova, L.V.Gubskiy, I.L.Gubskiy, G.V.Panov, N.N.Volkova, A.K.Nikogosova, T.A.Logunova, A.G.Gutsaliuk, V.P.Poderina, E.I.Kimelfeld, E.V.Usanova 27

Post-stroke spasticity

D.R.Khasanova, N.V.Agafova, G.Kh.Starostina, L.V.Krylova 31

The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke

E.A.Kovrazhkina, L.V.Stahovskaya, O.D.Razinskaya 37

VIOLATIONS OF HIGHER BRAIN FUNCTIONS

Moderate cognitive disorders

A.A.Pilipovich 44

PAINFUL PROBLEMS

Features of treatment of pain in the lower back in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.G.Podymova, A.B.Danilov 50

Facet syndrome: causes, clinical features, diagnosis and treatment

A.I.Isaykin, I.V.Kuznetsov, A.V.Kavelina, M.A.Ivanova 53

Treatment of chronic pain in the joints and back combined preparations of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride

L.I.Alekseeva, E.P.Sharapova 62

DIAGNOSTIC PROCEDURES

The differential diagnosis of neurological disorders in patients with arterial hypertension

N.N.Vakhnina 68

Mild to moderate cognitive impairment: current issues of diagnosis and treatment in primary health care

D.I.Trukhan, A.L.Mazurov 74

QUESTIONS OF QUALITY OF LIFE

Complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy

P.R.Kamchatnov, M.A.Evzelman 81

Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions

I.A.Shchukin, A.V.Lebedeva, S.G.Burd, M.S.Fidler, R.K.Shikhkerimov, A.M.Ismailov, A.V.Bolotov, M.Kh.Belgusheva 85

RESEARCH RESULTS

Combined therapy of neurasthenia in general medical practice

O.R.Dobrushina, V.E.Medvedev 95

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

Nimesulide: efficacy and safety

O.V.Kotova, E.S.Akarachkova 100

Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies

R.G.Esin, O.R.Esin, I.Kh.Khairullin 104

Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets

O.Yu.Klimova, N.G.Berdnikova, R.E.Kazakov 109

Sleep disorders in anxiety disorders: clinical aspect and therapy

V.V.Yastrebova, D.V.Yastrebov 117

RHEUMATOLOGY

Current recommendations for the treatment of osteoarthritis

N.V.Chichasova 124

Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: the ways to prevent musculoskeletal loss

A.A.Muradyants, N.A.Shostak, A.A.Kondrashov, V.T.Timofeev 134

What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding?

A.E.Karateev 141

The use of complex homeopathic preparation for the treatment of degenerative diseases of joints and spine (review)

G.M.Kavalerskiy, L.L.Silin 150

Диагностика и лечение хронической ишемии мозга

А.И.Федин[✉]

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

Дано определение хронической ишемии мозга (ХИМ). Отмечена особая роль в патогенезе ХИМ ишемического каскада и нарушений церебральной микрогемодикуляции. Представлен алгоритм диагностики заболевания. Клинические проявления ХИМ рассматриваются в зависимости от выраженности патологического процесса. Особое внимание уделяется сосудистым когнитивным нарушениям различной выраженности. Предложена оригинальная адаптированная для амбулаторной практики количественная шкала ХИМ. Лечение больных с ХИМ обсуждается исходя из патогенеза заболевания. Рассматриваются методы гипотензивной и гиполипидемической терапии, назначение цереброваскулярных, антиагрегантных, нейрометаболических препаратов и антиоксидантов.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга, патогенез, лечение.

[✉]fedin.anatoly@gmail.com

Для цитирования: Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12.

Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia

A.I.Fedin[✉]

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 definition of chronic cerebral ischemia (CCI). There was a special role in the pathogenesis of ischemic cascade CCI and disorders of cerebral microcirculation. Presented is the disease diagnostic algorithm. Clinical manifestations CCI considered depending on the severity of the pathological process. Particular attention is paid to vascular cognitive impairment of varying severity. An original adapted for ambulatory practice quantitative scale of CCI. Treatment of patients with CCI is discussed on the basis of the pathogenesis of the disease. The methods of antihypertensive and lipid-lowering therapy, the purpose cerebrovascular, antiplatelet, neurometabolic agents and antioxidants.

Key words: cerebrovascular disease, chronic brain ischemia, pathogenesis, treatment.

[✉]fedin.anatoly@gmail.com

For citation: Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 8–12.

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Эпидемиология хронических форм ЦВБ не изучена. Тенденция к старению населения связана с увеличением хронических форм ЦВБ. При появлении начальных симптомов недостаточности мозгового кровообращения пациент обычно обращается к участковому терапевту (врачу общей практики, семейному врачу) и только при выраженных признаках – к неврологу. От выработки этими специалистами единого подхода и алгоритма диагностики и лечения начальных форм хронической ЦВБ во многом зависит скорость развития болезни, профилактика инсульта и деменции.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) хронические формы ЦВБ изложены в главе «Патология органов кровообращения» в разделе «I67. Другие цереброваскулярные болезни». Шифр МКБ-10 I67.8 обозначен как «Хроническая ишемия мозга (недифференцированная)». В соответствии с МКБ-10 распространенный в нашей стране термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является неправомерным. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – это заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редукцией мозгового кровотока, повторными транзиторными ишемическими атаками или перенесенными инфарктами мозга.

Этиология и патогенез ХИМ

Грань между острыми и хроническими формами ЦВБ с точки зрения молекулярных механизмов повреждения нейронов достаточно условна. В этиологии ХИМ ведущую роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и другие заболевания. Все они приводят к изменению мозгового кровотока с гипоксией и каскадом биохимических изменений, что влечет за собой диффузные многоочаговые изменения в веществе головного мозга.

Основными звеньями патогенеза ХИМ вследствие редукции мозгового кровотока являются нарушение церебральной микрогемодикуляции, неадекватность энергетических ресурсов для обеспечения функционирования мозга, глутаматный эксайтоксикоз. Избыточная активация глутаматергической системы приводит к массивному поступлению в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризации клеточных мембран, активации вольтажзависимых кальциевых каналов и внутриклеточному накоплению кальция, в результате чего происходит каскад неблагоприятных патофизиологических процессов с лактацидозом, активацией внутриклеточных ферментов, повышением синтеза оксида азота и развитием окислительного стресса.

Большое значение имеет нарушение реологических свойств крови и церебральной микрогемодикуляции. Известно, что кровоток в капиллярах зависит от эластичности и деформируемости эритроцитов, диаметр которых в несколько раз превышает диаметр капилляров. При атеросклерозе вследствие накопления холестерина в мембранах эритроцитов происходит изменение деформируемости клеток, в кровотоке появляются сфероидные и складчатые формы и конгломераты эритроцитов, повышается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, изменяются реологические свойства крови и повышается ее вязкость.

Вследствие нарушения церебрального кровообращения в головном мозге появляются зоны ишемических «полутеней» (пенумбры). Это объясняется тем, что критический уровень кровотока для электрической активности клетки равняется 20 мл/100 г в минуту, а критический уровень кровотока для клеточных насосов и поддержания клеточного гомеостаза – 15 мл/100 г в минуту. Клетки, находящиеся между двумя этими критическими уровнями, образуют ишемическую «полутень», при которой функции клеток могут быть восстановлены. Зоны редуцированного кровотока и ишемических «полутеней» имеют мозаичный характер. Распределение ишемических «полутеней» зависит от состояния коллатерального кровообращения в зонах смежного кровообращения и реологических свойств крови.

Клиническая картина

Алгоритм диагностики ХИМ состоит в изучении жалоб и анамнеза, соматическом и неврологическом обследовании, измерении артериального давления (АД) на двух руках, при необходимости – проведении его суточного мониторирования, регистрации электрокардиограммы, холтеровского мониторирования, ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования прецеребральных артерий в области шеи, транскраниальной (внутричерепной) доплерографии, лабораторных методов исследования с обязательной липидограммой, включающей исследование общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности и подсчет индекса атерогенности. В случаях неясного диагноза проводят нейровизуализацию (компьютерную рентгеновскую или магнитно-резонансную томографию головного мозга).

Клинические проявления ХИМ зависят от тяжести и распространенности процесса, при этом можно выделить в разном сочетании общемозговые симптомы (головную боль, головокружение), астенический синдром, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и очаговые неврологические симптомы. Многие из этих синдромов проявляются в жалобах пациентов, и умело задаваемые врачом тестовые вопросы позволяют предположить характер заболевания.

Характерен сосудистый анамнез: часто пожилой и старческий возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических артерий. Головная боль связана с переутомлением после физической и эмоциональной нагрузки и уменьшается после кратковременного отдыха. Если у больного артериальная энцефалопатия сочетается с венозной, то характер головной боли будет иной. Больные жалуются на утренние или ночные головные боли, головокружения, зависящие от перемены положения тела, шум в голове или ушах, усиление симптомов при ношении тугих воротников или галстуков, сне на низкой подушке, чувство дискомфорта, усталости в глазах в утренние часы (симптом «песка в глазах»), пастозность лица и век в утренние часы (с бледным, багрово-цианотичным оттенком) или легкую заложенность носа (вне симптомов острой респираторной вирусной инфекции).

Многие больные предъявляют астенические жалобы (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, плохой сон). Появляются излишняя тревожность, неуверенность, плохое настроение, излишняя ворчливость и благодушие. Соматизированная депрессия проявляется в многочисленных жалобах на расстройства функции внутренних органов. Больные отмечают ухудшение памяти на текущие события, забывчивость в ежедневных ситуациях. Интеллектуальные особенности, социальная адаптация и повседневная активность при этом не нарушены.

Жалобы могут быть связаны с очаговыми неврологическими симптомами. Нужно выяснить наличие снижения зрения на один глаз, которое может быть признаком стеноза внутренней сонной артерии на шее с ухудшением кровообращения в глазничной артерии; уточнить наличие шума или звона в ушах, снижения слуха, шаткости при ходьбе, изменения походки, почерка. Правильно задаваемые тестовые вопросы позволяют предположить развитие ХИМ.

Для I стадии ХИМ характерны жалобы на повышенную утомляемость, частые головные боли, раздражительность, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), снижение работоспособности, нарушения сна. Эти нарушения сопровождаются стойкими очаговыми расстройствами в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма. На этой стадии большинство симптомов поддается частичной или полной коррекции при назначении адекватной терапии.

Для II стадии заболевания характерны те же жалобы, что и для I, но выраженные в более тяжелой степени: углубление нарушений памяти и внимания, нарастание интеллектуальных и эмоциональных расстройств, значительное снижение работоспособности. Несколько реже встречаются головная боль и другие проявления астенического синдрома. У части больных выявляются легкие подкорковые нарушения и расстройства походки (шаркающая, сменяющая походка). Более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. На этой стадии уже возможно выделить отдельный доминирующий синдром, который может существенно снизить профессиональную и социальную адаптацию больных.

В III стадии ХИМ количество жалоб уменьшается, что обусловлено снижением критики больных своего состояния. Сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушения сна. Выраженность интеллектуально-мнестических и неврологических расстройств нарастает. Для этой стадии характерны четко очерченные дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы. Чаще наблюдаются пароксизмальные состояния – падения, обмороки, эпилептические припадки. Отличие III стадии от II заключается в том, что в клинике III стадии наблюдается несколько достаточно выраженных синдромов, тогда как при ХИМ II стадии доминирует какой-либо один. На III стадии заболевания больные нередко нуждаются в некоторой степени ухода, а иногда полностью беспомощны в быту.

Сосудистые когнитивные расстройства

К когнитивным функциям относятся наиболее сложные функции головного мозга, такие как память, речь, интеллект, целенаправленная двигательная активность (праксис) и целостное восприятие (гнозис). Термин «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР) введен для обозначения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии. Наиболее выражены когнитивные нарушения у больных с ХИМ, перенесших инсульт.

При легкой форме СКР у больных с I стадией ХИМ характерны жалобы на снижение памяти, ухудшение работоспособности, рассеянность. Снижение памяти в первую очередь касается текущих событий, фамилий, имен, телефонов. Пациенты все чаще вынуждены пользоваться записной книжкой. Профессиональная память страдает относительно мало, так как сохраняются широкие возможности использования прежних стереотипов. Изменения в когнитивной сфере незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением нейропсихологических методик.

При умеренно выраженном СКР больные предъявляют жалобы на повышенную слабость или снижение умственной работоспособности. В клинической картине преобладают нарушения памяти на текущие события, которые носят постепенно прогрессирующий характер. В другом варианте происходит нарушение нескольких когнитивных функций: памяти, пространственной ориентировки, интеллекта, праксиса. Но когнитивные расстройства не приводят к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Тяжелой формой СКР является деменция. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения деменция – это приобретенное глобальное нарушение всех высших корковых функций, включая память, способ-

ность решать проблемы повседневной жизни, выполнение приобретенных сложных действий, правильное применение социальных навыков, все аспекты языка и общения, контроль эмоциональных реакций при отсутствии выраженной утраты сознания. На этапе деменции пациент полностью нуждается в постороннем уходе. Это наиболее тяжелый клинический синдром когнитивных нарушений.

Как правило, деменция развивается на более поздних этапах развития ХИМ и может быть обусловлена как развитием очагов поражения в определенных зонах головного мозга, так и нарушением межнейронных взаимоотношений при поражении глубоких отделов головного мозга.

Когнитивные нарушения при СКР почти всегда сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами.

Течение ХИМ по клинической симптоматике может быть в двух вариантах – с диффузной цереброваскулярной недостаточностью или преимущественным поражением одной из систем: каротидной или вертебробазилярной.

Для амбулаторной практики удобна предложенная нами шкала ХИМ, адаптированная для использования не только неврологами, но и врачами общей практики (см. таблицу). Шкала позволяет диагностировать и оценивать в динамике эффективность проводимого лечения.

Принципы терапии

Лечение больных с ХИМ, исходя из патогенеза заболевания, включает гипотензивную и гиполипидемическую терапию (по показаниям), курсовое назначение цереброваскулярных, антиагрегантных, нейрометаболических и нейропротективных препаратов, антиоксидантов.

Не все гипотензивные препараты идеально подходят для лечения больных АГ с ХИМ. Быстрый и неконтролируемый гипотензивный эффект у больных с нарушениями в системе ауторегуляции и реактивности мозговых артерий может привести к гипоперфузии мозга, что является недопустимым. При назначении гипотензивных средств следует учитывать неблагоприятные маркеры ХИМ, при которых особенно осторожно нужно проводить старт-терапию АГ. К ним относятся ХИМ II–III стадий у больных, у которых по данным ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниальных и интракраниальных артерий диагностируются критический стеноз или наличие сочетанных и множественных стенозов магистральных артерий головы, стенозы интракраниальных артерий. У этих больных снижение систолического АД (САД) в начале лечения не должно превышать 15%, диастолического – 10% от стартового уровня.

В европейских рекомендациях 2013 г., во многом под влиянием неврологов, произошел принципиальный пересмотр целевых цифр АД у лиц пожилого и старческого возраста. В этих рекомендациях говорится о том, что «существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста целевое АД 80 лет с уровнем САД > 160 мм рт. ст. снижение САД до 140–150 мм рт. ст. У пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости».

Согласно европейским рекомендациям 2013 г. у больных пожилого и старческого возраста предпочтение следует отдавать комбинированной терапии в виде сочетания ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины) – амлодипин – улучшают мозговой кровоток за счет дилатации артериол, улучшения эндотелиальной функции. Поэтому они считаются препаратами 1-го ряда в лечении больных АГ с ЦВБ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента обладают способностью дилатировать артерии мелкого и среднего калибра, в частности ветви средней мозговой артерии, вследствие чего мозговой кровоток сохраняется на достаточном уровне даже при уменьшении АД ниже минимальной

Амбулаторная шкала ХИМ		
Раздел	Клинические синдромы	Баллы
Общемозговые и астенические симптомы		
1	Головная боль диффузная в течение дня при утомлении	2
	Локальная головная боль в течение дня при утомлении	1
	Повышенная утомляемость	3
	Снижение работоспособности	3
	Приступы системного головокружения более 1 мин	7
	Приступы системного головокружения кратковременные (до 1 мин)	3
	Приступы несистемного головокружения	1
	Нет нарушений	0
	Постоянное несистемное головокружение	2
	Приступы несистемного головокружения	1
	Диссомния	3
Всего баллов		
Черепные нервы		
2	Снижение остроты зрения на один глаз	5
	Скотомы и фотопсии (периодические)	3
	Асимметрия корнеальных рефлексов	2
	Нистагм (спонтанный или вертикальный)	5
	Нистагм горизонтальный при отведении в стороны глазных яблок	4
	Прогрессирующее снижение остроты слуха с двух сторон	5
	Асимметрия с отсутствием слуха на одно ухо	4
	Асимметрия со снижением слуха на одно ухо	3
	Двусторонний шум, звон в ушах постоянный	5
	Двусторонний шум, звон в ушах периодический	4
	Шум, звон в ухе постоянный	3
	Шум, звон в ухе периодический	1
	Глоточный рефлекс отсутствует с двух сторон	3
	Глоточный рефлекс отсутствует с одной стороны	2
	Глоточный рефлекс снижен с одной стороны	1
	Поперхивание при глотании твердой пищи	3
	Поперхивание при глотании жидкости	2
	Дисфония	2
	Насильственный смех, плач	5
	Дистанс-оральный рефлекс	4
	Хоботковый рефлекс с двух сторон	3
	Ладонно-подбородочный рефлекс с двух сторон	2
	Односторонние псевдобульбарные рефлексы	1
Всего баллов		
3	Двигательная система (при отсутствии пареза конечностей)	
Видимые внешние нарушения		
3.1	Гипомимия	5
	Сгибательная поза туловища	5
	Тремор головы, пальцев рук	5
Кожные (брюшные) рефлексы		
3.2	Не изменены или отсутствуют из-за состояния брюшной стенки	0
	Отсутствуют с двух сторон	4
	Три брюшных рефлекса отсутствуют с одной стороны	3
	Один-два рефлекса отсутствуют с одной стороны	1
Патологические пирамидные рефлексы		
3.3	Двусторонний кистевой рефлекс Россоломо	5
	Односторонний кистевой рефлекс Россоломо	3

границы ауторегуляции. Кроме этого они улучшают также эндотелиальную функцию сосудов, способствуют обратному ремоделированию сосудов. Результативность такого подхода подтвердили многочисленные многоцентровые

Раздел	Клинические синдромы	Баллы
Походка		
3.4	Атактическая (с широко расставленными ногами, неустойчивая)	7
	Паркинсоническая (мелкие, семенящие шаги)	7
3.5	Координация движений	
	Падение в позу Ромберга и ее аналогах	4
	Пошатывание в позу Ромберга или ее аналогах	2
	Промаживание в пальценосовой пробе с двух сторон	4
	Промаживание в пальценосовой пробе с одной стороны	2
	Интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы	3
Всего баллов		
Речь и другие когнитивные функции		
4	Нет речевых нарушений (при наличии афазии больной исключается из исследования)	0
	Количество названных в течение 1 мин растений или животных:	
	15–22 названия	0
	< 12 названий	3
	Количество названных в течение 1 мин слов, начинающихся с буквы «л»:	
	12–16 слов	0
	< 10 слов	3
	При наличии жалоб на нарушение памяти и другие когнитивные нарушения можно применять специальные тесты (к примеру, скрининговый тест «МиниКог»)	
Всего баллов		
Аффективные нарушения		
5	Ответы на ориентировочный вопрос: «Какого цвета ваше настроение?»:	
	черное	5
	серое	3
	красное	5
	оранжевое, малиновое	3
	зеленое, голубое	0
	При выявлении аффективных нарушений применяются специальные шкалы	
Всего баллов		
Общее количество баллов по шкале		

международные исследования, отвечающие требованиям доказательной медицины. Желательна комбинированная терапия по принципу «1 таблетка в день».

Как известно, серьезную проблему представляет низкая приверженность пациентов гипотензивной терапии, причины которой многообразны. Оказывают влияние имеющиеся у больных когнитивные нарушения: снижение памяти (забывают принимать лекарство), забывчивость и рассеянность (нерегулярный прием препаратов), снижение критики к своему состоянию. Отказ от приема гипотензивных препаратов может быть связан также с тем, что эти лекарства не устраняют многие неврологические симптомы (головокружение, головная боль, шаткость при ходьбе, повышенная тревожность, раздражительность), характерные для ХИМ.

Одним из вариантов лечебной стратегии, увеличивающей приверженность больных гипотензивной терапии, может быть одновременное (в сочетании с антигипертензивными препаратами) применение лекарственных средств, улучшающих когнитивные и вестибулярные функции, уменьшающих головную боль. Наиболее соответствующей поставленной задаче (по многообразию кли-

нико-фармакологических эффектов и широте терапевтического спектра) является группа ноотропных препаратов.

Основными механизмами влияния ноотропной (нейрометаболической) терапии являются действие на энергетический обмен в мозге, повышение устойчивости мозга к гипоксии и ишемии, облегчение процессов обучения и памяти, улучшение концентрации внимания и информационных процессов в мозге. Назначать эти препараты нужно дифференцированно в зависимости от выраженности когнитивных нарушений.

При легких когнитивных нарушениях рекомендуются производные пирролидона (Пирацетам, Фенотропил), гинкго билоба, ГАМКергические препараты (Пикамилон, Пантокальцин, Фенибут), при умеренных – производные пирролидона (Пирацетам, Фенотропил), пептидергические препараты (Церебролизин, Кортексин), стимуляторы гликолиза (Актовегин), НейроЭйД; при выраженных – активаторы синтеза ацетилхолина и его выброса (холина альфосцерат, цитиколин), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин), антагонисты глутаматных рецепторов (Акатинол Мемантин). Лекарства назначаются длительными курсами по 2–3 мес, а при выраженных когнитивных нарушениях эффективны более длительные, до 6 мес, курсы лечения.

Гиполипидемическая терапия включает диету с пищевыми добавками (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), снижение потребления жира до 30% от общего количества потребляемых калорий (2000 калорий), коррекцию гиперхолестеринемии и триглицеридемии. Гиполипидемическая терапия должна быть дифференцированной в зависимости от показателей липидограммы. При выраженной и изолированной гиперхолестеринемии показано применение ингибиторов синтеза холестерина (статинов – симвастатин, ловастатин, правастатин), выраженной триглицеридемии – веществ, снижающих их синтез и транспорт (фибраты – гемфиброзил, клофибрат), значительном увеличении липопротеидов низкой и очень низкой плотности (бета- и пребета-липопротеиды) – никотиновой кислоты (Эндурацин). Энтеросорбенты (Полифепан, фитопрепараты) ограничивают всасывание экзогенного холестерина, поступающего с пищей, в желудочно-кишечном тракте.

Безусловными показаниями для назначения статинов являются гиперхолестеринемия (общий холестерин выше 5,2 ммоль/л) в сочетании с гемодинамически значимым стенозом сонной или другой артерии, атеросклерозом периферических артерий, аневризмой брюшной аорты, сахарным диабетом типа 1, а также перенесенный атеротромботический инсульт.

С целью улучшения мозгового кровообращения, обеспечения коллатерального кровообращения при окклюзиях и стенозах артерий, а также редукции зон ишемических «полутеней» рекомендуется применение цереброваскулярных препаратов, влияющих на гладкомышечную стенку артерий и увеличивающих церебральный макро- и микроциркуляторный кровоток. Желательно их одновременное влияние на деформируемость и эластичность эритроцитов. К таким эритроцитарным антиагрегантам с сосудорасширяющим действием относятся бенциклан (Галидор), винпоцетин (Кавинтон), пентоксифиллин (Трентал), гинкго билоба (Танакан, Билобил, Гинос).

Показаниями для длительного применения антиагрегантов, снижающих агрегацию тромбоцитов у больных с ХИМ, являются последствия перенесенного ишемического инсульта и профилактика рестеноза после хирургических операций на сосудах. Применяются ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил, Тромбо АСС) в суточной дозе 75–100 мг или клопидогрел (Плавикс) 75 мг/сут.

Комплексное лечение ХИМ должно включать мероприятия по снижению действия продуктов перекисного окисления липидов, усилению физиологической антиокси-

дантной системы и ингибированию образования активных форм кислорода и других свободных радикалов.

В последние десятилетия активно изучается противоишемическое действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Янтарная кислота, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиатов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии.

Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге γ -аминомасляной кислоты при функционировании шунта Роберта. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы.

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицитных состояний является Мексидол. Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) по химической структуре является солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов. Он улучшает эндогенное дыхание митохондрий, активируя их энергосинтезирующие функции по сукцинатоксидазному пути, что увеличивает содержание аденозинтрифосфата в мозге.

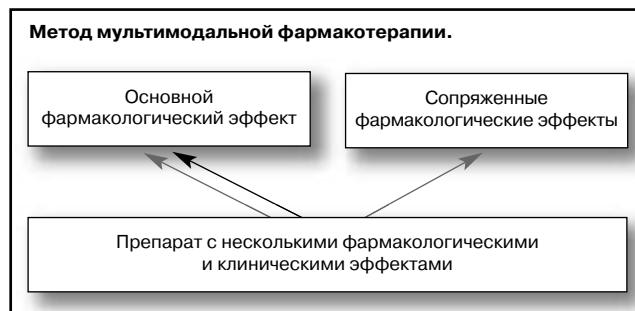
Согласно данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола в терапии хронической цереброваскулярной патологии (2006 г.) его применение приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений.

Комплексным препаратом, состоящим из двух метаболитов (янтарная кислота и рибоксин) и двух коферментов (рибофлавин, никотинамид), является Цитофлавин. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (2011 г.) при ХИМ показано его влияние на регресс астенического синдрома, общемозговых симптомов, когнитивных расстройств.

Как видно, ассортимент лекарств, применяемых при лечении ХИМ, обширен, и вследствие этого нами сформулировано несколько перспективных направлений фармакотерапии ХИМ, основанных на дифференцированном патогенетическом подходе и включающих мономодальную (модально-специфическую), мультимодальную и модулирующую фармакотерапию.

Мономодальная фармакотерапия связана с воздействием на определенные нейромедиаторные системы, формирующие клинические синдромы. Примерами может быть назначение серотонинергических препаратов при депрессии, норадренергических препаратов и бензодиазепинов – при тревожном расстройстве, дофаминергических препаратов – при паркинсонизме, холинергических – при астении и мнестических нарушениях, блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов – при головокружении.

Нами в 2003 г. был сформулирован принцип мультимодальной фармакотерапии в неврологии, обоснованием которой являются мультифакторный этиопатогенез многих



неврологических болезней, наличие требующих лечения соматических заболеваний, возможность неблагоприятных лекарственных взаимодействий при полипрагмазии, изменение фармакокинетики в пожилом возрасте. В пожилом возрасте происходит уменьшение связывания лекарств белками плазмы, метаболизма в печени, активности ферментов и почечной экскреции. В среднем пожилой человек с ХИМ получает около 18 рецептов в год, более 50% пациентов не соблюдают в точности предписанный врачом режим приема, около 25% совершают ошибки, приводящие к развитию побочных действий.

При мультимодальной терапии подбирается препарат с основным патогенетическим и несколькими сопряженными фармакологическими и клиническими эффектами (см. рисунок).

Как было сказано, желательные основные эффекты мультимодальной фармакотерапии ХИМ включают действие на энергетический обмен мозга, улучшение мозгового кровообращения в системе макро- и микроциркуляции. С позиций мультимодальной фармакотерапии может рассматриваться и имеет преимущество назначение пирацетама, основной эффект которого заключается в улучшении энергозависимых процессов мозга, а сопряженные эффекты в виде вазоактивного действия – со снижением цереброваскулярного сопротивления, увеличением объемного мозгового кровотока и уменьшением периферического сосудистого сопротивления и действия на реологические свойства крови с уменьшением агрегации тромбоцитов и увеличением деформируемости эритроцитов. Но при этом нужно учитывать дозозависимое действие пирацетама, вследствие этого целесообразно применять высокодозные таблетированные препараты. Понятно, что при назначении пирацетама нет смысла назначать цереброваскулярные препараты и антиагреганты.

При назначении цереброваскулярных препаратов желательно использовать основной фармакологический эффект в виде релаксирующего действия на гладкие мышцы артерий (дилатация артерий) и сопряженные фармакологические эффекты: влияние на реологические свойства крови, в первую очередь на деформируемость эритроцитов и косвенным нейрометаболическое действие. Препаратами выбора в этих случаях будут бенциклан (Галидор), винпоцетин (Кавинтон) и пентоксифиллин (Трентал).

У больных с ХИМ с клиническими проявлениями венозной энцефалопатии основой для выбора лекарства должно быть венотоническое действие с влиянием на агрегацию эритроцитов и косвенным нейрометаболическим действием. Этим требованиям отвечает экстракт гинкго билоба (Билобил, Гинос, Танакан).

При назначении антиоксидантов следует учитывать их сопряженный когнитивный эффект. Преимущество имеют Мексидол (сукцинат янтарной кислоты) и Цитофлавин (янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, рибофлавин).

Рациональное сочетание методов мономодальной и мультимодальной фармакотерапии позволяет избежать полипрагмазии и способствует более эффективному лечению больных с ХИМ.

Гипергомоцистеинемия и C677T полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет

Е.И.Кимельфельд^{✉1}, Е.А.Кольцова¹, Е.А.Петрова¹, Т.В.Тупицына², П.А.Сломинский², С.А.Лимборская²

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

²ФГБУ Институт молекулярной генетики РАН. 123182, Россия, Москва, пл. Академика И.В.Курчатова, д. 2

Проведена оценка уровня гомоцистеина при разных патогенетических вариантах ишемического инсульта (ИИ), а также влияния C677T полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ у пациентов славянской популяции в возрасте до 50 лет. Обследованы 90 больных молодого возраста (71 мужчина, 19 женщин, средний возраст – 42,3±6,7 года) с атеротромботическим, лакунарным и ИИ неустановленной этиологии в сроки от 1–3 до 21 дня после развития ИИ. Всем больным проводились магнитно-резонансная/компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, исследование антител к фосфолипидам, коагулограммы и агрегации тромбоцитов, гомоцистеина, клиническое и биохимическое исследование крови, ревматические пробы, определение C677T полиморфизма гена MTHFR. Выявлено, что у пациентов с атеротромботическим инсультом в возрасте до 50 лет статистически достоверно увеличен уровень гомоцистеина по сравнению с другими патогенетическими вариантами ($p < 0,001$, ANOVA). Не установлено статистически достоверных различий среднего уровня гомоцистеина при разных генотипах по C677T полиморфному локусу гена MTHFR, однако выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с T/T-генотипом ($p = 0,099$). Анализ полиморфного локуса C677T гена MTHFR показал, что данный полиморфизм не влияет как на риск развития ИИ в целом ($p > 0,05$), так и отдельных его патогенетических вариантов у пациентов в возрасте до 50 лет.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, C677T полиморфизм гена MTHFR.

[✉]ekovita@mail.ru

Для цитирования: Кимельфельд Е.И., Кольцова Е.А., Петрова Е.А. и др. Гипергомоцистеинемия и C677T полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 13–17.

Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism in patients with ischemic stroke at the age of 50 years

E.I.Kimelfeld^{✉1}, E.A.Koltsova¹, E.A.Petrova¹, T.V.Tupitsyna², P.A.Slominskiy², S.A.Limborskaya²

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;

²123182, Russian Federation, Moscow, pl. Akademika I.V.Kurchatova, d. 2

Evaluation of homocysteine levels with different pathogenetic variants of ischemic stroke (IS), as well as the influence of the C677T polymorphism in the MTHFR gene on the risk of ischemic stroke in patients Slavic population under the age of 50 years. A total of 90 young patients (71 men, 19 women, mean age – 42.3±6.7 years) with atherothrombotic, lacunar and AI unknown etiology in terms from 1–3 up to 21 days after the development of AI. All patients underwent magnetic resonance/computer tomography of the brain, duplex scanning of brachiocephalic arteries, echocardiography, the study of antibodies to phospholipids, coagulation and platelet aggregation, homocysteine, clinical and biochemical blood, rheumatic tests, determination of the C677T polymorphism of the MTHFR gene. It was revealed that in patients with atherothrombotic stroke before the age of 50 years was significantly increased levels of homocysteine compared to other pathogenic variants ($p < 0.001$, ANOVA). Not a statistically significant difference between the average level of homocysteine in different genotypes of polymorphic loci for C677T MTHFR gene, however, revealed a weak trend in the higher level of homocysteine in patients with T/T-genotype ($p = 0.099$). Analysis of polymorphic locus C677T MTHFR gene showed that this polymorphism does not affect both the risk of ischemic stroke in general ($p > 0.05$), as well as some of its pathogenic variants in patients under the age of 50 years.

Key words: ischemic stroke, young age, the C677T polymorphism of the MTHFR gene.

[✉]ekovita@mail.ru

For citation: Kimelfeld E.I., Koltsova E.A., Petrova E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism in patients with ischemic stroke at the age of 50 years. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 13–17.

Ишемический инсульт (ИИ) у пациентов молодого возраста представляет собой сложную диагностическую задачу. У молодых больных спектр причин инсульта включает антифосфолипидный синдром, васкулиты, артериальную диссекцию, тромбофилические состояния и др. Однако в настоящее время отмечается тенденция к «омоложению» инсульта и выявлению у них таких характерных для пожилого возраста причин, как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

В настоящее время как один из независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается гипергомоцистеинемия [1–3]. Гомоцистеин образуется в результате метаболизма метионина путем реакции реметилирования и транссүлфурирования, при участии таких кофакторов, как фолиевая кислота, витамины B₆ и B₁₂. При нарушении этих процессов концентрация гомоцистеина в крови увеличивается [4, 5]. Гипергомоцистеинемия оказывает двойное действие: во-первых, приводит к повреждению эндотелия и развитию раннего атерогенеза [5, 6], во-вторых, повышает прокоагуляционный потенциал, который увеличивает риск развития венозных и артериальных тромбозов [7, 8].

Среди причин повышения уровня гомоцистеина в крови выделяют наследственные и приобретенные. К приобретенным причинам относят прежде всего особенности питания (недостаточное потребление витаминов B₁₂ и B₆, фолиевой кислоты), заболевания почек и почечную недостаточность, курение, гипотиреоз [9, 10].

Среди наследственных причин гипергомоцистеинемии можно выделить аутосомно-рецессивное заболевание, в результате которого развивается недостаточность фермента цистатионин-β-синтазы. Дефект фермента нарушает превращение гомоцистеина в цистатионин, что приводит к резкокому повышению гомоцистеина в крови – выше 100 мкмоль/л. Распространенность данной патологии в популяции составляет 1 случай на 335 тыс. населения. Примерно 50% пациентов к 30 годам переносят хотя бы один тромбоэмболический эпизод [11].

Одним из основных генов обмена метионина является ген, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). В гене MTHFR идентифицировано большое количество полиморфных локусов с однонуклеотидными заменами, расположенных в разных участках гена [12]. В 1995 г. P.Frosst и соавт. обнаружили полиморфизм в 4-м экзоне гена (замена нуклеотидов цитозина на тимин

в 677 положении – С677Т), который приводит к замене аминокислот аланина на валин в 222-м положении белковой молекулы (A222V) [13]. Этот локус соответствует домену, связывающему фолиевую кислоту. Замена С на Т приводит к снижению активности фермента до 30% от нормы у гетерозигот и до 50% от нормы – у гомозигот по редкому Т-аллелю.

Если большинство исследований подтверждает влияние гипергомоцистеинемии на риск развития инсульта [1–3, 14], то результаты исследований в отношении С677Т-полиморфизма гена MTHFR остаются противоречивыми. Так, A.Rezzini и соавт. пришли к выводу, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и Т/Т-генотип по С677Т-полиморфизму гена MTHFR могут быть факторами риска развития инсульта в результате диссекции цервикальной артерии, но не влияют на риск развития атеротромботического ИИ [15]. В исследовании R.Kawamoto и соавт. [16] выявлена ассоциация Т-аллеля с риском развития атеротромботического ИИ в японской популяции (относительный риск – ОР 3,87, доверительный интервал – ДИ 1,27–11,8). Однако S.Marie и соавт. в аналогичной работе [17] подобной ассоциации не выявили. Метаанализ, проведенный P.Kelly и соавт. [18], показал, что гипергомоцистеинемия является фактором повышенного риска развития ИИ (ОР 1,79, ДИ 1,61–2,0; $p < 0,001$). Однако при анализе влияния С677Т полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ достоверной ассоциации получено не было (ОР 1,23, ДИ 0,96–1,58; $p = 0,1$).

В НЦ неврологии РАМН в 2006 г. проведено исследование 65 пациентов (в возрасте от 14 до 45 лет) с «криптогенным» ИИ, группа контроля составила 150 человек. Выявлены достоверные различия по распределению генотипов С677Т полиморфизма гена MTHFR ($\chi^2 = 29,75$, $p < 0,001$) между больными и здоровыми лицами контрольной группы [19].

Таким образом, в настоящее время роль нарушения обмена гомоцистеина в развитии ИИ, особенно в молодом возрасте, не вызывает сомнений. Во многих работах были найдены ассоциации С677Т полиморфизма гена MTHFR с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако результаты представленных исследований не являются однозначными, что может быть связано с различиями исследуемых популяций и оценкой разных сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня гомоцистеина при разных патогенетических вариантах ИИ, а также влияния С677Т полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ у пациентов славянской популяции в возрасте до 50 лет.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 90 пациентов (19 женщин, 71 мужчина) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $42,3 \pm 6,7$ года) с ИИ, проходивших лечение в неврологических клиниках РНИМУ им Н.И.Пирогова (ГКБ №31, ГКБ №20 г. Москвы) за период 2007–2009 гг.

В исследование были включены пациенты с атеротромботическим, лакунарным и криптогенным ИИ или транзиторными ишемическими атаками, относящиеся к русскому этносу, после подписания ими или их ближайшими родственниками информированного согласия. Из исследования исключались лица неславянского происхождения, а также пациенты с геморрагическим, кардиоэмболическим инсультом и инсультом другой известной этиологии.

Контрольную группу составили 90 здоровых добровольцев, этнически русских, молодого возраста (45 мужчин, 45 женщин, средний возраст $26,2 \pm 3,9$ года) после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

Ишемический характер инсульта подтверждался результатами нейровизуализации.

Патогенетический вариант ИИ устанавливался согласно критериям TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [20] на основании тщательно собранного анамнеза развития заболевания, исследования соматического и неврологического статусов, данных клинико-инструментальных методов исследования.

У всех пациентов проводился анализ семейного и индивидуального анамнеза с уточнением всех возможных факторов риска.

При поступлении на 1–2-е сутки заболевания исследовали биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности с целью выявления дислипидемии; проводили определение глюкозы крови; развернутую коагулограмму и агрегатограмму для оценки состояния реологических свойств крови; дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания головного мозга для выявления патологии экстра- и интракраниальных артерий. В плановом порядке проводили оральный глюкозотолерантный тест для выявления сахарного диабета или нарушения толерантности к углеводам; обследование на антифосфолипидный синдром, наличие системных заболеваний; трансторакальную эхокардиографию, по показаниям, для исключения парадоксальной эмболии – трансэзофагеальную эхокардиографию.

Уровень гомоцистеина исследовали методом иммуноферментного анализа на анализаторе AxSYM («Эббот»). Генетический анализ был проведен на базе отдела молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН. Для проведения анализа использовали препараты ДНК, полученные из 3 мл венозной крови. Выделение геномной ДНК проводили с использованием набора AxyPrep™ Blood Genomic DNA Midiprep Kit («Axygen», США) согласно рекомендациям производителя.

Полиморфные аллели гена MTHFR исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. ПЦР проводили на амплификаторе StepOnePlus фирмы «Applied Biosystems». Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала 2,5 мкл 10×ПЦР-буфера («Синтол», Россия); 2,5 мкл 25 мМ MgCl₂; 2,5 мкл 2,5 мМ раствора dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 10 пМ каждого праймера (5'-CAGGGAGCTTTGAGGCTGACCT-3', 5'-GCGGAAGAATGTGTGACGCTCA-3'); 4 пМ каждого зонда (ROX-TCTGCGGGAGCCGATTTTCATCATCACG-TQ1, FAM-TCTGCGGGAGTTCGATTTTCATCATCACG-TQ1); 1,25 ед. HotTaq-полимеразы («Синтол», Россия); 0,1–0,2 мкг геномной ДНК и деионизированной воды до 25 мкл.

Амплификацию проводили по следующей программе: 50°C – 3 мин; 95°C – 10 мин, далее 40 циклов в режиме: 95°C – 15 с, 70°C – 50 с, 72°C – 30 с; 25°C – 2 мин.

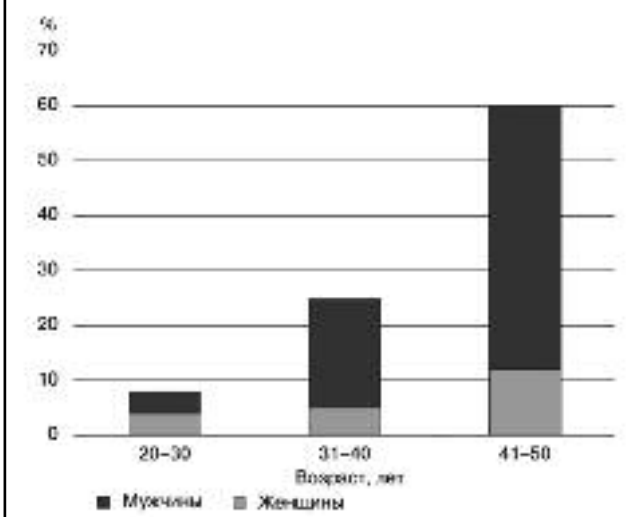
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics version 19, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft) и программы GraphPad InStat3 (<http://www.graphpad.com/>), с помощью которой определяли величину критерия χ^2 и показателя ОР. Достоверными считали значения $p < 0,05$. Для сравнительного анализа среднего уровня гомоцистеина у пациентов с разными патогенетическими вариантами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группу исследования составили 90 больных (71 мужчина, 19 женщин), средний возраст – $42,3 \pm 6,7$ года. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рис. 1.

В контрольную группу включены 90 здоровых добровольцев (45 женщин, 45 мужчин), не имевших кардиальной, акушерской патологии, тромбоэмболических эпизо-

Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.



дов в анамнезе. Средний возраст добровольцев составил $26,9 \pm 3,9$ года.

ИИ имел место у 88 пациентов, у 2 больных отмечалась транзиторная ишемическая атака.

У 30 (33,3%) пациентов диагностирован атеротромботический вариант инсульта, причем сочетание с гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы (МАГ) было выявлено у 10 больных, остальные пациенты имели стенозы в пределах 40–70%. Особенностью стенозирующего атеросклероза у этих больных было наличие осложненных атеросклеротических бляшек на ипсилатеральной стороне.

У 27 (30,0%) пациентов диагностирован лакунарный патогенетический вариант инсульта. Все больные этой группы страдали артериальной гипертензией, которая сочеталась с сахарным диабетом типа 2 или нарушением толерантности к углеводам.

У 33 (36,7%) пациентов патогенетический вариант ИИ определить не удалось. У этих больных были исключены все возможные причины развития сосудистого события, в связи с чем их включили в группу криптогенного инсульта. Среди этих пациентов – 2 человека с транзиторной ишемической атакой.

При анализе основных модифицируемых факторов риска были установлены:

- Артериальная гипертензия – у 68 (75,5%) больных, причем более чем у 1/2 из них заболевание длилось не менее 5 лет, адекватной антигипертензивной терапии пациенты не принимали.
- Курение – у 66 (73,3%) пациентов, стаж курения на момент исследования составил более 10 лет.
- Злоупотребление алкоголем – у 31 (34,4%) человека.
- Нарушение углеводного обмена – у 38 (42,2%) больных, из них у 15 – сахарный диабет типа 2 и у 23 – нарушение толерантности к углеводам.
- Повышенная масса тела – у 30 (33,3%) пациентов, преимущественно за счет абдоминального ожирения.
- Дислипидемия – у 60 (66,7%) больных, из них у 37 (41,1%) – гиперхолестеринемия, причем на момент возникновения инсульта только один пациент с целью коррекции нарушений обмена липидов принимал статины.
- Сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (или нарушением толерантности к углеводам), дислипидемией (метаболический синдром) – у 28 (31,1%) пациентов. Самое раннее развитие метаболического синдрома выявлено у одной пациентки в возрасте 25 лет.
- Тромбозы вен нижних конечностей – у 17 (18,9%) больных.

- Повторные артериальные тромбозы – у 2 (2,2%).
- Инфаркт миокарда – у 3 (3,3%) пациентов.

Ультразвуковое исследование МАГ проводилось всем пациентам. Атеросклеротические изменения церебральных сосудов выявлены у 70 (77,8%) пациентов; стенозирующий атеросклеротический процесс – у 51 (56,7%); стенозы малых градаций (до 50%) – у 30 (33,3%), средних (50–69%) – у 11 (12,2%), больших (70–99%) – у 10 (11,1%) пациентов.

Тромбоз МАГ обнаружен у 20 (22,2%) пациентов, у 7 из них выявлен окклюзирующий тромбоз, у 18 больных – сочетание тромбоза и атеросклероза. Среди этих пациентов у 14 диагностирован атеротромботический вариант ИИ. У 6 человек причина тромбоза брахиоцефальных артерий осталась неизвестной.

У 32 (35,5%) больных выявлены сосудистые аномалии (гипоплазия позвоночной артерии, передняя трифуркация, задняя трифуркация, деформации сонных артерий, гипертоническая макроангиопатия).

Семейный анамнез изучен у 89 пациентов. Выясняли наличие у родственников сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) и цереброваскулярных заболеваний (ИИ).

Наследственная отягощенность по инсульту выявлена у 48 (53,3%) больных, причем у 20 – по отцовской линии, у 25 – по материнской и по обеим родительским линиям – у 3 пациентов. Наследственная отягощенность по инфаркту миокарда установлена у 41 (45,5%) больного (у 19 – по материнской, у 21 – по отцовской, у 2 – по обеим родительским линиям). У 64 (71,1%) пациентов выявлена наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии (у 42 – по обеим линиям, у 10 – по отцовской, у 12 – по материнской). Наследственность по сердечно-сосудистой патологии из всей выборки выявлена у 76 (84,4%) больных.

Уровень гомоцистеина был определен у 68 пациентов с атеротромботическим, лакунарным и инсультом неустановленной этиологии. У 53 (77,9%) больных уровень гомоцистеина превышал верхнюю границу нормы (11,0 мкмоль/мл). У пациентов с атеротромботическим инсультом средний уровень гомоцистеина составил $18,7 \pm 5,2$, у больных с лакунарным вариантом ИИ – $12,1 \pm 2,9$, в группе пациентов с инсультом неустановленной этиологии – $12,9 \pm 4,0$ мкмоль/мл.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа было выявлено, что у пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ статистически достоверно увеличен средний уровень гомоцистеина по сравнению с пациентами с лакунарным инсультом и инсультом неустановленной этиологии (ANOVA, $p < 0,001$).

Полиморфизм гена MTHFR определен у 90 пациентов с ИИ молодого возраста и у 90 здоровых добровольцев.

Результаты генотипирования C677T полиморфного локуса гена MTHFR представлены в табл. 1.

Достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по C677T полиморфному локусу гена MTHFR между пациентами с ИИ и контрольной группой, а также отдельно у мужчин и женщин получено не было ($p > 0,05$).

На следующем этапе сравнивали частоты распределения аллельных вариантов по C677T полиморфному локусу гена MTHFR у лиц с разными патогенетическими вариантами ИИ (табл. 2).

Таким образом, в нашей выборке C677T полиморфизм гена MTHFR не ассоциирован ни с одним патогенетическим вариантом ИИ.

При структурных и функциональных нарушениях 5,10-MTHFR нарушается образование 5-метилтетрагидрофолата, что приводит к накоплению гомоцистеина в организме и развитию гипергомоцистеинемии, которая повышает прокоагуляционный потенциал крови [7, 8, 21] и, как следствие, может приводить к развитию тромбоза. Учитывая

эти данные, мы отдельно проанализировали группу пациентов с ИИ, вызванным тромбозом каротидных или позвоночных артерий.

У пациентов с тромбозом МАГ получено следующее распределение частот генотипов: С/С-генотип встречался у 14 (70,0%) пациентов, Т/С – у 5 (25,0%), Т/Т – у 1 (5%) пациента. Частота С-аллеля составила 82,5%, Т-аллеля – 17,5%.

Результаты сравнения представлены на рис. 2.

При сравнении пациентов с тромбозом магистральных артерий с контролем достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по исследуемому полиморфному локусу выявлено не было (для генотипов и аллелей $p > 0,05$).

Таким образом, С677Т полиморфизм гена MTHFR не ассоциирован с развитием ИИ в результате тромбоза МАГ.

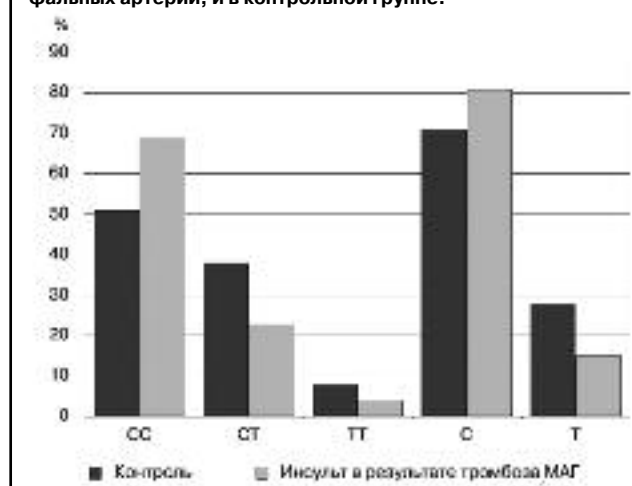
При сопоставлении подгрупп больных с разными генотипами по С677Т полиморфному локусу гена MTHFR достоверных различий в среднем уровне гомоцистеина установлено не было. Средний уровень гомоцистеина у пациентов с С/С-генотипом составил $14,19 \pm 4,8$, с генотипом С/Т – $14,28 \pm 4,6$, с Т/Т-генотипом – $19,3 \pm 8,2$ мкмоль/мл, однако была выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с Т/Т-генотипом (ANOVA, $p = 0,099$).

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено ассоциации С677Т полиморфизма гена MTHFR как с ИИ, так и с отдельными его патогенетическими вариантами у пациентов в возрасте до 50 лет, что совпадает с данными метаанализа P.Kelly и соавт. [18], результатами исследования P.Madonna и соавт. [22] и результатами O.Salem-Berrabah и соавт. [23], которые также не выявили статистически значимой ассоциации С677Т полиморфного локуса гена MTHFR с риском развития ИИ.

В то же время достоверно выявлено, что у больных с атеротромботическим инсультом уровень гомоцистеина выше, чем при других патогенетических вариантах инсульта, что соответствует литературным данным, согласно которым высокий уровень гомоцистеина стимулирует атерогенез [5, 6].

Кроме того, не установлено достоверного повышения среднего уровня гомоцистеина в крови больных с Т/Т-генотипом гена MTHFR, имеется только наличие слабой тенденции к более высокому уровню гомоцистеина у больных с данным генотипом, что может быть обусловлено влияни-

Рис. 2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей по С677Т полиморфному локусу гена MTHFR у пациентов с инсультом, вызванным тромбозом брахиоцефальных артерий, и в контрольной группе.



ем таких факторов риска, как курение (более 70% пациентов курили на момент возникновения инсульта), нарушение алиментарного поведения – более чем у 30% больных отмечались увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, выявленная в 40% случаев, регулярное употребление алкоголя (34,4% больных), которые могли быть причиной вторичной гипергомоцистеинемии.

Учитывая полученные данные, имеет смысл определение уровня гомоцистеина как у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку в молодом возрасте, так и у здоровых лиц, имеющих отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, и проведение коррекции с использованием диеты и витаминотерапии [19]. Кроме того, целесообразно у пациентов с атеротромботическим инсультом при выявлении гипергомоцистеинемии дополнительно к стандартной липидснижающей терапии проводить коррекцию гипергомоцистеинемии. Дополнительная диагностика С677Т полиморфизма гена MTHFR не представляется целесообразной ввиду отсутствия статистически достоверных ассоциаций с ИИ у пациентов в возрасте до 50 лет.

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей по С677Т полиморфному локусу гена MTHFR в группах пациентов молодого возраста и контроля

Варианты генотипов и аллелей	Молодой инсульт	Контроль	Молодой инсульт, мужчины	Контроль, мужчины	Молодой инсульт, женщины	Контроль, женщины
	n=90 (%)	n=90 (%)	n=71 (%)	n=45 (%)	n=19 (%)	n=45 (%)
MTHFR (C/C)	50 (55,6)	47 (52,2)	37 (52,1)	18 (40)	13 (68,4)	29 (64,4)
MTHFR (C/T)	30 (33,3)	35 (38,9)	27 (38)	24 (53,3)	3 (15,8)	11 (24,4)
MTHFR (T/T)	10 (11,1)	8 (8,9)	7 (9,9)	3 (6,7)	3 (15,8)	5 (11,1)
p	0,7		0,27		0,69	
MTHFR (C)	130 (81,25)	129 (71,7)	101 (71,2)	60 (66,7)	29 (76,3)	69 (76,7)
MTHFR (T)	50 (18,75)	51 (28,3)	41 (28,8)	30 (33,3)	9 (23,7)	21 (23,3)
p	1,0		0,56		1,0	

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей по С/Т полиморфному локусу гена MTHFR у пациентов с разными патогенетическими вариантами ИИ

Патогенетический вариант	MTHFR (генотип)			p	MTHFR (аллели)		p
	C/C	C/T	T/T		C	T	
Атеротромботический	16 (53,3%)	11 (36,7%)	3 (10,0%)	0,97	73,4%	26,6%	0,9
Лакунарный	12 (44,5%)	11 (40,7%)	4 (14,8%)	0,61	64,8%	35,2%	0,4
Инсульт неустановленной этиологии	22 (66,7%)	8 (24,2%)	3 (9,1%)	0,3	78,8%	21,2%	0,3
Контрольная группа	47 (52,2%)	35 (38,9%)	8 (8,9%)		71,7%	28,3%	

Выводы

1. Клиническое исследование выявило, что у пациентов с атеротромботическим инсультом в возрасте до 50 лет статистически достоверно увеличен уровень гомоцистеина по сравнению с другими патогенетическими вариантами ($p < 0,001$).
2. Не установлено статистически достоверных различий среднего уровня гомоцистеина при разных генотипах по C677T полиморфному локусу гена MTHFR, однако выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с T/T-генотипом ($p = 0,099$).
3. Анализ полиморфного локуса C677T гена MTHFR показал, что данный полиморфизм не влияет на риск развития ИИ у пациентов в возрасте до 50 лет.

Литература/References

1. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 35–41.
2. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517–27.
3. Graham M, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277 (22): 1775–81.
4. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. *Неврол. журн.* 2004; 3: 48–54. / Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustiuzhanina M.K. Gipergomotsisteinemiia i porazhenie golovnogo mozga. *Nevrol. zhurn.* 2004; 3: 48–54. [in Russian]
5. Medina MF, Urdiales LL, Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine cell metabolism. *Eur J Biochem* 2001; 268: 3871–82.
6. Федин А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромм М.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта. *Журн. неврол. и психиатр. Инсульт (Прил.)*. 2002; 6: 24–8. / Fedin A.I., Efimov V.S., Kashesheva A.Z., Kromm M.A. Gipergomotsisteinemiia kak faktor riska insulta. *Zhurn. nevrol. i psikiatr. Insult (Pril.)*. 2002; 6: 24–8. [in Russian]
7. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. *Клин. мед.* 1991; 8: 7–11. / Bokarev I.N. Trombofilicheskie sostoiianiia i ikh klinicheskie aspekty. *Klin. med.* 1991; 8: 7–11. [in Russian]
8. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. *Биохимия*. 2002; 67 (1): 40–55. / Patrushev L.I. Geneticheskie mekhanizmy nasledstvennykh narushenii gemostaza. *Biokhimiia*. 2002; 67 (1): 40–55. [in Russian]
9. Ефимов В.С., Цакалофф А. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоза и атеросклероза. *Лаб. мед.* 1999; 2: 44–8. / Efimov V.S., Tsakaloff A. Gomotsisteinemiia v patogeneze tromboza i ateroskleroz. *Lab. med.* 1999; 2: 44–8. [in Russian]
10. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocystein and vessel pathology. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
11. Meshia JF, Brott TG, Brown RD. Genetics of Cerebrovascular Disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80 (1): 122–32.
12. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Eng J Med* 2003; 349: 45–50.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10 (1): 111–3.
14. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332: 328–9.
15. Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S. Plasma Homocystein Concentration, C677T MTHFR Genotype in Young Adults With Spontaneous Cervical Artery Dissection and Atherothrombotic Stroke. *Stroke* 2002; 33 (3): 664–9.
16. Kawamoto R, Kohara K, Oka Y et al. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14 (2): 67–74.
17. Marie SK, Shinjo SK, Oba-Shinjo SM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism is not related to the risk of ischemic cerebrovascular disease in a Brazilian population. *Clinics* 2007; 62 (3): 295–300.
18. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP et al. MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529–36.
19. Иллариошкин С.Н., Ефимов В.С., Суслина З.А. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт (Прил.)*. 2006; 18: 17–25. / Illarioshkin S.N., Efimov V.S., Suslina Z.A. i dr. Geneticheski обусловленные trombofilicheskie sostoiianiia kak faktor riska ishemicheskikh narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia u patsientov molodogo vozrasta. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii. Insult (Pril.)*. 2006; 18: 17–25. [in Russian]
20. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24 (1): 35–41.
21. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 101–6. / Baranova E.I., Bol'shakova O.O. Klinicheskoe znachenie gomotsisteinemi. *Arterial'naia gipertenziia*. 2004; 10 (1): 101–6. [in Russian]
22. Madonna P, de Stefano V, Coppola A et al. Hyperhomocysteinemia and Other Inherited Prothrombotic Conditions in Young Adults With a History of Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 51–6.
23. Salem-Berrabah OB, Mrissa R, Machghoul S et al. Hyperhomocysteinemia, C677T MTHFR polymorphism and ischemic stroke in Tunisian patients. *Tunis Med* 2010; 88 (9): 655–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кимельфельд Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ekovita@mail.ru

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Тупицына Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН

Сломинский Петр Андреевич – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. молекулярной генетики наследственных болезней отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН

Лимборская Светлана Андреевна – д-р биол. наук, проф., зав. отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базилярной системе

А.П.Толмачев[✉], К.В.Анисимов, Н.А.Шамалов

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

Ишемический инсульт в вертебрально-базилярной системе (ВБС) характеризуется высоким показателем летальности и значительной частотой инвалидизации у выживших пациентов. Проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в ВБС в некоторых случаях является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности увеличения частоты реканализации и, как следствие, улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузионная терапия, вертебрально-базилярная система.

[✉]tap87@mail.ru

Для цитирования: Толмачев А.П., Анисимов К.В., Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базилярной системе. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 18–21.

Reperfusion therapy in ischemic stroke in the vertebrobasilar system

A.P.Tolmachev[✉], K.V.Anisimov, N.A.Shamalov

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

Ischemic stroke in the vertebrobasilar system (VBS) is characterized by a high rate of mortality and the significant rate of disability in survivors. Implementation of reperfusion therapy in patients with localization of the lesion in the SVD in some cases is a safe and effective outside the 4.5-hour time frame. Actively developing current methods of endovascular treatment of acute ischemic stroke, provide additional opportunities to increase the frequency of recanalization and, as a consequence, improve the degree of functional recovery in this patient group.

Key words: ischemic stroke, reperfusion therapy, vertebral-basilar system.

[✉]tap87@mail.ru

For citation: Tolmachev A.P., Anisimov K.V., Shamalov N.A. Reperfusion therapy in ischemic stroke in the vertebrobasilar system. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 18–21.

Вертебрально-базилярные инфаркты относятся к наиболее тяжелым и трудно диагностируемым формам сосудистой патологии головного мозга. Частота развития ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе (ВБС) составляет 20–35% в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения [1, 2], характеризующаясь высоким показателем летальности, особенно при поражении основной артерии (ОА) [3, 4].

К настоящему времени накоплен существенный опыт дифференцированной реперфузионной терапии у больных в зависимости от локализации очага поражения головного мозга – в каротидной системе или ВБС. Одним из наиболее дискуссионных вопросов, принципиально влияющих на тактику реперфузии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого тромболитическая терапия (ТЛТ) безопасна и целесообразна. Существует ряд особенностей структур ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих особенности проведения реперфузионной терапии у больных с ишемическими инсультами в ВБС.

ВБС, в отличие от каротидной системы, характеризуется значительной вариабельностью строения. Поверхностные артерии ствола мозга могут существенно отличаться размерами своих сосудистых бассейнов, в некоторых случаях они кровоснабжают сравнительно небольшой участок ствола, в других – распространяются далеко за его пределы на смежные сосудистые бассейны [5]. Кроме того, часто встречаются атипичные формы, такие как отсутствие, удвоение, необычное отхождение или соединение артерий ВБС [6]. Расположение, ход и ветвление позвоночных артерий могут быть чрезвычайно разнообразными [7]. Столь значительная вариабельность строения артерий ВБС во многом объясняется существенными изменениями, которые она претерпевает как в пре- так и постнатальном периоде.

Кроме того, разная функциональная нагрузка стволовых структур и полушарий головного мозга находит отраже-

ние в особенностях строения ангиоархитектоники. В отличие от коры больших полушарий, кровообращение в стволе менее интенсивно, строение его ангиоархитектоники и регулирующих механизмов в большей степени направлено на стабилизацию уровня гемодинамики. У стволых структур отсутствует выраженная капиллярная сеть на поверхности, однако на всем его протяжении имеются закономерно повторяющиеся области парамедианных (медианных), коротких огибающих (латеральных) и длинных огибающих (дорсальных) артерий и артериол, широко анастомозирующих в глубине ствола и формирующих одноименные бассейны васкуляризации [5, 7]. Разветвление внутримозговых артерий в стволе мозга происходит нередко таким образом, что отдельная артерия питает разные области, каждая из которых, в свою очередь, кровоснабжается из нескольких артерий [5, 7, 9]. Таким образом, в отличие от полушарий головного мозга, стволые структуры обладают гораздо большими возможностями внутримозгового коллатерального кровотока.

Кроме особенностей строения сосудов вертебрально-базилярного бассейна, клетки структур ствола головного мозга обладают более низкой, по сравнению с другими областями мозга, чувствительностью к ишемии. Необратимые изменения нервных клеток в стволе развиваются при ишемии продолжительностью до 10–15 мин, а в продолговатом мозге – через 20–25 мин, тогда как в клетках коры они возникают уже через 4–5 мин [7].

Меньшая чувствительность клеток ствола головного мозга к ишемии и более медленное развитие инфаркта в условиях редуцированного кровотока в вертебрально-базилярном бассейне были показаны в ряде экспериментальных работ. В частности, Е.Сао и соавт. исследовали постишемические изменения в стволе головного мозга мексиканских песчанок на модели с двусторонней окклюзией позвоночных артерий в течение 15 мин [10]. В группе мышей, репарированных сразу после реперфузии, выявлялись признаки ишемии в области латеральных вестибулярных ядер и в вентральной части ядра тройничного

нерва. При исследовании групп мышей, препарированных позднее, было выявлено, что признаки ишемического повреждения исчезали через 1 сут и появлялись вновь на 3 и 7-й день. Этот феномен иллюстрировал отсроченную гибель клеток в указанных отделах ствола у грызунов. В другом исследовании данных авторов была показана разная чувствительность клеток заднего мозга мексиканских песчанок к ишемии [11]. При снижении уровня мозгового кровотока менее 5 мл/100 г в минуту в мозжечке, мосту и продолговатом мозге вследствие двусторонней перевязки позвоночных артерий через 5 мин после окклюзии позвоночных артерий выявлялись признаки ишемического повреждения в области вестибулярных ядер и *nucleus interpositus* в мозжечке при отсутствии значимых изменений в других отделах ствола. Таким образом, имеющиеся особенности кровоснабжения, строения и функционирования структур ствола могут обуславливать большую их устойчивость к повреждающим факторам ишемии-гипоксии по сравнению с веществом мозга полушарий и, в свою очередь, являться предпосылкой для успешной реперфузионной терапии далеко за пределами 3–6-часового терапевтического окна.

Первые исследования об особенностях терапии пациентов с инсультом в ВБС относятся к 1950–60-м годам, когда в клинической практике начали использоваться антикоагулянты. Одной из первых подобных публикаций была работа исследователей клиники Мейо, Миннесота (C.Millikan, R.Siekert и J.Whisnant), в которой описан 21 пациент с прогрессирующим течением вертебрально-базиллярного инсульта, больным проводилась антикоагулянтная терапия [12]. Летальность составила 14%, что существенно отличалось от таковой среди больных, которым не проводили терапию антикоагулянтами (43%).

J.Whisnant и соавт. описали опыт применения антикоагулянтной терапии у 140 пациентов с прогрессирующим течением вертебрально-базиллярного инсульта [13]. Летальность в группе с применением антикоагулянтов составила 8,5% в сравнении с 59% в группе пациентов со схожей симптоматикой, но без антикоагулянтной терапии. Несмотря на ретроспективный дизайн данных исследований, отсутствие плацебо-контроля и точной верификации этиологии поражения вертебрально-базиллярного бассейна у многих пациентов, антикоагулянтная терапия стала широко использоваться в качестве метода лечения при инсульте данной локализации.

Хотя имеется большое количество описаний серий случаев проведения реперфузионной терапии у больных с поражением сосудов ВБС, преимущественно ОА, к настоящему времени не было проведено ни одного крупного рандомизированного исследования с оценкой безопасности и эффективности ТЛТ в зависимости от пораженного бассейна.

Первый опыт применения селективной ТЛТ при окклюзии базилярной артерии описан в работе W.Nacke и соавт. [14]. За 3-летний период авторами были включены в исследование 43 пациента с окклюзией ОА, верифицированной с помощью рентгеноконтрастной ангиографии. Всем пациентам проводилась внутриапериартеральная ТЛТ урокиназой или стрептокиназой. В 44% случаев была достигнута реканализация ОА, летальность в этой группе составила 32% в сравнении с группой без реканализации, где

летальность составила 100%. Несмотря на применение высоких доз препаратов, показавших большое число симптомных геморрагических трансформаций при ишемическом инсульте в каротидной системе, процент геморрагических трансформаций при ТЛТ в данном исследовании составил всего 9,3% (4 пациента), 3 из которых получали пролонгированную инфузию урокиназы в течение 11–24 ч.

В исследовании T.Brandt и соавт. [15] приведены результаты лечения 51 пациента с ишемическим инсультом в ВБС вследствие окклюзии ОА. Пациентам в первые 48 ч заболевания проводилась как селективная ТЛТ при помощи урокиназы, так и системно применялся rt-PA. Реканализация ОА была достигнута в 51% случаев (26/51), летальность в этой группе составила 46% против 92% в группе контроля. Кроме того, такие факторы, как грубая очаговая симптоматика

(тетраплегия или кома), атеротромботический характер поражения, окклюзия проксимального отдела ОА и плохой коллатеральный кровоток, ассоциировались с высоким процентом летальности. Наилучшие исходы после ТЛТ были получены у пациентов с небольшим участком окклюзии ОА, эмболическим характером поражения и хорошим коллатеральным кровотоком. Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, носившая асимптомный характер, отмечалась только у 3 (5,8%) пациентов.

В исследовании D.Strbian и соавт. [16] изучалась эффективность реперфузионной терапии у пациентов с окклюзией ОА в зависимости от длины тромба. Всем включенным в исследование 140 пациентам была проведена системная ТЛТ. У 37 (26,4%) пациентов уровень реканализации оценить не представлялось возможным, так как ангиография по разным причинам была им проведена только до системной ТЛТ. У 103 пациентов реканализация наблюдалась при меньшей длине тромба (медиана 5,5 мм) по сравнению с пациентами, у которых сохранялась окклюзия ОА после лечения и имевшими большую длину тромбов (медиана 15 мм); $p < 0,001$. У пациентов с длиной тромба менее 10 мм в 70–80% случаев удалось достичь реканализации. При длине тромба от 10 до 20, от 20 до 30 и более 30 мм частота реканализации составила 50–70, 30–50 и 20–30% соответственно. У пациентов с длиной тромба менее 10 мм ($n=52$) реканализация отмечалась чаще при расположении тромба в дистальных отделах ОА (92,5%), чем при каудальном и среднем расположении (7,5%); $p=0,01$. В многофакторном анализе длина тромба достоверно была связана с наличием реканализации ($p=0,001$).

Вопрос о выборе тактики проведения реперфузионной терапии при поражении ОА (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства) до сих пор остается открытым. Рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность системного и селективного тромболизиса при окклюзии ОА, к настоящему времени проведено не было. P.Lindsberg и соавт. опубликовали результаты метаанализа 13 исследований, включившего 334 пациента с селективной ТЛТ и 76 – с системной [17]. Было показано, что реканализация чаще достоверно достигалась при использовании селективной ТЛТ (в 65% случаев по сравнению с 53% в группе больных с внутривенной ТЛТ). Однако сопоставление исходов заболевания в сравниваемых группах не выявило различий между ними в отношении летальности и частоты неблагоприятного функционального восстановления, что, вероятно, может быть связано с отсутствием унифицированных методов диагностики поражения и реканализации ОА в разных исследованиях.

В исследовании E.Broussalis и соавт. [18] изучались безопасность и эффективность эндоваскулярных методов лечения (механическая тромбэктомия – МТЭ и внутриартериальная ТЛТ) по сравнению с консервативными методами (внутривенная ТЛТ и стандартная терапия). Результаты были оценены по шкале тромболизиса при мозговом инфаркте (Treatment in Cerebral Ischemia – TICI), неврологический дефицит оценивался по шкале NIH и степень функционального восстановления – по модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Всего в работу были включены 99 пациентов с окклюзией ОА, 78% пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство и 22% – консервативное. После проводимой терапии 36% из группы с эндоваскулярным лечением (1-я группа) и 9% из группы с консервативным лечением (2-я группа) TICI 3 (полная реканализация); $p=0,017$. При оценке пациентов по МШР на 90-е сутки 45% больных 1-й группы имели 2 балла или менее (в 1-й группе не было ни одного пациента); $p=0,012$. Таким образом, у пациентов, которым проводилось эндоваскулярное лечение, наблюдалась достоверно более высокая частота реканализации ОА, что приводило к бо-

лее благоприятному функциональному восстановлению по сравнению с группой, получавшей консервативное лечение.

Наиболее крупным в настоящее время проспективным исследованием, в котором сравниваются разные схемы реперфузии при поражении ОА, является регистр BASICS (The Basilar Artery International Cooperation Study) [19]. Проводилось сравнение трех вариантов терапии: антитромбоцитарной и антикоагулянтной, системной и внутриартериальной ТЛТ, тромбэктомии и стентирования в разных комбинациях. Из 592 пациентов, включенных в исследование, в 68% (402) наблюдался плохой исход (4–5 баллов по МШР или смерть). Было выявлено, что у пациентов с симптоматикой легкой и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода приблизительно такой же, как у пациентов с системной ТЛТ и внутриартериальной терапией. В то время как у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии по сравнению с антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами. При этом достоверных отличий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии показано не было.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых отличий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией ОА, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения времени от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем наиболее оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии [20]. Внутривенный тромболизис, как наиболее быстрый и технически простой метод, может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой, с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Опубликованы результаты работ, демонстрирующие возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ишемическим инсультом [21, 22]. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебрально-базиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной для данной патологии. T.Pfefferkorn и соавт. был проведен анализ разных схем транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии ОА [20, 23]. Одна схема предполагала транспортировку больных с верифицированной при помощи КТ-ангиографии окклюзией ОА из первичного инсультного центра в специализированный с целью дальнейшего проведения селективной ТЛТ. В рамках другой схемы пациент транспортировался в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в стандартной дозе (0,9 мг rt-PA/кг). В специализированном центре после выполнения экстренной КТ-ангиографии в случае сохранения окклюзии ОА производилась МТЭ устройствами MERCI retriever, AngioJet и Penumbra. При сравнении данных подходов не было выявлено различий между ними по частоте реканализации. В группе с внутриартериальным тромболизисом частота реканализации ОА составила 92% (24 из 26); в группе со схемой внутривенной ТЛТ-МТЭ – 85% (22 из 26). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA и в дальнейшем не требовалось проведения МТЭ. А при неэффективной системной ТЛТ ОА была реканализована методами МТЭ в 75% случаях.

Несмотря на эффективную реканализацию при помощи метода тромбоэмбоэктомии, сопоставимую с таковой при выполнении селективной ТЛТ, в настоящее время отсутствуют устройства, обеспечивающие надежную фиксацию субстрата без возможности его фрагментации. Для повышения эффективности тромбоэмбоэктомии описан опыт кратковременного формирования ретроградного кровотока в ОА путем блокирования позвоночных артерий силиконовым баллоном или коаксиальным катетером [24].

Комбинация внутривенного тромболизиса и тромбоэмбоэктомии в небольших исследованиях показала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии ОА. Возможно, применение в схеме внутривенный тромболизис – тромбоэмбоэктомия фибринолитиков III поколения (рекомбинантная проурокиназа, тенекеплаза) с большим периодом полувыведения позволило бы упростить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократило бы время до начала интервенционного пособия.

Таким образом, как было показано многочисленными исследованиями, проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в вертебрально-базилярной системе является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности увеличения частоты реканализации и, как следствие, улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов.

Литература/References

- Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. Stroke 2000; 31 (8): 2011–23.
- Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. Stroke 2009; 40 (8): 2732–7.
- Caplan LR et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. Ann Neurol 2004; 56 (3): 389–98.
- Gomez CR et al. "Locked-in" syndrome. Stroke 1987; 18 (1): 275.
- Антонов И.П., Питкина Л.С. Вертебрально-базилярные инсульты. Минск: Беларусь, 1977. / Antonov I.P., Gitkina L.S. Vertebral'no-baziliarnye insul'ty. Minsk: Belarus', 1977. [in Russian]
- Беков Д.Б., Михайлов С.С. Атлас артерий и вен головного мозга человека. Москва: Медицина, 1979. / Bekov D.B., Mikhailov S.S. Atlas arterii i ven golovnogogo mozga cheloveka. Moskva: Meditsina, 1979. [in Russian]
- Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. / Vereshchagin N.V. Patologiya vertebral'no-baziliarnoi sistemy i narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. M.: Meditsina, 1980. [in Russian]
- Шулепова Н.В., Вишневский А.А. Ствол головного мозга: Клиника и патофизиологические сопоставления. СПб: Гиппократ, 2006. / Shuleshova N.V., Vishnevskii A.A. Stvol golovnogogo mozga: Klinika i patofiziologicheskie sopostavleniia. SPb: Gippokrat, 2006. [in Russian]
- Беленькая Р.М. Инсульт и варианты артерий мозга. М.: Медицина, 1979. / Belen'kaia R.M. Insul't i varianty arterii mozga. M.: Meditsina, 1979. [in Russian]
- Cao F, Hata R, Zhu P et al. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils. BMC Neurosci 2010; 14 (11): 115–126.
- Hata R, Matsumoto M, Hatakeyama T et al. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. Neuroscience 1993; 56: 423–39.
- Millikan CH, Siekert RG, Shick RM. Studies in cerebrovascular disease. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system. Proc Staff Meet Mayo Clin 1955; 30: 116–26.
- Whisnant JP. Cerebral vascular diseases: Third princeton conference on cerebrovascular diseases. Grune & Stratton 1961: 156–7.
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke 1988; 19: 1216–22.
- Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. Stroke 1996; 27: 875–81.
- Srbian D, Sairanen T, Silvennoinen H et al. Intravenous Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion: Thrombus Length Versus Recanalization Success. Stroke 2014; 45 (6): 1733–8.
- Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke 2006; 37 (3): 922–8.
- Broussalis E, Hitzl W, McCoy M et al. Comparison of endovascular treatment versus conservative medical treatment in patients with acute basilar artery occlusion. Vasc Endovascular Surg 2013; 47 (6): 429–37.
- Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the basilar artery international cooperation study (basics): A prospective registry study. Lancet Neurol 2009; 8: 724–30.
- Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherk C et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: Intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: Preliminary experience in 16 patients. Stroke 2008; 39: 1496–500.
- Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? J Emerg Med 2009.
- Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The "Drip-and-ship" Approach: Starting iv t-pa for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. Conn Med 2005; 69: 613–20.
- Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C et al. Drip, ship, and retrieve: Cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. Stroke 2010; 41 (6): 722–6.
- Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: Necessity of flow reversal. Stroke 2002; 33: 2232–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Толмачев Артем Павлович – аспирант каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медикобиологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: tap87@mail.ru

Анисимов Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медикобиологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач-невролог НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медикобиологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. отд-нием НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Особенности спектра и концентрации продуктов пуринового и пиримидинового обмена при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

О.В.Лянг[✉], В.Н.Федоров, А.Г.Кочетов, Н.А.Шамалов, Л.В.Стаховская

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

Актуальность. Нарушения энергетического метаболизма как первая реакция ткани мозга на ишемию характеризуются изменением спектра пуриновых и пиримидиновых соединений, которые входят в состав макроэргических соединений и их метаболитов. Целью настоящей работы явилось определение спектра и концентраций продуктов пуринового и пиримидинового обмена у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) до проведения тромболитической терапии (ТЛТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин) с полушарным ИИ, всем была проведена ТЛТ. Всем больным до проведения ТЛТ определяли спектр из 18 пуриновых и пиримидиновых оснований методом тандемной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты. Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у пациентов с летальным исходом (ЛИ) в остром периоде ИИ до проведения ТЛТ является отсутствие в сыворотке аденозина, дезоксиаденозина, ксантина. Концентрация оротовой кислоты в остром периоде ИИ ассоциирована с нелетальной геморрагической трансформацией (ГТ) и ЛИ. Концентрация оротовой кислоты менее 2,29 ммоль/л была ассоциирована с риском развития ЛИ, а выше 90,6 ммоль/л – с наличием нелетальной ГТ, т.е. высокой вероятностью выживания.

Ключевые слова: пуриновый обмен, пиримидиновый обмен, тромболитическая терапия, ишемический инсульт.

[✉]o.lyang@fedlab.ru

Для цитирования: Лянг О.В., Федоров В.Н., Кочетов А.Г. и др. Особенности спектра и концентрации продуктов пуринового и пиримидинового обмена при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 22–26.

Features of the spectrum and the concentration of the products of purine and pyrimidine metabolism in thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke

O.V.Lyang[✉], V.N.Fedorov, A.G.Kochetov, N.A.Shamalov, 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

Relevance. The disorders of energy metabolism, as a first response of brain tissue to ischemia, characterized by a change in the spectrum of purine and pyrimidine compounds, which are part of macroergic compounds and their metabolites. The aim of this work was to determine the spectrum and concentrations of purine and pyrimidine metabolism in patients with ischemic stroke (IS) before thrombolytic therapy (TLT).

Materials and methods. The study included 24 patients (18 men and 6 women) with hemispheric IS, all was held TLT. All patients before the TLT was determined 18 range of purine and pyrimidine bases by the method of chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

Results. The spectral features of purine and pyrimidine bases in patients with a fatal outcome (FO) in the acute period of IS before TLT is the absence in serum of adenosine, desoxyadenosine, xanthine. The concentration of orotic acid in acute period of IS associated with non-lethal hemorrhagic transformation (HT) and FO. The concentration of orotic acid less 2.29 mmol/l was associated with risk of developing, and above 90.6 mmol/l with non-lethal presence of HT, i.e. with a high probability of survival.

Key words: purine metabolism, pyrimidine metabolism, thrombolytic therapy, ischemic stroke.

[✉]o.lyang@fedlab.ru

For citation: Lyang O.V., Fedorov V.N., Kochetov A.G. et al. Features of the spectrum and the concentration of the products of purine and pyrimidine metabolism in thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 22–26.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является в настоящее время одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом неблагоприятных клинических и функциональных исходов [1–3]. При этом наиболее безопасный и эффективный метод реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики – это тромболитическая терапия (ТЛТ), которая нередко сопровождается разными осложнениями [4, 5]. Понимание тонких механизмов ишемического повреждения ткани головного мозга (ГМ) при ИИ необходимо для адекватной диагностики, терапии и прогнозирования исхода заболевания. Нарушения энергетического метаболизма как первая реакция ткани мозга на ишемию характеризуются изменением спектра пуриновых и пиримидиновых соединений, которые входят в состав макроэргических соединений и их метаболитов. В настоящее время в ряде исследований показана взаимосвязь между изменением обмена некоторых азотистых оснований и реакциями в ишемизированной ткани ГМ [6–9], тогда как данные об особенностях пуринового и пиримидинового метаболизма у боль-

ных с ИИ при проведении ТЛТ, а также исследования по изучению спектра и динамики концентраций предшественников и продуктов метаболизма азотистых оснований у таких пациентов в литературе отсутствуют.

Целью настоящей работы стало определение спектра и концентраций продуктов пуринового и пиримидинового обмена у больных с ИИ до проведения ТЛТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин) с полушарным ИИ, подтвержденным методами нейровизуализации, поступивших в нейрореанимационное отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы за 2008–2009 гг. Критерии включения и исключения из исследования были основаны на российских и зарубежных методических рекомендациях по проведению ТЛТ [10, 11].

Всем больным при поступлении в стационар выполняли компьютерную томографию (КТ) ГМ. С целью изучения динамики очага поражения, а также для исключения развития геморрагической трансформации (ГТ) повторное КТ-исследование ГМ выполняли на следующий день в слу-

чае проведенной ТЛТ. Подтвержденная КТ-исследованием ГТ считалась симптомной, если она привела к клиническому ухудшению (повышению оценки по шкале NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale на 4 балла и выше) или смерти и была идентифицирована в качестве основной причины ухудшения неврологического статуса [11]. Степень выраженности неврологической симптоматики оценивали по шкале инсульта NIHSS [12].

Также всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов и сердца.

Продолжительность наблюдения в стационаре составила $24,6 \pm 10,8$ дня. Возраст больных – 65,5 (50,5; 71,8) года; тяжесть инсульта при поступлении по шкале NIHSS – 17,5 (11,3; 20) балла. Объем очага поражения составил 30 (4; 119; $n=13$) см³.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что в выборке статистически значимо преобладали мужчины (75%) с тяжелым атеротромботическим левосторонним ИИ ($p=0,050$).

Наиболее часто встречающиеся у пациентов сопутствующие заболевания представлены в табл. 2.

Схема лечения включала в себя максимально унифицированную базисную и антитромботическую терапию. Также всем пациентам был проведен системный тромболитический рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA).

В качестве критериев прогнозирования были выбраны следующие исходы/осложнения ИИ за период нахождения больных в стационаре (табл. 3): летальный исход (ЛИ) – 5 (20,8%) пациентов; отсутствие ЛИ – 19 (79,2%); нелетальный ГТ – 12 (50%; ГТ без ЛИ).

Число пациентов без указанных исходов/осложнений (БО) составило 12 (50%) человек.

Наиболее обширные очаги поражения были зафиксированы у больных с ЛИ; в среднем на 28,8 см³ менее – у пациентов с ГТ без ЛИ; наименьшие – у больных с ИИ БО, что подтверждает взаимосвязь объема очага поражения с исходом ИИ. Большая степень тяжести ИИ по шкале NIHSS наблюдалась у пациентов с осложнениями по сравнению со случаями ИИ БО в исходе, что также свидетельствует о корреляции между тяжестью ИИ и оценкой по шкале NIHSS. В 1/2 всех случаев как осложнение ИИ развилась ГТ очага поражения.

Лабораторные исследования помимо стандартных исследований крови и мочи включали в себя определение спектра и концентраций 18 соединений, участвующих в обмене пуринов и пиримидинов в сыворотке венозной крови до ТЛТ. Для определения спектра и концентраций соединений, участвующих в обмене пуринов и пиримидинов, венозную кровь стабилизировали в пробирках с активатором свертывания (SiO₂) и разделительными гранулами, путем центрифугирования на 3000 об/мин в течение 10 мин получали сыворотку, к которой добавляли 5мМ ацетата аммония, смесь переносили на фильтр Millipore. После фильтрования проводили исследование сыворотки методом тандемной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) на анализаторе «Agilent 6410» (6410 Triple Quadrupole LC/MS; США). Разделение веществ по 18 пуриновым и пиримидиновым основаниям производилось градиентным элюированием, использовалась обращеннофазная хроматографическая колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18, 5 мкм, 4,6×150 мм («Agilent», США).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS18.0 и Microsoft Excel 2010. Параметрические и непараметрические методы представления и сравнения использовались в зависимости от нормальности распределе-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр		Абс.	%
Общее число пациентов		24	100
Пол	Мужчины	18	75
	Женщины	6	25
Тяжесть ИИ	Средней степени (от 7 до 14 баллов по NIHSS)	8	33,3
	Тяжелой степени (более 14 баллов по NIHSS)	16	66,7
Локализация инсульта	Левое полушарие	17	70,8
	Правое полушарие	6	25
	Двусторонняя	1	4,2
Патогенетический вариант ИИ	Атеротромботический	11	54,8
	Кардиоэмболический	9	37,5
	Неясной этиологии	4	16,7

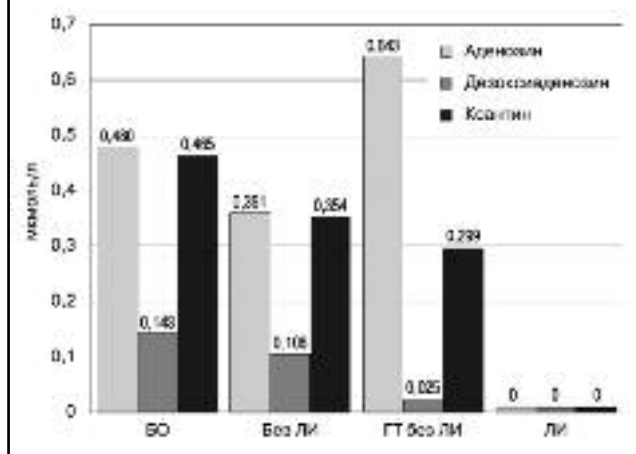
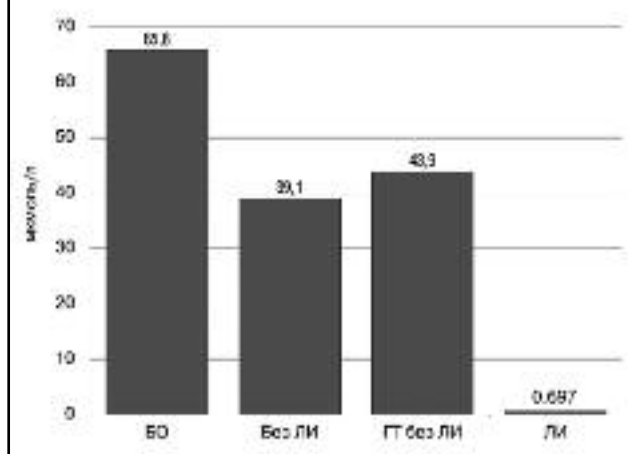
Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных, включенных в исследование

Заболевание	Абс.	%
Артериальная гипертензия	22	91,7
Ишемическая болезнь сердца	12	50
Мерцательная аритмия	10	41,7
Инфаркт миокарда в анамнезе	7	29,2
Сердечная недостаточность	2	8,3
Сахарный диабет	2	8,3
Инсульт	2	8,3
Транзиторная ишемическая атака	1	4,2

Таблица 3. Исходы/осложнения ИИ

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Всего	24	100
Наличие ГТ	12	50
Характеристика ГТ:		
• Симптомная	2	8,3
• Асимптомная	10	41,7
• ГТ без ЛИ	8	33,3
• ГТ + ЛИ	4	16,7
• ЛИ	5	20,8

ния. Значение вероятности (p) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость. Анализ рисков проводился методом латинского квадрата с расчетом отношения шансов и дополнительных рисков. Характеристики качественных или пороговых критических значений количественных переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) оценивались с применением таблицы сопряженности. Точность количественных переменных оценивалась рабочей характеристической кривой (ROC-кривой), площадь под которой показывает точность теста при разных точках деления и не зависит от преваленса заболевания. Выбор точек деления подтверждался оценкой значимости расхождения концентрационных кривых Каплана–Мейера по преваленсу заболевания. Факторный анализ проводился методом главных компонент корреляционной матрицы с учетом веса компонента более 1 и векторного влияния переменной в факторном комплексе (f_i) [13].

Рис. 1. Концентрации аденозина, дезоксиаденозина, ксантина у больных с ИИ по исходам ТЛТ.**Рис. 2. Концентрация оротовой кислоты у больных с ИИ по исходам/осложнениям ТЛТ.**

Результаты

Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у больных с ИИ до проведения ТЛТ являлось отсутствие или наличие в следовых количествах ($\leq 0,0001$ мкмоль/л) аденина, гуанина, цитидина, тимина, тимидина, урацила, дигидроурацила и гидроксиметилурацила. Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований группы ЛИ до ТЛТ стало отсутствие аденозина, дезоксиаденозина, ксантина (рис. 1).

Концентрация оротовой кислоты в группе БО была статистически значимо ниже в 94 раза, чем в группе с ЛИ ($p=0,043$); в 63 раза, чем в группе ГТ без ЛИ ($p=0,057$), и в 56 раз, чем в группе пациентов без ЛИ ($p=0,043$); рис. 2.

Многофакторный анализ показал наличие сильной взаимосвязи концентрации оротовой кислоты с нелетальной ГТ ($f_1=0,787$) и взаимосвязи средней силы с ЛИ ($f_2=0,468$).

С целью уточнения диапазона концентраций оротовой кислоты, наиболее значимых в прогнозе исходов ИИ, определены пороговые значения указанной переменной с использованием характеристических кривых, кривых Каплана–Мейера и расчетом характеристик критических пороговых значений. В прогнозе выживаемости наибольшее расхождение кривых приходилось на значение 2,29 мкмоль/л с чувствительностью 84,2% и специфичностью 80% (рис. 3, 4).

Относительный шанс выживаемости при концентрации оротовой кислоты более 2,29 мкмоль/л составил 2,20; относительный риск ЛИ при концентрации оротовой кислоты менее 2,29 мкмоль/л – 21,3.

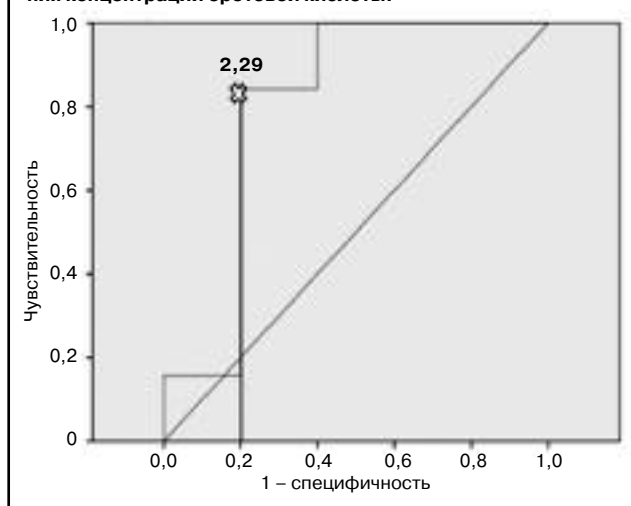
Пороговые значения концентрации оротовой кислоты в прогнозе ГТ без ЛИ по характеристической кривой составили 60,1 и 90,6 мкмоль/л, но наибольшее расхождение кривых пришлось на значение 90,6 мкмоль/л (рис. 5, 6).

Относительный риск ГТ без ЛИ при концентрации оротовой кислоты более 90,6 мкмоль/л составил 2,28; отношение рисков – 4,20. Прогностическая ценность отрицательного результата – 87,5%; чувствительность – 60,0%; специфичность – 73,7%.

Обсуждение

Выявленные особенности спектра соединений у больных с ЛИ в точке до проведения ТЛТ в виде отсутствия или наличия следовых количеств аденозина, дезоксиаденозина и ксантина свидетельствуют об исходном значительном отличии обмена азотистых оснований в указанной группе по сравнению с группами выживших пациентов.

Известно, что аденозин входит в состав аденозинтрифосфата (АТФ) и нуклеиновых кислот, играет важную роль в процессах передачи энергии (АТФ и аденозинди-

Рис. 3. Характеристическая (ROC) кривая концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ у больных с ИИ в прогнозе выживаемости с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.

фосфат) и сигналов (циклический аденозинмонофосфат). В ответ на повреждение клетки (в воспаленных или ишемизированных тканях) концентрация аденозина возрастает. Таким образом, в ответ на стресс аденозин проявляет цитопротекторное действие, защищая ткани от повреждения в случаях гипоксии, ишемии. В данной работе было показано, что состояние пациентов с ЛИ при поступлении в стационар было исходно тяжелее, чем состояние больных без ЛИ (большой возраст, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, размеры объема очага поражения, показатели артериального давления, наличие сопутствующих заболеваний), и во многом определило метаболический профиль до наступления сосудистой катастрофы. Можно предположить, что отсутствие аденозина и дезоксиаденозина, являющегося продуктом его метаболизма, в спектре азотистых оснований у пациентов с ЛИ характеризует глубокие и длительные нарушения энергетического обмена.

У пациентов с ЛИ до ТЛТ в спектре азотистых оснований отсутствует ксантин. Ксантин является продуктом катаболизма пуринов, образуется как продукт распада гуанина под действием гуаниндезаминазы и при окислении гипоксантина под действием ксантиноксидазы. Некоторыми авторами было выявлено, что при тяжелой гипоксии угнетен катаболизм пуринов за счет снижения активности ксантиноксидазы [14]. Таким образом, с одной стороны, при недостаточной активности ксантиноксидазы может

Рис. 4. Кривые зависимости концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ и кумулятивной доли пациентов, выживших и умерших, у больных с ИИ с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.

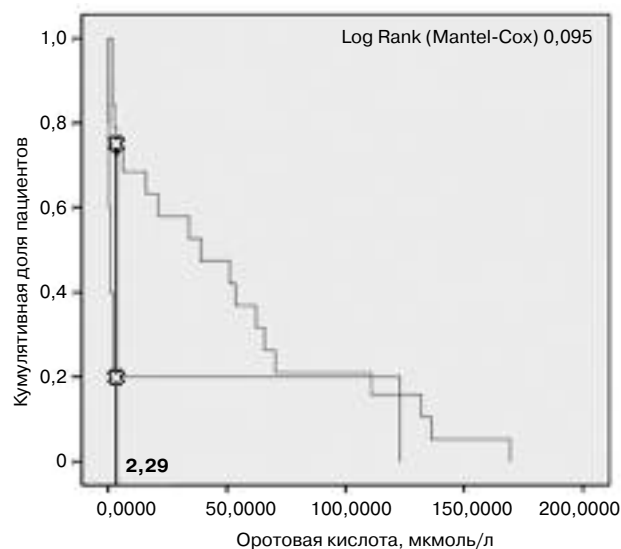
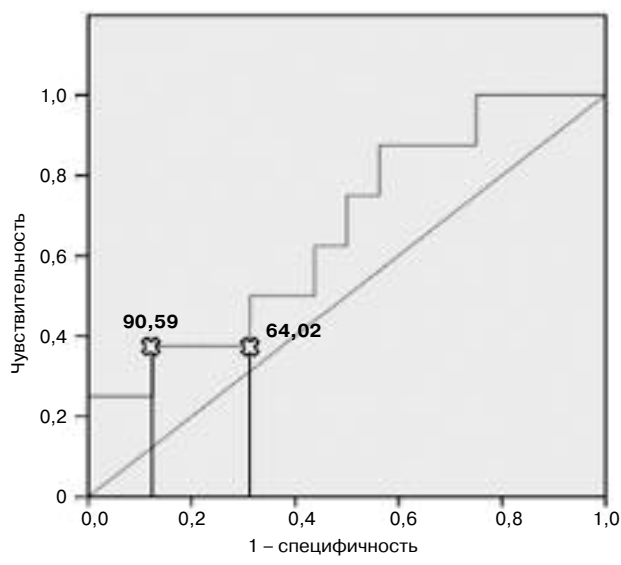


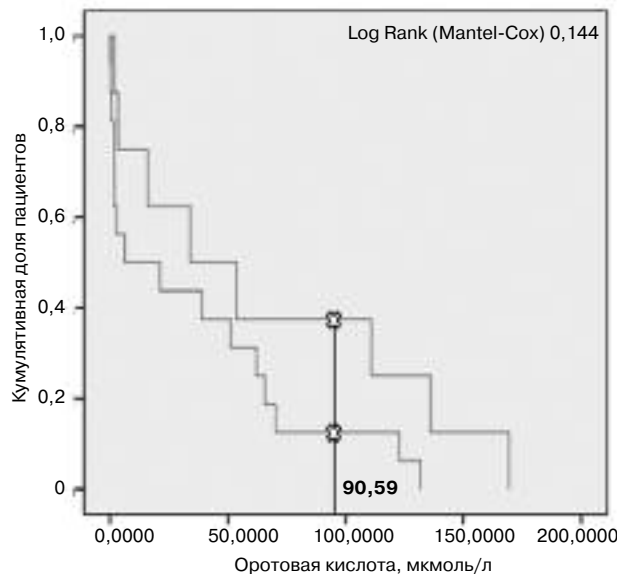
Рис. 5. Характеристическая (ROC) кривая концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ у больных с ИИ в прогнозе ГТ без ЛИ с указанием критических пороговых значений концентрации оротовой кислоты.



не происходит окисление гипоксантина с накоплением ксантина, а также гуанина как исходного вещества. Однако следует учесть длительность гипоксического повреждения тканей у больных с ЛИ и повышенное содержание у них мочевой кислоты – конечного продукта распада пуринов. Усиление распада пуриновых оснований, сопряженное с активацией апоптоза и свободно-радикального окисления вследствие длительности гипоксического повреждения тканей у пациентов с ЛИ, отражает общую тяжесть состояния организма и в итоге объясняет отсутствие в сыворотке ксантина.

На основании полученных данных и проведенного статистического анализа установлено, что концентрация оротовой кислоты в острейшем периоде ИИ ассоциирована с исходами/осложнениями ТЛТ – нелетальной ГТ и ЛИ. Пороговое значение концентрации оротовой кислоты в прогнозе выживаемости составило 2,29 мкмоль/л. Концентрация оротовой кислоты выше 90,6 мкмоль/л ассоциирована с риском развития нелетальной ГТ.

Рис. 6. Кривые зависимости концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ и кумулятивной доли пациентов с наличием и отсутствием ГТ без ЛИ у больных с ИИ с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.



Оротовая кислота участвует в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов в качестве их предшественника. Отмечено, что данное соединение является стимулятором обменных процессов, синтеза нуклеиновых кислот, усиливает репаративные и регенеративные процессы, образование альбуминов в печени, особенно в условиях длительной гипоксии, а также участвует в синтезе метионина, обмене фолиевой и пантотеновой кислот.

Биосинтез оротовой кислоты осуществляется из аспарагиновой кислоты и является АТФ-зависимым. На одном из этапов синтеза происходит дегидрогенирование дигидрооротовой кислоты с использованием никотинамидаденин-динуклеотида (NAD) в качестве кофактора и образованием оротовой кислоты. В условиях гипоксического повреждения тканей ингибируется NAD/NADH-зависимый путь (NADH – восстановленный никотинамидаденин-динуклеотид) окисления, накапливается NADH и как следствие – увеличивается уровень восстановленных форм пиримидин-нуклеотидов, наступает «субстратный голод». Кроме того, активность дигидроротат-дегидрогеназы (фермента, катализирующего реакцию дегидрогенирования) также зависит от содержания кислорода. Таким образом, снижение концентрации оротовой кислоты у больных с ЛИ может отражать нарастание уровня гипоксии, интенсификацию свободно-радикального окисления и апоптоза. Повышение концентрации оротовой кислоты у выживших больных, вероятно, способствует меньшей выраженности гипоксического повреждения тканей, активации обменных и регенерационных процессов.

Заключение

Таким образом, особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у пациентов с ЛИ в острейшем периоде ИИ до проведения ТЛТ является отсутствие таких соединений, как аденозин, дезоксигуанозин, ксантин. Концентрация оротовой кислоты в острейшем периоде ИИ ассоциирована с исходами ТЛТ – нелетальной ГТ и ЛИ. Концентрация оротовой кислоты менее 2,29 мкмоль/л была ассоциирована с риском развития ЛИ, а выше 90,6 мкмоль/л – с наличием нелетальной ГТ, т.е. высокой вероятностью выживания.

Конфликт интересов и источники финансирования написания данной статьи отсутствуют.

Литература/References

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2013; 5 (83): 7–12. / Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ishemicheskii insul't. Sovremennoe sostoianie problemy. Doktor.Ru. 2013; 5 (83): 7–12. [in Russian]
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 113 (5): 4–10. / Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populatsionnogo registra (2009–2010). Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 113 (5): 4–10. [in Russian]
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127 (1): e6–e245.
4. Шамалов Н.А., Кустова М.А., Толмачев А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 39: 4–10. / Shamalov N.A., Kustova M.A., Tolmachev A.P. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insul'te: prediktory bezopasnosti i effektivnosti. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 39: 4–10. [in Russian]
5. Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke 2009; 40: 2945–8.
6. Aragiannis A, Mikhailidis D, Tziomalos K et al. Serum Uric Acid as an Independent Predictor of Early Death After Acute Stroke. Circ J 2007; 71: 1120–7.
7. Bos MJ. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke 2006; 37: 1503–7.
8. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radic Biol Med 2005; 39 (7): 841–52.
9. Hsiao G, Lin KH, Chang Y et al. Protective mechanisms of inosine in platelet activation and cerebral ischemic damage. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25 (9): 1998–2004.
10. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. НИИ инсульта РГМУ. Авт.-сост. Н.А.Шамалов. Под ред. В.И.Скворцовой. М., 2007. / Sistemnaia tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insul'te. Metodicheskie rekomendatsii. NII insul'ta RGMU. Avt.-sost. N.A.Shamalov. Pod red. V.I.Skvortsovoi. M., 2007. [in Russian]
11. Hacke W et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317–29.
12. Brodt T et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864–70.
13. СПСС (SPSS): искусство обработки информации. Под ред. А.Бююль, П.Цефел. М.-СПб.-Киев: DiaSoft, 2005. / SPSS (SPSS): iskusstvo obrabotki informatsii. Pod red. A.Biuiul', P.Tsefel'. M.-SPb.-Kiev: DiaSoft, 2005. [in Russian]
14. Орешникова С.Ф., Орешников Е.В. Особенности мочекишечного обмена при развитии острой мозговой ишемии. Казанский мед. журн. 2008; 89 (1): 15–21. / Oreshnikova S.F., Oreshnikov E.V. Osobennosti mocheekislogo obmena pri razvitiio stroi mozgovoi ishemii. Kazanskii med. zhurn. 2008; 89 (1): 15–21. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лянг Ольга Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. экспериментально-теоретических исследований НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: o.lyang@fedlab.ru

Федоров Владимир Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, зав. отд. экспериментально-теоретических исследований НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и лечения инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта 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

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение)

В.В.Гудкова^{✉1}, Л.В.Губский¹, И.Л.Губский¹, Г.В.Панов², Н.Н.Волкова², А.К.Никогосова¹, Т.А.Логунова³, А.Г.Гуцалюк², В.П.Подерина², Е.И.Кимельфельд¹, Е.В.Усанова¹

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

²ГБУ Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы. 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4;

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье представлены данные литературы о клинических и радиологических предикторах геморрагической трансформации инфаркта головного мозга, неоднозначности прогноза течения и исхода инсульта при развитии кровоизлияния в зону ишемии. Представлено клинито-томографическое наблюдение – асимптомное массивное петехиальное кровоизлияние с благоприятным исходом у пожилой пациентки с повторным кардиоэмболическим инсультом. Отмечены сложности проведения антитромботической терапии в рамках вторичной профилактики инсульта в создавшейся ситуации.

Ключевые слова: асимптомная геморрагическая трансформация инфаркта мозга, предикторы трансформации, кардиоэмболический инсульт, индивидуальная вторичная профилактика инсульта.

✉gudkova.valentina@gmail.com

Для цитирования: Гудкова В.В., Губский Л.В., Губский И.Л. и др. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение). Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 27–30.

Hemorrhagic transformation of cerebral infarction in the post-stroke period (clinical observation)

V.V.Gudkova^{✉1}, L.V.Gubskiy¹, I.L.Gubskiy¹, G.V.Panov², N.N.Volkova², A.K.Nikogosova¹, T.A.Logunova³, A.G.Gutsaliuk², V.P.Poderina², E.I.Kimelfeld¹, E.V.Usanova¹

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;

²Hospital for War Veterans of the Department of Health of Moscow. 129336, Russian Federation, Moscow, ul. Startovaia, d. 4;

³Russian 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 presents the literature on clinical and radiological predictors of hemorrhagic transformation of cerebral infarction, the ambiguity of stroke prognosis and outcome in bleeding in the development zone of ischemia. Presented are the clinical and tomographic observations - massive asymptomatic petechial hemorrhages with a favorable outcome in an elderly patient with recurrent cardioembolic stroke. Noting the complexity of antithrombotic therapy in secondary prevention of stroke in this situation.

Key words: asymptomatic hemorrhagic transformation of cerebral infarction, predictors of transformation, cardioembolic stroke, the individual secondary stroke prevention.

✉gudkova.valentina@gmail.com

For citation: Gudkova V.V., Gubskiy L.V., Gubskiy I.L. et al. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction in the post-stroke period (clinical observation). Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 27–30.

Термин «геморрагическая трансформация» (ГТ) отражает радиологические изменения, происходящие в инфаркте головного мозга, выявляемые при нейровизуализации – компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). ГТ инфаркта мозга расценивается большинством врачей как серьезное осложнение ишемического инсульта (ИИ). Однако еще в середине XX в. было обращено внимание на прогностическую неоднозначность этого феномена и предложена гипотеза реканализации артерии [1].

В настоящее время особое внимание на развитие ГТ уделяется при тромболитической терапии, но ГТ развивается достаточно часто (40,6–43%) у пациентов с ИИ без тромболитической терапии [2]. Представленные в литературе данные по частоте встречаемости ГТ значительно различаются, что зависит также от методов диагностики. По результатам КТ ГТ наблюдается в 43–50% случаев ИИ [3, 4], а с применением метода МРТ – достигает 70%, особенно при кардиоэмболических инсультах в каротидной системе [5–7]. В определении ГТ больших объемов по типу гематомы эффективность КТ и МРТ совпадает [8].

Согласно классификации ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) выделяют 2 типа ГТ: петехиальное кровоизлияние (ПК) и паренхиматозная гематома (ПГ), которые разделены на подтипы (см. таблицу) [9].

В большинстве случаев (89%) ГТ представлена ПК и только в 11% – ПГ [2, 10]. По результатам клинито-радиологиче-

ского сопоставления ГТ подразделяют на симптомную и асимптомную [11]. Симптомные ГТ ассоциированы в основном с ПГ [3], представляя серьезные осложнения ИИ, утяжеляя прогноз течения и исхода заболевания.

По данным Е.И.Батищевой и А.Н.Кузнецова при одинаковой исходной тяжести ИИ развитие ГТ без клинических проявлений (асимптомная ГТ) улучшает ранний клинический исход заболевания, в случае симптомного течения – ухудшает исход [6].

На неблагоприятный прогноз в случае развития ГТ указывают такие томографические признаки, как распространение геморрагии за пределы паренхимы мозга (интравентрикулярное и субарахноидальное кровоизлияние), а также наличие церебрального отека и масс-эффекта [6, 9, 12–15]. В подобных наблюдениях отмечают клиническое ухудшение в виде нарастания общемозговых и очаго-

Классификация ГТ по ECASS	
Тип ГТ	Критерии
ПК 1	Единичные ПК
ПК 2	Сливные ПК без объемного эффекта
ПГ 1	Объем кровоизлияния меньше 30% от зоны инфаркта мозга и умеренный объемный эффект
ПГ 2	Объем кровоизлияния больше 30% от зоны инфаркта мозга и выраженный объемный эффект

вых неврологических симптомов и нередко летальный исход.

По результатам исследований NINDS и ECASS II наличие асимптомных ГТ не оказывает влияния на течение и исход заболевания [16]. Более того, ПК без развития гематомы могут быть даже связаны с клиническим улучшением, указывать на эффективную реперфузию при естественном течении ИИ [9, 11, 17, 18].

В литературе обсуждаются предикторы возможного развития ГТ, которые подразделяются на клинические и нейровизуализационные.

К клиническим предпосылкам развития ГТ относят [10, 19–21]:

- тяжесть инсульта;
- кардиоэмболический патогенетический вариант развития инсульта;
- гипергликемию, усиливающую гипоксическое повреждение сосудистой стенки;
- низкое содержание общего уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности;
- тромбоцитопению;
- протеинурию, отражающую хроническое повреждение эндотелия;
- пожилой возраст;
- повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера;
- низкий уровень клубочковой фильтрации.

Данные визуализации, позволяющие предполагать развитие ГТ [10, 20–22]:

- большой объем зоны инфаркта мозга;
- локализация в сером веществе мозга (обильный коллатеральный кровоток в котором может вызвать реперфузионное повреждение);
- утрата дифференцировки на серое и белое вещество в области базальных ядер и сглаженность борозд островка (при КТ-диагностике);
- гиперденсивность ствола средней мозговой артерии (при КТ-диагностике), указывающая на наличие «красного» тромба, который хорошо лизируется;
- наличие церебральных микрокровоизлияний (выявляемых на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости) и их количество;
- выраженный лейкоареоз;
- раннее паренхиматозное накопление МР-контрастного агента в зоне повреждения.

Клинический случай

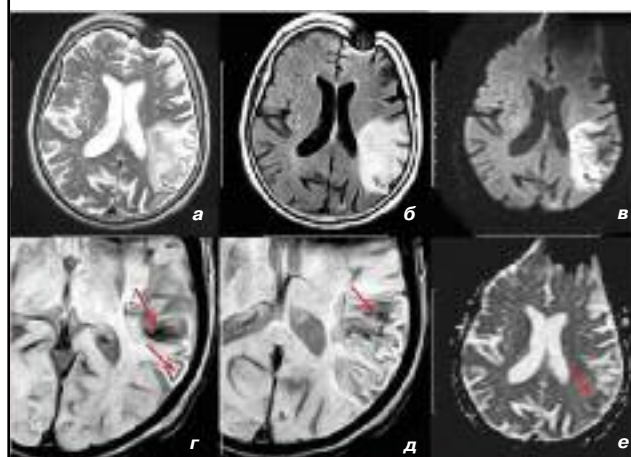
Приводим собственное наблюдение развития асимптомной ГТ у пациентки с повторным кардиоэмболическим инсультом.

Пациентка Ч. 85 лет поступила в Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы с целью проведения восстановительного лечения после перенесенного 27 дней назад кардиоэмболического ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне пароксизмальной формы мерцательной аритмии.

В остром периоде инсульта проходила обследование и лечение в сосудистом неврологическом отделении другого стационара. Диагноз инсульта был верифицирован при КТ-исследовании головного мозга. После окончания острого периода, в стабильном состоянии, но со значительным неврологическим дефицитом в виде глубокого правостороннего гемипареза и сенсомоторной афазии, была выписана из стационара. Продолжала принимать только антигипертензивные средства и ацетилсалициловую кислоту.

При поступлении в госпиталь состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла. Был зафиксирован кратковременный эпизод мерцательной аритмии, частота сердечных сокращений 74–86 уд/мин, артериальное дав-

Рис. 1. МР-томограммы головного мозга в аксиальной проекции на 30-й день после перенесенного инсульта: а – T2-BI; б – изображение в режиме FLAIR; в – ДВИ (b=1000); г, д – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (FSBB); е – карта ИКД.



Примечание. T2-BI – T2-взвешенные изображения, FLAIR – режим с подавлением сигнала от свободной жидкости, ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение, ИКД – измеряемый коэффициент диффузии. В левой теменной доле с вовлечением задних отделов левой височной доли определяется участок поздних подострых ишемических изменений в виде гиперинтенсивной зоны на T2-BI и FLAIR (а, б) с «эффектом просвечивания» на ДВИ (в) и псевдонормализацией на картах ИКД (е). Отмечается наличие петехиальных кровоизлияний в виде округлых и линейных зон выпадения сигнала на FSBB (г, д, стрелки). Также отмечается участок острого ишемического повреждения в области левой угловой извилины с выраженным снижением ИКД (е, стрелка). На представленных снимках виден артефакт от наличия у пациентки в глазнице металлической стружки, попавшей ей в глаз более 30 лет назад и не приносящей дискомфорта.

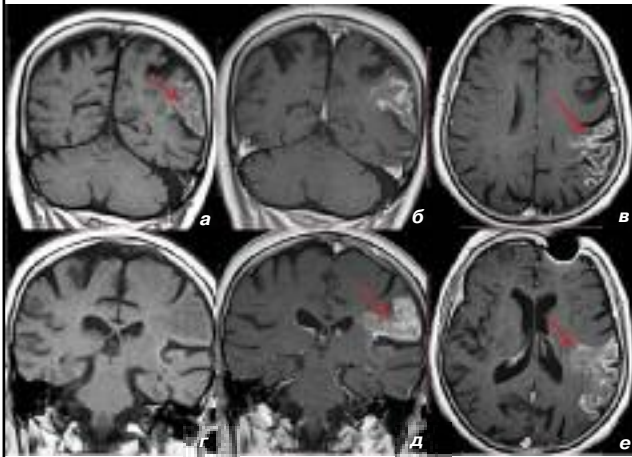
ление 140/80 мм рт. ст. Неврологический статус: сознание ясное, контакт с пациенткой затруднен из-за выраженной сенсомоторной афазии, парез мимической мускулатуры и мышц языка по центральному типу справа, правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 2 баллов в ноге, 1 балла в проксимальных отделах руки и 0 баллов в кисти.

На 3-й день госпитализации (30-й день после перенесенного инсульта) проведено плановое МРТ-исследование головного мозга (рис. 1, 2). В зоне кровоснабжения левой средней мозговой артерии – в левой теменной доле с вовлечением заднего отдела левой височной доли – определяется участок поздних подострых ишемических изменений размерами до 6,4×4,3×3,5 см. В зоне инфаркта мозга отмечается наличие ПК в виде мелких округлых и линейных субкортикальных участков отложения продуктов биодеградации гемоглобина – ГТ по типу петехий. Кортикально по ходу серого вещества визуализируются проявления коркового ламинарного некроза. После введения МР-контрастного агента в зоне инфаркта мозга отмечается преимущественно гиральный тип накопления с участками паренхиматозного накопления в белом веществе. В левой угловой извилине отмечается участок острых ишемических изменений размерами до 1,5×1,3 см. Заключение: инфаркт мозга в поздней подострой стадии с ГТ по типу петехий. Участок острых ишемических изменений в левой угловой извилине 1,5×1,3 см.

В связи с наличием ГТ была отменена антитромботическая терапия (АТТ). Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, не отмечалось общемозговых, менингеальных симптомов, не выявлялись дополнительные очаговые расстройства.

Через неделю для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больной было проведено контрольное КТ-исследование головного мозга (рис. 3), показавшее наличие в зоне ишемических изменений мозга массивного гемор-

Рис. 2. МР-томограммы головного мозга во фронтальной и аксиальной проекциях на 30-й день после перенесенного инсульта: а, г – Т1-ВИ, б, в, д, е – Т1-ВИ после внутривенного введения 20 мл МР-контрастного агента Магневист.



Примечание. Отмечаются линейные участки гиперинтенсивности на Т1-ВИ по ходу коры в области инфаркта мозга – проявления коркового ламинарного некроза (а, стрелка). После введения МР-контрастного агента отмечается его гиральный (в, стрелка) и паренхиматозный тип накопления (д, е, стрелка) в зоне инфаркта мозга.

рагического пропитывания в виде сливающихся ПК в острой стадии (ПК 2 по классификации ECASS).

Выявленные при нейровизуализации изменения не соответствовали клинической картине, в которой отмечалась явная положительная динамика (асимптомная ГТ). У пациентки уменьшилась глубина гемипареза (мышечная сила в ноге повысилась до 3 баллов, появились минимальные сгибательные движения в кисти), стала сидеть без поддержки, самостоятельно принимает пищу, стоит у кровати с поддержкой. Снизилась выраженность афазии (лучше стала выполнять инструкции, понимать обращенную речь, несмотря на наличие парафазий, появилась возможность угадывать отдельные произносимые пациенткой слова). Через 11 дней больная была выписана из госпиталя по семейным обстоятельствам.

У нашей пациентки имели место как клинические предикторы ГТ: кардиоэмболический инсульт на фоне пароксизмальной формы мерцательной аритмии, тяжелый инсульт со значительным неврологическим дефицитом, пожилой возраст, – так и радиологические признаки: большая зона инфаркта, распространяющаяся и на белое, и на серое вещество мозга, паренхиматозное накопление МР-контрастного препарата при первом исследовании (см. рис. 1, 2).

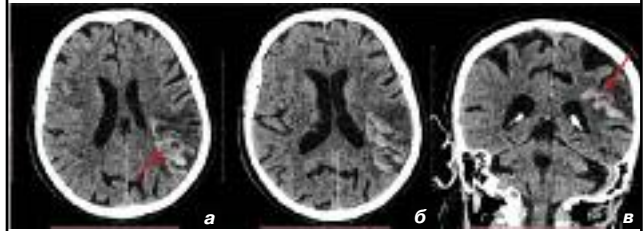
По данным литературы, пик развития ГТ приходится на первую неделю после развития ИИ, однако при появлении других факторов, способствующих развитию ГТ, временные показатели могут смещаться [10]. В нашем наблюдении невозможно решить, когда и на фоне чего появилась ГТ: возникла она отсроченно после первого ИИ или же после повторного инсульта, спровоцировавшего развитие ГТ в ранее поврежденной обширной зоне инфаркта мозга?

Вторичная профилактика инсульта

Представленное наблюдение ставит перед врачами непростой вопрос относительно вторичной профилактики инсульта: следует ли возобновить АТТ, когда и какими препаратами?

Как отмечается в международных и Российских национальных рекомендациях по лечению и профилактике пациентов с инсультом и фибрилляцией предсердий (ФП), наиболее актуальным в настоящее время является персонализированный подход к оценке рисков. Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется исполь-

Рис. 3. КТ головного мозга в аксиальной (а, б) и фронтальной (в) проекциях на 37-й день после перенесенного инсульта.



Примечание. В левой теменно-височной области на фоне инфаркта мозга отмечается массивное геморрагическое пропитывание с рентгеновской плотностью до 41–60 единиц Хаунсфилда (а, б, в, стрелка) без выраженного объемного эффекта – острая ГТ по типу сливающихся петехий.

зовать шкалу CHA2DS2-VASc (I, A), шкалу HAS-BLED следует использовать для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений, но она не должна рассматриваться как единственное основание для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами (IIa, B) [23].

Учитывая, что на фоне АТТ у пациентки развились ГТ инфаркта мозга с нарастанием ее выраженности даже после отмены АТТ, высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 балла, а также наличие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при выписке больной не был рекомендован прием антитромботических препаратов.

В то же время у 85-летней женщины, имеющей пароксизмальную форму мерцательной аритмии, артериальную гипертензию и сумму баллов по шкале CHA2DS2-VASc, равную 6, определяется высокий риск развития повторного инсульта, который и произошел через месяц после первого инфаркта мозга. Кроме опасности развития повторного инсульта, ФП увеличивает риск формирования сердечной недостаточности, деменции и в 2 раза повышает риск смерти [24, 25]. Поэтому больной следует возобновить АТТ, но только при отсутствии признаков новых внутримозговых кровотечений. Необходимо контрольное КТ-исследование через 2–3 нед, после чего нужно решить вопрос о возобновлении антикоагулянтной терапии рекомендованным ей ранее дабигатраном в низкой дозе по 110 мг 2 раза в сутки. Низкая доза дабигатрана более приемлема для лиц старше 80 лет, с учетом короткого периода полувыведения прием препарата должен быть обязательно двукратным [25].

В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта по вторичной профилактике инсульта 2014 г. [26] отмечено, что большинству пациентов с ФП, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку, целесообразно начинать терапию оральными антикоагулянтами в течение 14 дней после появления неврологических симптомов (IIa, B). При наличии высокого риска ГТ целесообразно отложить начало терапии этими препаратами на более поздние сроки (IIa, B).

Следует подчеркнуть, что единственным доказанным профилактическим средством развития повторного инсульта у пациентов с ФП является антикоагулянтная терапия [27, 28]. Все применяемые в настоящее время антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) имеют высокий класс рекомендаций и уровень доказанности (I, A; I, B). Однако немало врачей все еще считают, что ацетилсалициловая кислота может применяться при различных типах ИИ независимо от патогенетических вариантов их развития [25, 28]. Неоправданная замена антикоагулянтной терапии на антиагрегантную или комбинация этих двух групп АТТ у пожилых пациентов с ФП выявлена в крупных исследованиях CAFBO, GLORIA-AF, EORP-AF [25].

В данном наблюдении следует также обсудить вопрос относительно приема статинов. Статины рекомендуются

для вторичной профилактики инсульта пациентам с доказанным атеротромбогенным инсультом (I, A). Лечение этими препаратами ассоциировано с риском развития внутримозгового кровоизлияния. Высокие дозы статинов повышают риск развития геморрагических осложнений [29]. Несмотря на то что статины приводят к повышению выживаемости пациентов с кардиоэмболическим инсультом, они не оказывают положительного влияния на риск развития повторного инсульта [30]. Поэтому от назначения пациентке статинов, даже в низких дозах, решено отказаться.

Из трех важнейших медикаментозных направлений вторичной профилактики инсульта (АТТ, антилипидемической и антигипертензивной терапии) больной при выписке из стационара была рекомендована только антигипертензивная терапия.

Таким образом, наше наблюдение подтверждает, что не всякая ГТ является тяжелым осложнением инсульта, учитывая клиническое улучшение, можно даже обсуждать сано-генетический механизм возникшей асимптомной ГТ. Развитие же данного осложнения кардиоэмболического инсульта ставит сложный вопрос о проведении АТТ в рамках вторичной профилактики инсульта. Рекомендации и стандарты только определяют направления лечения пациентов с цереброваскулярной патологией, подход должен быть индивидуальным с учетом практически облигатной полиморбидности пациентов, перенесших инсульт. Вторичная профилактика инсульта может и должна при необходимости пересматриваться с учетом динамики и возможных осложнений постинсультного периода. Решение этих задач возлагается уже не на стационары, а на амбулаторное звено лечебно-профилактических учреждений и не столько на неврологов, сколько на терапевтов и кардиологов.

Литература/References

- Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10: 92–3.
- Sussman ES, Connolly ES Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013; 4: 69.
- Lyden PD, Zivin JA. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia: mechanisms and incidence. *Cerebrovasc Brain Met Rev* 1993; 5: 1–16.
- Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1198–202.
- Hornig CR. Risk evaluation of anticoagulant therapy in cardioembolic stroke. In: *Stroke prevention*. Eds W.Dorndorf, P.Marx. Basel: Karger, 1994; p. 165–79.
- Батищева Е.И., Кузнецов А.Н. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клинико-радиологические варианты, факторы риска, прогностическое значение. *Неврол. журн.* 2008; 5: 29–34. / Batishcheva E.I., Kuznetsov A.N. Gemorragicheskaya transformatsiya infarkta golovnogo mozga: kliniko-radiologicheskie varianty, faktory riska, prognosticheskoe znachenie. *Nevrol. zhurn.* 2008; 5: 29–34. [in Russian]
- Hsia AW, Luby M, Farber J et al. Abstract T P36: Classification of Hemorrhagic Transformation by ECASS II Criteria More Severe on MRI Than CT. *Stroke* 2014; 45 (Suppl. 1): ATP36.
- Renou P, Sibon I, Tourdias T et al. Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombolysis brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (6): 597–604.
- Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30 (11): 2280–4.
- Töni D, Fiorelli M, Bastianello S et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 46 (2): 341–5.
- Berger C, Fiorelli M, Steiner T et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32 (6): 1330–5.
- Daverat P, Castel JP, Dartigues JF et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 1991; 22: 1–6.
- Motto C, Ciccone A, Aritzu E et al and the MAST-I Collaborative group. Hemorrhage after an acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 761–4.
- Feldmann E. Intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1991; 22: 684–91.
- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509–14.
- Larue V, von Kummer R, Müller A et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–41.
- Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1551–6.
- Pessin MS, Teal PA, Caplan LR. Hemorrhagic infarction: guilt by association. *Neuroradiol* 1991; 12: 1123–6.
- Lapchak PA. Hemorrhagic transformation following ischemic stroke: significance, causes, and relationship to therapy and treatment. *Curr Neurol Reports* 2002; 2 (1): 38–43.
- Jickling GC, Liu D, Stamova B et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34 (2): 185–99.
- Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Translation Med* 2014; 2 (8): 81.
- Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH et al. CT and early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011; 42: 1237–43.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012. / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu fibrillatsii predsersdii, 2012. [in Russian]
- Верткин А.Л., Скотников А.С., Алгиян Е.А., Ховасова Н.О. Тактика ведения пациентов с мерцательной аритмией на амбулаторном этапе врачом-терапевтом. *Земский врач.* 2013; 2 (19): 11–5. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Algian E.A., Khovasova N.O. Taktika vedeniya patsientov s mertsatel'noi aritmiie na ambulatornom etape vrachom-terapevtom. *Zemskii vrach.* 2013; 2 (19): 11–5. [in Russian]
- Верткин А.Л., Мешкова К.С., Гудкова В.В. Применение новых оральных антикоагулянтов в профилактике кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: от рекомендаций к реальной практике. *Лечебное дело.* 2015; 3: 50–8. / Stakhovskaia L.V., Meshkova K.S., Gudkova V.V. Primenenie novykh oral'nykh antikoagulyantov v profilaktike kardioembolicheskogo insulta u patsientov s fibrillatsiei predsersdii: ot rekomendatsii k real'noi praktike. *Lechebnoe delo.* 2015; 3: 50–8. [in Russian]
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. 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* 2014; 45 (7): 2160–236.
- Atrial-Fibrillation-Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014.
- Scheitz JF, Seiffge DJ, Tütüncü S et al. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 509–14.
- Choi J-Y, Seo W-K, Kang SH et al. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke* 2014; 45: 1849–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Губский Леонид Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: gubskii@mail.ru

Губский Илья Леонидович – аспирант НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ. E-mail: shtangakun@gmail.com

Панов Глеб Васильевич – врач-невролог ГБУ ГВБ №3. E-mail: gleb.71@list.ru

Волкова Наталья Николаевна – врач-рентгенолог ГБУ ГВБ №3. E-mail: Natnik2309@gmail.com

Никогосова Анаит Кареновна – аспирант НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com

Логунова Татьяна Александровна – аспирант каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: logunova.tatiana@gmail.com

Гуцалюк Алексей Георгиевич – врач-невролог ГБУ ГВБ №3. E-mail: luka7070@mail.ru

Подерина Вера Петровна – врач-невролог ГБУ ГВБ №3

Кимельфельд Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Ekovita@mail.ru

Усанова Екатерина Викторовна – ассистент каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: evusanova@mail.ru

Постинсультная спастичность

Д.Р.Хасанова^{1,2}, Н.В.Агафонова², Г.Х.Старостина², Л.В.Крылова³

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

²ГКУЗ Межрегиональный клинично-диагностический центр. 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12а;

³ГКУЗ Госпиталь для ветеранов войн. 423800, Россия, Набережные Челны, наб. Тукая, д. 39

У ряда пациентов, несмотря на раннее начало реабилитационных мероприятий (специальные уклады, медикаментозная терапия, лечебная гимнастика, физиотерапия), формируется ранняя постинсультная спастичность. Раннее развитие спастичности в руке усугубляет постинсультный синдром болевого плеча, который наблюдается у 20–40% больных, ухудшает восстановление двигательных функций, приводит к формированию контрактур, влияя в целом на процесс восстановления функций и качество жизни пациента. Одной из широко применяемых лечебных технологий при спастичности является ботулинотерапия. Опыт применения ботулотоксина типа А у пациентов с выявленной ранней постинсультной спастичностью руки в остром и раннем восстановительном периоде инсульта (до 3 мес от дебюта заболевания) показал эффективность ботулинотерапии в комплексном подходе к лечению в сочетании со стандартными методами ранней нейрореабилитации. Было установлено, что применение препаратов ботулотоксина способствовало снижению степени спастичности и значительно уменьшало болевой синдром плеча. Оптимальной дозой ботулотоксина типа А была 1/2 от средней рекомендуемой дозы.

Ключевые слова: инсульт, ранняя постинсультная спастичность, нейрореабилитация.

✉ dhasanova@mail.ru

Для цитирования: Хасанова Д.Р., Агафонова Н.В., Старостина Г.Х., Крылова Л.В. Постинсультная спастичность. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 31–36.

Post-stroke spasticity

D.R.Khasanova^{1,2}, N.V.Agafonova², G.Kh.Starostina², L.V.Krylova³

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;

²Interregional Clinical and Diagnostic Center. 420101, Russian Federation, Kazan, ul. Karbysheva, d. 12a;

³Hospital for War Veterans. 423800, Russian Federation, Naberezhnye Chelny, nab. Tukaia, d. 39

A number of patients, despite the early start of rehabilitation measures (special packing, drug therapy, massage, physiotherapy), formed early post-stroke spasticity. Early development of spasticity in the arm post-stroke pain aggravates shoulder syndrome, which occurs in 20–40% of patients, impairs recovery of motor function, leading to the formation of contractures, affecting the overall process to restore the function and quality of life. One of the widely used treatment technologies for spasticity is Botulinum. Experience in the use of botulinum toxin type A in patients with post-stroke spasticity diagnosed early hand in the acute and early rehabilitation phase of stroke (up to 3 months from the onset of the disease) has shown efficacy of botulinum-based therapy as an integrated approach to treatment in conjunction with standard methods of early neurorehabilitation. It has been found that the use of botulinum toxin preparations helped to reduce the degree of spasticity and pain significantly reduced shoulder syndrome. The optimal dose of botulinum toxin type A was 1/2 of the average recommended dose.

Key words: stroke, the early post-stroke spasticity, neurorehabilitation.

✉ dhasanova@mail.ru

For citation: Khasanova D.R., Agafofonova N.V., Starostina G.Kh., Krylova L.V. Post-stroke spasticity. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 31–36.

Клинико-патфизиологические аспекты постинсультной спастичности

Высокая социальная значимость проблемы инвалидизации после инсульта привела к разработке единой программы по борьбе с последствиями инсульта, включающей в том числе и систему ранней реабилитации, осуществляемой мультидисциплинарными бригадами в условиях специализированного инсультного отделения. Основными симптомами после перенесенного инсульта, приводящими к инвалидности, по данным M.Brainin, B.Norrving, B.Kissela (2013 г.), являются: мышечная слабость, спастичность, боль, когнитивные нарушения, депрессии, нарушение речи, моторные нарушения (центральные парезы, атаксии, нарушение позы и походки) [29, 51].

Среди факторов, обуславливающих инвалидизацию после инсульта, наибольшее значение имеют двигательные нарушения, одним из клинических проявлений которых является нарушение мышечного тонуса. Изменение тонуса мышц отражает как нарушение в двигательных функциональных системах, так и состояние сенсомоторного контроля и часто имеет последовательное развитие: гипотония сменяется гипертонией с развитием ранней постинсультной спастичности [5]. Спастичность мышц представляет собой один из ведущих симптомов в связи с процессами функциональной реорганизации, лежащими в основе восстановления нарушенных функций, и является частым симптомом поражения руки, определяя и степень инвалидизации, и качество жизни пациента [13]. Потому наряду с выраженным двигательным дефицитом (до 50–70% больных, перенесших инсульт, имеют нарушения двигательной функции руки в виде пареза или параличей) у пациентов, перенесших инсульт, на первый план выступает спастичность, которая, по данным ряда исследований, развивается через

3–12 мес у 20–40% пациентов, выживших после инсульта [6, 42, 57].

Распространенность постинсультной спастичности варьирует, по данным разных исследований, от 4 до 42,6%, что связано с разной выборкой пациентов. Так, по данным Йорга Виззеля (2013 г.), спастичность развивается через 1–4 нед после инсульта у 4–27% пациентов, 1–3 мес – 19–26,7%, более 3 мес – 17–42,6% [39].

Результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют о том, что степень выраженности спастичности зависит от локализации очага поражения, изначальной глубины пареза и симптомов, сочетающихся с парезом (чувствительные нарушения на стороне паралича, мозжечковые симптомы).

Предиктами спастичности являются:

- 1) низкие баллы по шкалам Бартеля;
- 2) постинсультная боль;
- 3) сенсорный дефицит;
- 4) выраженный парез.

Имеются данные, что тяжелая спастичность развивается чаще при левостороннем парезе, у курящих, у пациентов с депрессией и более тяжелыми двигательными расстройствами в руке [42]. В то же время исследователи M.Barnes и G.Jonson [28] отметили, что спастичность могут усиливать пролежни, язвы, инфекция мочевых путей. Выявление предикторов спастичности может помочь своевременно начать мероприятия, направленные на предотвращение ее развития и связанных с ней осложнений [24].

По данным D.Sommerfeld (2004 г.), спастичность только в руке отмечается у 15% больных, перенесших инсульт, в руке и ноге – у 67% больных. Постинсультная спастичность может быть как фокальной, так и сегментарной или регионарной, несмотря на раннее начало стандартных реабилитационных мероприятий (медикаментозная тера-

пия, специальные укладки, лечебная гимнастика, физиолечение). Как показывают наблюдения, у ряда пациентов спастичность развивается уже на 3–4-й неделе от начала клинических проявлений инсульта, усугубляя функциональные нарушения в пораженных конечностях, и затрудняет в целом процессы реабилитации [9]. По данным E.Lundström и соавт. (2008 г.), у 75% пациентов первые проявления спастичности регистрируются в течение 6 нед от начала заболевания, в то же время, по данным ряда исследований C.Watkins и соавт. (2002 г.), N.Ghotbi и соавт. [44], постинсультная спастичность может развиваться и позже. В 19% наблюдений она формируется через 3 мес, в 38% случаев – через год после инсульта, при этом максимальное восстановление моторного дефицита у 80% пациентов происходит в течение первых 3 мес после инсульта [44]. Спастичность, развивающаяся в период до 3 мес от дебюта клинических проявлений инсульта, является ранней, частота ее формирования вариабельна [18].

Классическое и общепризнанное определение спастичности принадлежит Lance (1980 г.): «Спастичность – это двигательное нарушение, которое характеризуется зависимым от скорости увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) и повышенными проприоцептивными мышечными рефлексам как проявление гипервозбудимости рефлекса растяжения, являясь одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона» [6].

По мнению D.Burke и J.Wissel [33, 39], 3 фактора приводят к повышению тонуса у пациентов со спастичностью:

1. Изменения афферентного входа спинальных мотонейронов.
2. Изменения в рефлекторной цепи, затрагивающие возбудимость мотонейронов.
3. Изменения внутренних свойств мотонейронов.

В настоящее время значительно изменились представления о пирамидной и экстрапирамидной системах. Повреждения изолированно только кортикоспинального тракта (пирамидный путь), как и повреждения моторной коры головного мозга, не приводят к спастичности [5, 14]. Для формирования спастичности должны быть дополнительно затронуты непирамидные волокна коры головного мозга (предположительно из премоторной зоны), которые прилегают близко к пирамидным волокнам.

Предполагалось, что спастичность обусловлена пресинаптическим растормаживанием ГАМКергических терминалей, уменьшением реципрокного торможения, дезорганизацией постсинаптического ингибирования. В последующем были определены основные патофизиологические причины спастичности: гипервозбудимость спинальных интернейронов; повышение возбудимости рецепторов; формирование новых синапсов вследствие аксонального спраунтинга. На сегодняшний день известно, что ключевым звеном патогенеза является нарушение центральной регуляции мышечного тонуса, осуществляемой сложным комплексом угнетающих и активизирующих влияний, исходящих из разных уровней головного мозга [8].

Клиническими проявлениями мышечной спастичности верхних конечностей являются повышение мышечного тонуса, варьирующим по выраженности в зависимости от амплитуды и угловой скорости производимого пассивного движения, и усиление сухожильных рефлексов. Спастичная мышца реагирует на незначительное растяжение интенсивным сокращением, что ведет к тому, что произвольные движения мышцы ограничиваются и мышца зачастую остается на длительное время в укороченном состоянии. Спастичность может значительно ограничивать произвольные движения. Спастичность мышц-сгибателей может препятствовать активности мышц-разгибателей [5]. Уменьшение сократительной способности мышц приводит к изменениям в мягких тканях и в последующем к развитию контрактуры. Это усугубляет двигательные нарушения [37].

Спастичность в мышцах при постинсультном гемипарезе распределена неравномерно, она больше выражена в антигравитационных мышцах: сгибателях руки и разгибателях ноги, в приводящих мышцах плеча, пронаторах предплечья, – усугубляя тем самым паретические проявления. При этом спастичность наиболее выражена в верхней конечности. Кроме того, спастичность способствует хронизации болевого синдрома, что приводит к дальнейшему снижению функциональных возможностей больных и затрудняет уход за пациентами. При одинаковой степени пареза функциональная активность пациентов выше в отсутствие спастичности [9]. У пациентов со спастичностью изменяется поза, нарушаются мелкая моторика, содруженность в функционировании агонистов и антагонистов. Спастичность ухудшает ходьбу, затрудняет гигиену, одевание, сексуальную активность. У пациентов снижаются самооценка и мотивация, усиливается депрессия, значительно снижается качество жизни, ухудшается эмоциональное здоровье семьи [51, 56].

Основные паттерны спастичности руки хорошо известны. Согласно классификации профессора Харальда Хефтера выделяют 5 распространенных типов постинсультной спастичности верхней конечности: I – приведенное, внутреннее ротированное плечо, II – согнутый локоть, III – согнутое запястье, IV – пронированное предплечье, V – сжатый кулак. В широкомасштабном международном исследовании Upper Limb International Survey было показано, что наиболее распространенным паттерном постинсультной спастичности руки является III тип (41,8%) [19, 49]. Однако вариантов спастичности верхней конечности гораздо больше. Так, при геморрагических инсультах часто наблюдаются разгибательные паттерны и спастическая дистония. Термин «спастическая дистония» был введен Denny-Brown. У пациента со спастическим парезом спастическая дистония деформирует суставы и положение тела и является основной причиной социальной дезадаптации [25].

Основные паттерны спастичности руки хорошо известны. Согласно классификации профессора Харальда Хефтера выделяют 5 распространенных типов постинсультной спастичности верхней конечности: I – приведенное, внутреннее ротированное плечо, II – согнутый локоть, III – согнутое запястье, IV – пронированное предплечье, V – сжатый кулак. В широкомасштабном международном исследовании Upper Limb International Survey было показано, что наиболее распространенным паттерном постинсультной спастичности руки является III тип (41,8%) [19, 49]. Однако вариантов спастичности верхней конечности гораздо больше. Так, при геморрагических инсультах часто наблюдаются разгибательные паттерны и спастическая дистония. Термин «спастическая дистония» был введен Denny-Brown. У пациента со спастическим парезом спастическая дистония деформирует суставы и положение тела и является основной причиной социальной дезадаптации [25].

Методы оценки спастичности и результатов лечения

Клиническая оценка пациента с постинсультной спастичностью должна проводиться не только с целью выявления заинтересованных мышц, но также с учетом сопутствующего неврологического дефицита, влияющая существующей спастичности на повседневную жизнь пациента и его семьи, что важно для составления индивидуальной реабилитационной программы [3, 5].

Исследование спастичности состоит из следующих шагов:

- оценка пассивного движения конечности для расслабления мышц;
- проверка мышечной силы;
- возбуждение собственных мышечных рефлексов и клonusа;
- механическое раздражение (кожи) для инициации рефлексов, при которых рецептор и эффектор находятся в разных органах;
- измерение амплитуды движений в суставе (активное и пассивное исследование);
- характеристика моторных возможностей для каждой затронутой мышечной группы (степень пареза, ограничение движения, нарушение тонкой моторики и т.д.);
- описание отклоняющихся от нормы позиций конечностей и ассоциированных реакций;
- оценка интенсивности боли при движении и в покое;
- полное неврологическое обследование, которое включает оценку чувствительной сферы, координации движений и пр.;
- оценка общего состояния пациента, сопутствующих за-

болеваний;

- оценка психического статуса, когнитивных функций, эффектов речи [5].

В настоящее время применяются объективные шкалы, позволяющие количественно оценить степень нарушений функций у пациентов со спастичностью: модифицированная шкала оценки спастичности Эшворта (MAS) и шкала Тардье.

Шкала Эшворта была разработана в 1964 г. и модифицирована Bohannon-Smith в 1987 г. MAS проста и легка в применении. Доказано, что ее результат коррелирует с другими, более точными методами измерения спастичности, например электромиографией [22].

Шкала Тардье была разработана в 1954 г. Она включает оценку угла и скорости движения, помогает дифференцировать собственно спастичность от изменения в мягких тканях. Данная шкала рассчитана на каждую группу мышц. В работе J.Mehrholtz, D.Wagner и соавт. (2005 г.) было показано преимущество шкалы Тардье перед шкалой Эшворта [55]. За несколько десятилетий шкала была неоднократно модифицирована (Held и Pierrot-Deseilligny в 1969 г., Boyd и Graham в 1999 г.) [38].

Для оценки интенсивности болевого синдрома в пораженной конечности может использоваться визуальная аналоговая шкала боли и шкала Свансона (Swanson Shoulder Score), позволяющая установить выраженность алгических проявлений, объем движений в плечевом суставе, нарушения повседневной активности (A.Swanson, 1989). Максимальный результат шкалы Свансона составляет 30 баллов, что соответствует отсутствию боли, нормальной повседневной активности и амплитуде движений в плече [12].

Оценка функциональной активности кисти проводится с помощью шкалы ассоциированных реакций, тестирования активной функции верхней конечности с помощью теста с 9 кольшками (Nine Hole Peg Test), теста двигательных возможностей верхней конечности (Arm Motor Abiliti Test), исследования функциональной возможности кисти (Frenchay Arm Test), шкалы уровня активности руки (ArMA) [4].

Степень функциональной независимости, повседневной активности и инвалидизации оценивается по шкалам Бартеля (Barthel Index), функциональной независимости (Functional Independence Measure), Ренкина (Rankin Scale) [4, 48].

Для исследования пассивной функции рекомендованы к использованию две шкалы: шкала инвалидизации (Disability Assessment Scale) и шкала нагрузки на ухаживающее лицо (Caregiver Burden Scale) [3, 4].

Поскольку спастичность проявляет себя повышением мышечного тонуса и ограничением объема движений, в оценке мышечного тонуса также применяют метод гониометрии.

Для оценки результатов лечения спастичности используется шкала достижений целей (Gold Attainment Scoring), предложенная в 1960 г. T.Kirusek и R.Sherman для измерения степени достижения пациентом отдельных целей в ходе лечения. Цели должны быть реальными и задаваться совместно пациентом, членами семьи и врачом [3, 23, 56].

Методы лечения спастичности

В практических целях важно знать и учитывать, какие конкретные механизмы приводят к повышению мышечного тонуса, что должно обуславливать выбор мишеней воздействия в терапевтической тактике [34].

При выявлении мышечной спастичности и особенно при ее нарастании в программу реабилитации больных должны включаться мероприятия, направленные на снижение мышечной спастичности [15]. Однако необходимость лечения возникает не при каждом виде спастичности. Так, по данным авторов H.Francis, D.Wade, L.Turner-Stokes и соавт. (2004 г.), G.Francis и J.McGuire (2012 г.), при

выраженной степени пареза спастичность в мышцах ноги может облегчить стояние и ходьбу, а повышение тонуса разгибателей коленного сустава облегчает поддержание вертикальной позы и передвижение, способствует сохранению мышечной массы и профилактике остеопороза [52]. Начинать лечение спастичности целесообразно в том случае, если имеют место значительное нарушение двигательной функции, резкое затруднение поддержания позы, возникновение болевого синдрома, трудности по уходу за пациентом. При этом лечение спастичности может не только уменьшить тонус мышц и улучшить пассивную подвижность, но и выявить остаточную произвольную активность, которая скрыта повышенным тонусом мышц или спастичностью антагонистов. Ведение пациентов со спастичностью требует проведения комплекса мероприятий мультидисциплинарной командой специалистов совместно с пациентом и членами его семьи. Необходимо сочетание реабилитационных технологий для максимального улучшения функции [52]. В первую очередь к ним относятся неинвазивные методы лечения, такие как: позиционирование и пассивное растяжение мышц, проводимые несколько раз в день; метод биологической обратной связи с электромиографией, поддерживающие устройства (бандажи, ортезы) [32]. Но, по данным шотландских исследователей, использование ортезов для запястья и пальцев кисти в течение 4 нед с применением реабилитационных мероприятий и без не показало существенных эффектов [23]. Кроме того, имеются положительные данные для рекомендации использования функциональной электростимуляции [32].

Однако ведущая роль в реабилитации больных со спастичностью принадлежит кинезиотерапии с применением физических упражнений и лечения положением. Целый ряд авторов, отечественных и зарубежных, проводили исследования по поводу применения фиксированного растяжения мышц, и были отмечены уменьшение спастичности, увеличение объема пассивных, активных движений и силы [4, 7, 15]. Проведение этих процедур должно быть начато максимально рано, практически в первые дни после случившегося инсульта [4, 7, 15].

Лечебная физкультура направлена на расслабление мышц, подавление синкинезий, тренировку самостоятельного сидения, стояния, ходьбы, профилактику контрактур. Для снижения повышенного тонуса используются пассивные и активные упражнения. В то же время нет однозначного мнения по количеству и продолжительности занятий лечебной физкультурой. Так, по данным ряда исследований, занятия могут проводиться 2–3 раза в неделю несколько месяцев. Анализ других данных указывает на большую оптимальность занятий лечебной физкультурой до 4–5 раз в день с инструктором и самостоятельно [45].

Особое место в лечении спастичности уделяется физическим методам: тепловым и холодным воздействиям, рефлексотерапии, может использоваться магнитотерапия, особенно при сочетании с артропатиями в суставах руки. При проведении лечения физическими методами следует исключить процедуры, вызывающие боль, так как боль всегда приводит к повышению спастичности. В то же время физические методы лечения вызывают непродолжительный эффект [9, 17, 36].

В настоящее время существуют высокотехнологичные роботизированные устройства, оснащенные биологической обратной связью, для тренировки моторных функций (Amadeo, Armeo, Pablo System), которые в игровой форме позволяют тренировать и закреплять навыки. Путем множественного повторения в центральной нервной системе формируется и закрепляется новая программа управления функцией, которая и обеспечивает закрепление навыка. Однако наличие выраженной спастичности и отсутствие мышечной силы в руке могут затруднять и пре-

пятствовать занятиям на этих тренажерах.

Одно из важных мест при реабилитации пациента после инсульта занимает эрготерапия. Необходимо с первых дней воспитывать у больного стремление к независимости и самостоятельности. Чрезмерная опека в дальнейшем может ухудшить степень восстановления функции и ухудшить качество жизни пациента и его семьи. Целью работы эрготерапевта является социальная и бытовая адаптация больного. Пациента обучают одеванию, гигиеническим процедурам, пользованию ручкой, ходьбе с дополнительными приспособлениями. Ранее считалось, что одной из реабилитационных целей у постинсультного пациента является адаптация к максимальному использованию здоровой конечности. Сейчас доказано, что активизация пораженной конечности влияет на процессы нейропластичности и способствует лучшему восстановлению функции (метод индуцированного ограничения).

Фармакотерапия спастичности основана на использовании таблетированных и инъекционных форм. Применяемые внутрь антиспастические препараты, уменьшая мышечный тонус, могут улучшать двигательные функции, облегчить уход за пациентом, уменьшить болезненные мышечные спазмы. Однако эти препараты обладают системным действием и могут приводить к диффузному снижению мышечного тонуса, ухудшая состояние пациента [9]. Для лечения спастичности могут быть использованы такие пероральные лекарственные средства, как тизанидин, дантролен и баклофен [32]. При легкой степени спастичности применение миорелаксантов может привести к значительному положительному эффекту, однако при выраженной спастичности могут потребоваться большие дозы миорелаксантов, что может давать нежелательные побочные эффекты. Выбор медикаментозных препаратов зависит от тяжести, анатомического распространения спастичности (мультифокальная, генерализованная, региональная), наличия сопутствующих заболеваний. Пациенты, перенесшие инсульт, обычно принимают постоянно несколько препаратов, некоторые из них могут быть противопоказаны для совместного приема с антиспастическими препаратами. Так, дантролен натрия совместно со статинами вызывает гепатотоксичность. Оральные антиспастические препараты обладают снотворным эффектом и действием на когнитивную сферу [9, 13]. В связи с побочными эффектами антиспастические препараты не являются препаратами первого выбора при лечении постинсультной спастичности, особенно в остром периоде инсульта. Поэтому применение данных лекарственных средств для лечения спастичности носит ограниченный характер [32].

Имеется положительный опыт применения интратекального введения баклофена [32]. Показанием для интратекального введения баклофена является тяжелая степень спастичности, не поддающаяся стандартным методам лечения, которая редко наблюдается в раннем периоде инсульта и применяется чаще для лечения генерализованной и региональной постинсультной спастичности. Опасение, что при интратекальном введении баклофен не будет избирательно действовать и вызовет слабость в здоровой стороне, были необоснованны. Интратекальное введение баклофена показало свою эффективность в лечении постинсультной спастичности, повышающей восстановление функции ходьбы и верхней конечности и улучшающей качество жизни [85]. Для лечения постинсультной спастичности в европейских странах применяется метод химической деструкции с помощью местного введения фенола или спирта, что приводит к денервации мышечных волокон. При проведении химической деструкции часто могут возникать осложнения в виде парестезий, боли, локального отека, аллергических реакций, разрушения в месте инъекции мышечной ткани, приводящего к фиброзу [5].

При лечении спастичности могут применяться и хирур-

гические методы. Они включают в себя нейрохирургические и ортопедические операции. Нейрохирургические манипуляции можно разделить на периферические и центральные [10]. Большинство предложенных операций: стереотаксическая энцефалотомия, продольная миелотомия, селективная дорсальная ризотомия, нейрэктомия – в настоящее время не проводятся из-за незначительной эффективности и выраженных осложнений. Наиболее частое вмешательство среди операций на спинном мозге и его корешках – селективная задняя ризотомия [12]. Ортопедические хирургические операции могут проводиться только у пациентов с хронической спастичностью, которым комплексное лечение не дало положительных результатов из-за вторичных изменений мышц соединительной ткани и суставов. Удлинение сухожилия мышцы или перемещение мышцы уменьшает активность нитрафузальных мышечных волокон, снижая тем самым спастичность. Хирургическое вмешательство для лечения спастичности в настоящее время носит только рекомендательный характер в связи с отсутствием достаточной доказательной базы и высоким риском развития осложнений [32].

Важной частью лечения пациентов, перенесших инсульт, является психотерапия. Психотерапевтическое воздействие помогает уменьшить или полностью устранить тревогу, страх, депрессию, мотивировать пациента, опосредованно помогает снижению тонуса. Ведущими формами психотерапевтического воздействия являются аутогенная тренировка, индивидуальные и коллективные занятия.

В преобладающем большинстве исследований последнего времени ключевым лечебным фактором при постинсультной спастичности считается ботулинический токсин типа А [19, 27]. Существуют убедительные доказательства, что лечение ботулиническим токсином в монотерапии или комбинации с баклофеном значительно уменьшает спастичность в верхней конечности у лиц, перенесших инсульт [32]. Во многих клинических исследованиях (в том числе в двойных слепых плацебо-контролируемых), обобщенных метаанализах с высокой степенью доказательности показано, что спастичность верхней конечности у постинсультных больных значительно снижается под действием ботулотоксина типа А при монотерапии или в сочетании с другим лечебными факторами [1, 34, 52]. Блокируя синаптическую передачу на экстрафузальные и интрафузальные мышечные волокна, ботулотоксин является препаратом воздействия практически на все механизмы формирования спастичности. Снижая гиперактивность экстрафузальных мышечных волокон и уменьшая чувствительность мышечных веретен посредством интрафузальной хемоденервации, улучшается сенсомоторная функция, что может также нарушать ход деструктивных процессов и включать нейропластические механизмы, предотвращая таким образом осложнения, вызываемые спастичностью [53].

Первое применение ботулотоксина в лечении спастичности относится к 1989 г. Пилотные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке воздействия ботулотоксина при спастичности у взрослых появились в 1995 и 1996 гг. В комплексной терапии спастичности применяют препараты ботулотоксина типа А: Ботокс, Диспорт, Ксеомин, Лантокс [2, 26, 40].

В лечебных целях допустимая максимальная доза для лечения спастичности у взрослых составляет 1000 Ед Диспорта или 360 Ед Ботокса. [40]. В настоящее время есть работы, демонстрирующие безопасное лечение высокими дозами Ксеомина – 840 Ед при спастическом гемипарезе [21].

Действие ботулинотерапии при лечении постинсультной спастичности в настоящее время общепризнано, безопасно и широко применяется, хорошо переносится пациентами и не обладает системным эффектом. Улучшение

моторной функции, безусловно, является главной целью лечения, однако вопрос о функциональном улучшении на фоне снижения спастичности до сих пор остается открытым. Существуют исследования, которые показывают, что введение ботулотоксина уменьшает спастичность, но не улучшает функциональные возможности [53]. Есть работы, которые, наоборот, доказывают улучшение функциональных возможностей конечности при ботулинотерапии, даже при хронической спастичности [30]. Инъекции должен проводить опытный доктор с хорошим знанием анатомии [54]. Важны правильный выбор мышц-мишеней, дозы препарата, техники проведения инъекции и контроль проведения процедуры с помощью ультразвукового исследования или электромиографии [53]. Во многих работах показано, что сочетание ботулинотерапии с методами физиотерапии приводит к лучшим результатам [36, 38, 43]. Обязательным условием эффективного лечения спастичности с помощью ботулотоксина является применение инъекций ботулотоксина как компонента целого комплекса нейро-реабилитационных мероприятий в составе мультидисциплинарных бригад, цели которых должны быть четко определены перед началом лечения [3, 9, 14].

Многочисленные клинические исследования препаратов ботулотоксина типа А, проведенные в ведущих мировых научно-исследовательских центрах, доказали его высокую эффективность и безопасность [13, 20, 27]. Многие исследователи подчеркивают, что в сравнении с имеющимися методами лечения фокальной спастичности применение ботулинического токсина имеет ряд несомненных преимуществ, клинический эффект достигается в 85–90% случаев [20].

A.Ward (2000 г.) подчеркивает, что применение ботулинического токсина особенно эффективно в тех случаях, когда имеется высокий тонус мышц-сгибателей запястья и пальцев [59]. В Руководстве Немецкого общества неврологов 2008 г. отмечается, что ботулинотерапия является подтвержденной доказательной медицинской формой лечения спастичности. Ее нужно использовать при локальной спастичности, спастичности кисти и пальцев [5]. Ботулинотерапия может быть методом выбора в случае когнитивных нарушений пациента, когда реабилитация больного затруднена, но снижение спастичности облегчает уход за больными [13].

Несмотря на то, что ботулотоксин типа А является наиболее полно изученным при лечении спастичности, в литературе дискутируются многие вопросы о повышении эффективности его использования при ранней постинсультной спастичности [8, 22, 27]. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование ботулотоксина типа А для лечения ранней спастичности руки после инсульта, проведенное в Азии (The Asia Botulinum Toxin-A Clinical Trial – ADCDE-S), показало положительный эффект от инъекций ботулотоксина типа А в виде снижения мышечного гипертонуса в руке, уменьшения общего болевого синдрома [20]. Ботулинотерапия может служить инструментом раннего вмешательства в компенсаторные изменения, такие как поза, и, возможно, вносить вклад в разобщение цикла боль–спазм–боль [19]. Наиболее часто при развитии спастичности верхней конечности формируется болевой синдром в области плеча. Ботулотоксин способен ингибировать высвобождение глутамата и субстанции Р, тем самым уменьшать выраженность болевого синдрома, сопровождающего спастичность.

Боль и спастичность потенцируют друг друга, поэтому уменьшение спастичности может привести к регрессу болевого синдрома и наоборот. Позитивная корреляция между этими клиническими феноменами была подтверждена: у 85% пациентов с болью в плече обнаружен повышенный мышечный тонус, и лишь у 18% боль в плече на-

блюдалась при мышечной гипотонии [18]. Раннее использование ботулинотерапии соответствует одной из современных тенденций в терапии инсульта – концепции ранней реабилитации. Многие специалисты отмечают высокую эффективность использования ботулотоксина именно в ранние сроки после инсульта (до 3 мес), в период максимальной пластичности центральной нервной системы [5, 9, 18]. Раннее применение ботулотоксина у части больных уже в конце 1-го месяца после инсульта может предупредить развитие спастичности и ее осложнений [18]. У пациентов в остром периоде инсульта с умеренным дефицитом функции руки могут быть использованы низкие дозы ботулинического токсина, что способствует улучшению восстановления функции руки. Высокие дозы ботулотоксина могут приводить к мышечной гипотонии и формированию синдрома болевого плеча. Применение ботулотоксина (наряду с кинезиотерапией, физиотерапией и медикаментозной миорелаксацией) в остром периоде инсульта при развитии ранней спастичности направлено на трансформацию патологического двигательного паттерна, профилактику грубой спастичности и формирования ранних контрактур, а также уменьшение синдрома болевого плеча [18].

Таким образом, раннее использование препаратов ботулотоксина типа А может изменить течение патологического процесса. Но главная цель в клиническом применении ботулинического токсина типа А заключается в достижении максимального эффекта при наименьшей возможной дозе, что позволяет избежать побочных эффектов и экономить расходы, поскольку показано, что при ранней постинсультной спастичности эффективно применение 1/2 от рекомендуемой дозы ботулотоксина [18].

Для лечения важно, что постинсультная спастичность должна рассматриваться как крайне изменчивое динамическое явление [14, 29]. По истечении раннего восстановительного периода инсульта развитию инвалидизирующей спастичности способствуют другие механизмы со структурным изменением мышечной ткани. Поэтому выжидательная, неактивная тактика врача может ухудшить прогноз.

Правильное использование ботулотоксина на ранних стадиях реабилитации может предупредить укорочение мягких тканей из-за комбинированного эффекта спастичности и обездвиженности конечности. Применение ботулотоксина может помочь избежать «неиспользования конечности» и облегчить неврологическое восстановление.

Литература/References

1. Антипова Л.Н. Постинсультная спастичность. Аспекты выбора терапии. Вестн. МУЗ Гб. 2011; 13: 8–22. / Antipova L.N. Postinsul'tnaya spastichnost'. Aspekty vybora terapii. Vestn. MUZ GB. 2011; 13: 8–22. [in Russian]
2. Артемьев Д.В., Орлова О.Р., Маренкова А.З. Использование ботокса в медицинской практике. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2000; 4: 46–51. / Artem'ev D.V., Orlova O.R., Marenkova A.Z. Ispol'zovanie botoksa v meditsinskoi praktike. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2000; 4: 46–51. [in Russian]
3. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Под ред. С.Л.Тимербаевой. М.: Практическая медицина, 2014. / Azbuka botulinoterapii: nauchno-prakticheskoe izdanie. Pod red. S.L.Timerbaevoy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2014. [in Russian]
4. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. М.: Антидор, 2003; с. 736. / Belova A.N. Neiroreabilitatsiya. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: Antidor, 2003; s. 736. [in Russian]
5. Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичность – дистонии. 1-е изд. Бремен: УНИ-МЕД, 2013; с. 12–3. / Raikhel' G. Terapevticheskoe rukovodstvo spastichnost' – distonii. 1-e izd. Bremen: UNI-MED, 2013; s. 12–3. [in Russian]
6. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum. 2007; 9 (2). / Damulin I.V., Kononenko E.V. Dvigatel'nye narusheniya posle insul'ta: patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium Medicum. 2007; 9 (2). [in Russian]
7. Епифанов В.А., Галсанова Е.С. Физическая реабилитация больных с заболеваниями и повреждениями нервной системы. Учебное пособие. М. – Улан-Удэ, 2004; с. 67. / Epifanov V.A., Galsanova E.S. Fizicheskaya reabilitatsiya bol'nykh s zabolevaniyami i povrezhdeniyami nervnoi sistemy. Uchebnoe posobie. M. – Ulan-Ude,

- 2004; s. 67. [in Russian]
8. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитокоев И.Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. И.А.Завалишина. Самара: Самар. отд-ние литфонда, 2005; с. 11–5. / Zavaliishin I.A., Stoida N.I., Shitokoev I.E. Klinicheskaya kharakteristika sindroma verkhnego motoneirona. V kn.: Sindrom verkhnego motoneirona. Pod red. I.A.Zavaliishina. Samara: Samar. otd-nie litfonda, 2005; s. 11–5. [in Russian]
 9. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh. – M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
 10. Малахов В.А. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Междунар. неврологический журн. 2010; 5 (35). / Malakhov V.A. Myshechnaya spastichnost' pri organicheskikh zabolevaniyakh nervnoi sistemy i ee korrrektsiya. Mezhdunar. neurologicheskii zhurn. 2010; 5 (35). [in Russian]
 11. Одинак М.М., Искра Д.Л., Герасименко Ю.П. Анатомофизиологические аспекты центральных нарушений двигательных функций. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003; 6: 68–71. / Odnak M.M., Iskra D.L., Gerasimenko Yu.P. Anatomofiziologicheskie aspekty tsentral'nykh narushenii dvigatel'nykh funktsii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2003; 6: 68–71. [in Russian]
 12. Оценка боли в ежедневной практике и при проведении клинических исследований. Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке. Электронный ресурс: <http://www.medmir.com/content/view/2259/> / Otsenka boli v kazhdodnevnoi praktike i pri provedenii klinicheskikh issledovaniy. Obzory mirovykh meditsinskikh zhurnalov na russkom iazyke. Elektronnyi resurs: <http://www.medmir.com/content/view/2259/> [in Russian]
 13. Парфенов В.А. Ведение больных со спастичностью. Рус. мед. журн. 2004; 10: 595–8. / Parfenov V.A. Vedenie bol'nykh so spastichnost'yu. Rus. med. zhurn. 2004; 10: 595–8. [in Russian]
 14. Росал Р.Л. Каково оптимальное время для вмешательства, раннее или позднее. Материалы международной конференции «Проблемы в лечении спастичности и их решения: улучшение результатов при использовании ботулинического токсина типа А». Барселона, 2–4 октября 2009 г. / Rosal R.L. Kakovo optimal'noe vremia dlia vmeshatel'stva, rannee ili pozdnee. Materialy mezhdunarodnoi konferentsii «Problemy v lechenii spastichnosti i ikh resheniia: uluchshenie rezul'tatov pri ispol'zovanii botulinicheskogo toksina tipa A». Barselona, 2–4 oktiabria 2009 g. [in Russian]
 15. Скворцова В.И., Поляев В.А., Иванова Г.Е. и др. Основы ранней реабилитации. М.: Литтера, 2006; с. 104. / Skvortsova V.I., Poliaev V.A., Ivanova G.E. i dr. Osnovy rannei reabilitatsii. M.: Littera, 2006; s. 104. [in Russian]
 16. Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М., 1978; с. 278. / Stoliarova L.G., Tkacheva G.R. Reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'tnymi dvigatel'nyimi rasstroistvami. M., 1978; s. 278. [in Russian]
 17. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. Минск: Книжный дом, 2005. / Ulashchik V.S., Lukomskii I.V. Obshchaya fizioterapiya. Minsk: Knizhnyi dom, 2005. [in Russian]
 18. Хасанова Д.Р., Агафонова Н.В. Ботулинотерапия при ранней постинсультной спастичности руки. Клин. геронтология. 2012; 11–12. / Khasanova D.R., Agafonova N.V. Botulinoterapiya pri rannei postinsul'tnoi spastichnosti ruki. Klin. gerontologiya. 2012; 11–12. [in Russian]
 19. Хаткова С.Е., Орлова О.Р., Тимербаева С.Л. Оценка клинического профиля взрослых пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 8: 23–6. / Khat'kova S.E., Orlova O.R., Timerbaeva S.L. Otsenka klinicheskogo profilia vzroslykh patsientov so spastichnost'yu verkhnei konechnosti, koto-rym pokazany in"ektsii botulinicheskogo toksina tipa A (po dannym mezhdunarodnogo issledovaniia). Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 8: 23–6. [in Russian]
 20. Хаткова С.Е. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии (диспорт). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 8. / Khat'kova S.E. Sovremennye tendentsii v lechenii postinsul'tnoi spastichnosti s ispol'zovaniem botulinoterapii (disport). Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 8. [in Russian]
 21. Santamato A, Panza F, Ranieri M et al. Efficacy and safety of higher doses of botulinum toxin type A NT 201 free from complexing proteins in the upper and lower limb spasticity after stroke. J Neural Transm 2013; 120: 469–76.
 22. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 1964; 192: 540.
 23. Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. Physiother Res Int 2006; 11: 24–34.
 24. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. Aust J Physiother 2006; 52: 241–8.
 25. Jelink AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle over activity in spastic paresis. J Rehabil Med 2010; 42: 801–7.
 26. Brashear A et al. Inter and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb Poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83: 1349–54.
 27. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of botulinum toxin upperlimb spasticity in patients with stroke. Eur J Neurol 2001; 8: 559–65.
 28. Barnes MP. An overview of the clinical management of spasticity. In: M.P.Barnes, G.R.Jonson, editors. Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity: Clinical Management and Neurophysiology, 2nd ed New York; Cambridge: University Press, 2008; p. 1–8.
 29. Bo Norrving, Brett Kissela. The global burden of stroke, and need for continuum of care. Neurology 2013; 5–10.
 30. Brainin M. Poststroke spasticity: Treating to the disability. Neurology 2013; s1–s4.
 31. Borg J, Ward AB, Wissel J et al. J Rehabil Med 2011; 43: 15–22.
 32. Clinical Guidelines for Stroke Rehabilitation and Recovery, National Stroke Foundation, Australian 2005, 2010.
 33. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. Neurology. 2013; 80: S20–S26.
 34. Cardoso E, Pedreira G, Prozerus A et al. Does Botulinum toxin improve toxin the function of the patient with spasticity after stroke? Arg Neuropsiquiatr 2007; 65 (3-A): 592–5.
 35. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. Stroke 2012; 43: 3132–6.
 36. Santos G, Faletti S, Bordanzi I et al. Effect of short-term electrical stimulation before and after botulinum toxin injection. J Rehabil Med 2011; 43: 420–3.
 37. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve 2005; 31: 535–51.
 38. Hale LA, Fritz VU, Goodman M. Prolonged static muscle stretch reduces spasticity. S Afr J Physiother 1995; 51: 3–6.
 39. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. Neurology 2013; 80: S13.
 40. Kanovsky P et al. Efficacy and safety of repeated NT 201 (xeomin, botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins) treatments for up to one year in upper limb poststroke spasticity. Mov Disord 2009; 24 (Suppl. 1): 452–3.
 41. Karadag-Saygi E, Cubukcu-Aydoseli K, Kablan N, Ofluoglu D. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. Top Stroke Rehabil 2010; 17: 318–22.
 42. Lundström E, Smits A, Terent A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six month following first-ever stroke. J Rehabil Med 2010; 42: 296–301.
 43. Logan LR. Rehabilitation techniques to maximize spasticity management. Top Stroke Rehabil 2011; 18: 203–11.
 44. Lundström E et al. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first – ever stroke. Eur J Neurol 2008; 533–9.
 45. Shaw LC, Price CYM, van Wijck FMJ et al. Botulinum toxin for the Upper Limb After stroke (Bo TULS) Trial Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. Stroke 2011; 42: 1371–9.
 46. Morris S, Ashworth and Tardieu scales: their clinical relevance for measuring spasticity in adult and pediatric neurological populations. Phys Ther Rev 2002; 7: 53–62.
 47. Brainin M. Poststroke spasticity: Treating to the disability. Neurology 2013; p. s1–s4.
 48. Ozcakar S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in Poststroke Spasticity. Clin Med Res 1998; 5 (2): 132–8.
 49. Bakheit AM et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. Int J Rehabil Res 2010 [Epub ahead of print].
 50. Peter PU, Thomas W, Michael U et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke (ENG). Stroke 2012.
 51. Zorowitz RD, Gillard PJ, Brainin M. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers. Neurology 2013.
 52. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. Neuro-rehabil Neural Repair 2014 [Epub ahead of print].
 53. Rodriguez AA, McGinn M, Chappell R. Botulinum toxin injection of spastic finger flexors in hemiplegic patients. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79: 44–7.
 54. Physical Medicine and Rehabilitation. Principles and practice. V2. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005; p. 1926.
 55. Tardien G, Shentoub S, Delarue R. A la recherche d'une technique de mesure de la spasticite. Rev Neurol (Paris) 1954; 91: 143–4.
 56. Turner-Stokes L, Baguley LJ, de Graaff S et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: A secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. J Rehabil Med 2010; 42: 81–9.
 57. Urban PP, Wolf T, Vebele M et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010; 41: 2016–20.
 58. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handi-cap in stroke patients. Stroke 1988; 19: 604–7.
 59. Ward AB. A summary of spasticity management – a treatment algorithm. Eur J Neurol 2002; 9 (Suppl. 1): 48–52.
 60. Yeh CY, Tsai KH, Chen JJ. Effect of prolonged muscle stretching with constant torque or constant angle on hypertonic calf muscles. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 235–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хасанова Дина Рустиемовна – проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Казанский ГМУ, зам. ген. дир., рук. Головного сосудистого центра ГАЗУ МКДЦ. E-mail: dhasanova@mail.ru

Агафонова Наталья Васильевна – врач неврологического отд-ния для больных с ОНМК ГАЗУ МКДЦ. E-mail: agafonova_nataly@list.ru

Старостина Гузель Хамитовна – зав. отд-нием физиотерапии ГАЗУ МКДЦ. E-mail: guzel-star@mail.ru

Крылова Лариса Владимировна – зав. отд-нием медицинской реабилитации пациентов с поражением ЦНС ГАЗУ ГВБ. E-mail: krylova-larisa@bk.ru

Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом

Е.А.Ковражкина[✉], Л.В.Стаховская, О.Д.Разинская

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

Введение: повреждения аксонов центральной нервной системы (ЦНС) взрослого субъекта вызывают серьезные и малообратимые функциональные нарушения, что является следствием неспособности ЦНС в отличие от периферической нервной системы восстанавливать поврежденные нервные волокна. Зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются, но регенераторный ответ взрослых нейронов становится несостоятельным. Миелин и вырабатывающие миелин олигодендроциты ЦНС способны ингибировать рост аксонов, соответственно, длительное сохранение миелина в области повреждения может препятствовать регенерации аксонов.

Цель: изучить динамику аксонального повреждения и миелинопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом.

Методы: обследованы 340 пациентов с миелопатиями разного уровня (70% с последствиями позвоночно-спинномозговых травм и 30% с миелопатиями нетравматического генеза) – основная группа, группу сравнения составили 30 пациентов с церебральным полушарным инсультом. Состояние сегментарного проведения оценивалось методом электронейромиографии, надсегментарного – транскраниальной магнитной стимуляции. Пациенты обследовались дважды: при поступлении на курс реабилитации и в динамике через 2–3 мес.

Результаты: первичное обследование в основной группе не показало достоверных различий в выраженности аксоно- и миелинопатии при разном тяжести неврологического дефицита. При обследовании в динамике у пациентов с улучшением функционального статуса (по шкале FIM) была выявлена достоверно ($p < 0,05$) большая выраженность миелинопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях, сохраняющаяся при повторных исследованиях (у больных без динамики по шкале FIM выраженность миелинопатии при повторных обследованиях уменьшалась). У пациентов с функциональным ухудшением выявлена достоверно большая ($p < 0,05$) выраженность аксонопатии и достоверно ($p < 0,05$) меньшая выраженность миелинопатических изменений. Аналогичные изменения были обнаружены у пациентов с инсультом: при обследовании в динамике у больных с лучшим восстановлением (по шкале Рэнкина) обнаружены меньшая выраженность аксональных и большая – миелинопатических изменений.

Заключение: при повреждениях ЦНС обнаружено нарастание миелинопатических изменений на сегментарном и надсегментарном уровне при повторном обследовании у пациентов с улучшением функционального статуса, а у больных с ухудшением функциональных возможностей, наоборот, – уменьшение выраженности миелинопатии.

Ключевые слова: регенерация аксонов, ингибиторы аксонального роста, миелин, миелопатии, инсульт.

[✉]elekov2@yandex.ru

Для цитирования: Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 37–43.

The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke

E.A.Kovrazhkina[✉], L.V.Stahovskaya, O.D.Razinskaya

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

Introduction: The damaged axons of the central nervous system (CNS) of adults, cause severe and non treatable functional disorders as a consequence of the inability of the CNS unlike the peripheral nervous system repair damaged nerve fibers. Embryonic axons of the central nervous system are reduced, but the regenerative response of adult neurons becomes insolvent. Myelin and myelin-producing oligodendrocytes CNS axons are able to inhibit the growth of, respectively, the long-term preservation of myelin in the damaged area can inhibit axonal regeneration.

Objective: To study the dynamics of axonal damage and myelinopatii on segmental and suprasegmental levels in patients with myelopathy and cerebral stroke.

Methods: The study involved 340 patients with myelopathy of different levels (70% of the effects of spinal spinal injuries and 30% of nontraumatic myelopathy origin) – the main group, the comparison group consisted of 30 patients with cerebral hemispheric stroke. Status of segmental evaluated by electromyographic, suprasegmental – transcranial magnetic stimulation. The patients were examined twice: when applying for a rehabilitation course in the dynamics of 2–3 months.

Results: Initial examination in the study group showed no significant differences in the severity and axon- myelinopathy with varying severity of neurological deficit. In a study in dynamics in patients with improvement in functional status (for FIM scale) was found, significant ($p < 0.05$) myelopathy of great severity at the segmental and suprasegmental levels of persisting in repeated studies (in patients without the dynamics on the scale of severity of FIM myelopathy with repeated surveys decreased). For patients with functional impairment revealed significantly greater ($p < 0.05$) axonopathy severity and significantly ($p < 0.05$) lower severity myelopathic changes. Similar changes were found in patients with stroke: when examining the dynamics in patients with a better recovery (Rankin Scale) found lower severity of axonal and large – myelopathic changes.

Conclusion: The CNS lesions observed increase in myelopathic changes in segmental and suprasegmental level, the re-testing of patients with improvement in functional status, and in patients with deterioration of functional capacity, on the contrary, – reduced severity of myelopathy.

Key words: axon regeneration, inhibitors of axonal growth, myelin, myelopathy, stroke.

[✉]elekov2@yandex.ru

For citation: Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 37–43.

Инвалидность в результате повреждений спинного мозга, по данным разных исследователей, варьирует в пределах от 57,5 до 100% [1–3]. Наиболее частой причиной миелопатии является позвоночно-спинномозговая травма, встречающаяся, по данным разных авторов, в структуре общего травматизма от 0,7–6 до 8% и составляющая 6,3–20,3% от всех повреждений опорно-двигательного ап-

парата [4]. Ежегодно число инвалидов с миелопатиями увеличивается. Более чем в 80% пострадавшими являются лица молодого возраста, от 17 до 45 лет; мужчины составляют от 62,5 до 76,5% таких пациентов [1].

Практически полная инвалидность больного и огромные затраты на лечение и реабилитацию выводят проблему восстановления при миелопатиях за рамки чисто меди-

цинских аспектов. Благодаря достижениям фармакологии, реабилитации, нейрохирургии в последние годы значительно увеличилась продолжительность жизни спинальных больных и изменилось качество их жизни [5, 6]. Однако главным в лечении и адаптации таких пациентов по-прежнему является не восстановление утраченных функций, а обучение пользованию сохранившимися. Попытки перенести принципы восстановления периферической нервной системы (ПНС) на проводники спинного мозга без учета особенностей его морфологии и физиологии не привели к успеху [7, 8].

Аксоны центральной нервной системы (ЦНС) низших млекопитающих обладают способностью к регенерации. У высших млекопитающих эта способность генетически подавляется, однако у них имеется избыточное количество аксонов, что даже при глубоком повреждении спинного мозга в ряде случаев позволяет восстановить утраченные функции. Считается, что человеческий спинной мозг также способен к восстановлению функции даже после повреждения до 90% его объема [7, 8].

Повреждения ЦНС взрослого субъекта вызывают серьезные и необратимые нарушения функций, что является следствием неспособности ЦНС – в отличие от ПНС – восстанавливать поврежденные нервные волокна. Любой тип аксонального повреждения вызывает множество молекулярных и клеточных ответов как на уровне тела нейрона, так и в месте повреждения. Один из немедленных ответов – разрушение ткани в месте повреждения, которое может сильно различаться в зависимости от его типа и локализации. При полном пересечении аксонов возможна смерть самого нейрона. Важное требование для восстановления аксонов – выживаемость тела нервной клетки и ее способность вызывать экспрессию генов, что ведет к возобновлению роста [9]. Однако даже если нейрон в итоге переживает такое повреждение, его аксоны и весь дистальный к месту повреждения сегмент будут дегенерировать [10]. Этот процесс – вторичная дегенерация нервных волокон – называется «валлеровское перерождение».

В ЦНС взрослых млекопитающих повреждение аксонов вызывает короткую самопроизвольную, но в большинстве случаев неэффективную реакцию восстановления – регенераторный спрутинг. Рост отростков нейронов распространяется на несколько мкм, что недостаточно для восстановления, быстро прекращается, новые отростки тоже подвергаются разрушению. Установлено, что поврежденные нейроны ЦНС не теряют способность к росту, но им в отличие от ПНС не удается поддерживать выполнение специфической программы, необходимой для роста аксонов [11, 12]. Известно, что зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются достаточно легко, но теряют эту способность со временем [13–15]. Регенераторный ответ взрослых нейронов становится несостоятельным, и потеря способности к росту совпадает с взрослением глиальных клеток ЦНС, астроцитов и олигодендроцитов.

Таким образом, после повреждения ЦНС весь дистальный сегмент нерва подвергается валлеровской дегенерации – с деградацией миелиновых оболочек (так называемая вторичная демиелинизация) и цитоскелета аксона. Аксональное повреждение запускает быстрое поступление макрофагов из периферической крови, служащих для удаления остатков аксонов и миелина. В ЦНС в отличие от ПНС вместо этого активируются клетки микроглии, мигрирующие в область повреждения, приобретающие свойства макрофагов и поглощающие поврежденные аксоны и миелин [16, 17]. Остатки миелина в ЦНС длительно существуют в области повреждения [18]. Работы на культуре клеток показали, что и сам миелин, и вырабатывающие миелин олигодендроциты ЦНС способны ингибировать рост аксонов *in vitro*, т.е. остатки миелина могут препятствовать возобновлению роста аксонов [19, 20]. Наблюдения *in vivo* так

же демонстрируют, что повреждения ЦНС новорожденных млекопитающих, проведенные до начала образования миелинового слоя, обеспечивают регенерацию аксонов и нередко полное функциональное восстановление [21–23].

Возникает вопрос: насколько сохранность миелина и вторичная демиелинизация влияют на восстановление повреждений в ЦНС, каковы (и есть ли) ее клинические проявления, как состояние миелина влияет на течение процесса ранней и отсроченной реабилитации? Миелопатии представляют собой удобную модель для изучения влияния миелина и вторичной демиелинизации на аксональную регенерацию при синдроме верхнего мотонейрона. При спинальных травмах – самом частом варианте миелопатий – отмечается гибель большинства аксонов проводящих путей спинного мозга, что и определяет дальнейшую инвалидизацию пациента. Так, у здоровых млекопитающих количество функционирующих аксонов составляет приблизительно 500 тыс., у парализованных после травмы – 20 тыс., а у животных с восстановившейся функцией ходьбы – 60 тыс. [24]. В месте прямого приложения травмирующей силы образуется соединительнотканый рубец, в котором выделяют три зоны: центральную соединительнотканную, промежуточную глиосоединительнотканную по обе стороны от центральной зоны, периферическую глиозно-кистозную. Ранее рубец рассматривали как основную причину, препятствующую проращению аксонов. Однако глиальные элементы, например, астроциты, могут выделять ряд факторов, как стимулирующих регенерацию [25–27], так и оказывающих тормозящее воздействие на рост аксонов [28–32]. Изучение соотношения вторичной демиелинизации, нарушающей нервное проведение, и ингибирующих влияний сохранившегося миелина на регенерацию аксонов, клинические проявления данного процесса и возможности терапевтического воздействия на него – один из путей решения важной медико-социальной проблемы восстановления неврологического дефицита у спинальных больных [33–39].

Нами была сформулирована гипотеза: выявление с помощью электрофизиологических методов вторичной демиелинизации на фоне аксонального повреждения при поражении верхнего мотонейрона может служить надежным маркером течения заболевания, реабилитационного прогноза и индивидуализации лечения.

Целью настоящего исследования стало изучение динамики аксонального повреждения и миелопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом.

Материал и методы исследования

Обследованы 340 пациентов, 119 (35%) женщин и 221 (65%) мужчины, от 18 до 73 лет, средний возраст – 29 ± 15 лет, с миелопатиями на разных генезах и сроках давности (основная группа). Критерием включения в исследование были наличие миелопатии любого уровня поражения (шейного, грудного, поясничного) с пирамидным синдромом – электрофизиологическими и клиническими признаками поражения верхнего мотонейрона. Основную группу составили 238 (70%) больных с последствиями позвоночно-спинномозговых травм и 102 (30%) пациента с миелопатиями нетравматического генеза. Все пациенты были включены в исследование за период 2011–2014 гг. при поступлении на курс лечения в реабилитационный центр. Все включенные в исследование больные ($n=340$) проходили комплексное обследование по описанному протоколу при поступлении в центр, часть пациентов ($n=135$) обследованы в динамике и через 2–3 мес по окончании курса восстановительного лечения.

На каждого пациента заполнялась отдельная специально разработанная карта, включающая следующие параметры: 1) нозологический и топический диагноз; 2) давность за-

болевания в месяцах; 3) класс спинального повреждения по ASIA; 4) тяжесть функциональных нарушений по отдельным подшкалам FIM; 5) некоторые дополнительные данные, например, наличие и тяжесть болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале), выраженность спастичности (по шкале Ашфорт).

Предметом изучения стало состояние и восстановление важнейшей для инвалида функции – передвижения. Соответственно, из комплекса нейрофизиологических данных в анализ включались те, что соотносятся с функцией нижних конечностей и аксиальной мускулатуры, исследовалось сегментарное (методом электронейромиографии – ЭНМГ) и надсегментарное (методом транскраниальной магнитной стимуляции – ТКМС) моторные проведения для мышц нижних конечностей.

Исследование сегментарного проведения методом ЭНМГ включало нейрографию nn. tibialis (задних большеберцовых нервов) с двух сторон, оценивались амплитуда М-ответов (в мВ), скорость распространения возбуждения – СРВ (в м/с), дистальная латентность – ДЛ (в мс), а также параметры F-волн – минимальная и максимальная латентности (в мс), СРВ по F-волне максимальная (по минимальной латентности, в м/с), процент выпадений F-волн. Соответственно, дополнительным нейрофизиологическим критерием исключения пациента из исследования было отсутствие М-ответов с обеих n. tibialis, для участия в исследовании было необходимо наличие М-ответа 0,1 мВ и более хотя бы с одной стороны.

Исследование надсегментарного проведения методом ТКМС включало запись вызванных моторных ответов (ВМО) на стимуляцию двигательной коры с мышц нижних конечностей – mm. quadriceps femoris (четырехглавых мышц бедра), mm. tibialis anterior (передних большеберцо-

вых мышц), mm. abductor hallucis (мышц, приводящих большие пальцы стоп). Оценивались наличие ВМО хотя бы с одной из указанных мышц, числовые параметры для m. abductor hallucis – время центрального моторного проведения – ВЦМП (в мс, между ВМО на стимуляцию двигательной коры и ВМО на стимуляцию корешков S1), амплитуда кортикальных ВМО (в мВ), порог генерации кортикальных ВМО (в процентах). Соответственно, дополнительным нейрофизиологическим критерием исключения пациента из исследования было отсутствие признаков поражения верхнего мотонейрона по ТКМС, для участия в исследовании было необходимо увеличение ВЦМП выше норматива либо повышение порога вызывания кортикальных ВМО >70%.

Выраженность аксонального и миелинопатического компонентов поражения по ЭНМГ оценивалась и по специальной баллированной шкале. Аксонопатия (А) оценивалась в баллах следующим образом: снижение амплитуды М-ответа n. tibialis менее 3,5 мВ – 1 балл с каждой стороны; наличие выпадений F-ответов – 1 балл с каждой стороны; повышение порога вызывания М-ответа более 30 мА – 1 балл с каждой стороны. Миелинопатия (М) оценивалась в баллах по следующей модели: снижение СРВ, n. tibialis менее 40 м/с – 1 балл с каждой стороны, увеличение ДЛ >5 мс – 1 балл с каждой стороны, полифазия ответов (политурновость М-ответов и увеличение длительности F-ответов более 5 мс) – 1 балл с каждой стороны. Таким образом, максимальный балл аксонопатии (А) составлял 6, как и миелинопатии (М), что позволило наглядно видеть преобладание аксонального или миелинопатического компонентов нарушения проведения в каждом случае.

Для решения задач исследования нейрофизиологические параметры у пациентов с миелопатиями сравнивались в разных подгруппах: 1) больные с пlegией и сохран-

Таблица 1. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с парезами и сохранной мышечной силой

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «парез» (n=185)	Подгруппа «парез» (n=155)
<i>M-ответы n. tibialis</i>		
Амплитуда, мВ	4,2 [3,2; 5,0]	4,8 [3,5; 5,2]
СРВ, м/с	43,1±6,5	46,4±6,7
ДЛ, мс	4,4±1,1	4,1±1,1
<i>F-ответы n. tibialis</i>		
Минимальная латентность	51,5±7,5	51,0±7,3
Максимальная латентность	58,9±6,9	55,6±7,3
СРВ по F-волне max	43,6±7,2	45,1±5,5
Процент выпадений	0 [0; 27]	0 [0; 30]
Аксонопатия (А), баллы	3 [2; 4]	2 [1; 3]
Миелінопатия (М), баллы	3 [1,5; 4]	3 [2; 4]*

*Достоверные различия показателя подгруппы «парез» от подгруппы «парез», $p < 0,05$.**Таблица 2. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с анамнезом болезни до 1 года и более 1 года**

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «до 1 года» (n=170)	Подгруппа «более 1 года» (n=170)
<i>M-ответы n. tibialis</i>		
Амплитуда, мВ	4,9 [3,5; 6,6]	4,2 [3,5; 6,2]
СРВ, м/с	43,1±5,4	45,9±7,6
ДЛ, мс	4,3±1,1	4,2±1,2
<i>F-ответы n. tibialis</i>		
Минимальная латентность	50,8±6,3	51,0±8,0
Максимальная латентность	56,7±6,4	57,1±8,1
СРВ по F-волне max	45,0±6,5	47,4±7,7
Процент выпадений	0 [0; 26]	0 [0; 25]
Аксонопатия (А), баллы	2,5 [1; 4]	2 [1; 3,5]
Миелінопатия (М), баллы	3 [2; 4]	3 [1,5; 4]
<i>ТКМС</i>		
Нет ответов с двух сторон, абс. (%)	88 (51,7%)	103 (60,6%)*
Нет ответов с одной стороны, абс. (%)	11 (6,5%)	15 (8,8%)
ВЦМП, мс	20,1±3,4	23,4±6,8*
Амплитуда кортикальных ВМО	0,27 [0,1; 0,39]	0,26 [0,1; 0,33]
Порог генерации кортикальных ВМО, %	73,6±14,0	91,2±9,8*

*Достоверные различия показателя подгруппы «до 1 года» от подгруппы «более 1 года», $p < 0,05$.

ной мышечной силой; 2) пациенты с малым анамнезом заболевания и длительно инвалидизированные – до 1 года и более 1 года; 3) больные без динамики по FIM после прохождения реабилитационного курса, пациенты с положительной и отрицательной динамикой. Поскольку упор в исследовании сделан на глобальное восстановление длинных аксонов кортикоспинальных путей (до сегмента S1), то из шкалы FIM взяты подшкалы, глобально оценивающие двигательную функцию – прежде всего связанные с передвижением.

Группу сравнения составили 30 пациентов, 15 (50%) женщин и 15 (50%) мужчин, средний возраст 63 ± 11 лет, с церебральным полушарным инсультом. Клиническая оценка больных учитывала динамику функционального статуса между 1 и 2-м обследованиями по модифицированной шкале Рэнкина. Нейрофизиологические параметры оценивались по тем же показателям, что и в основной группе.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Excel и Biostat. Данные при распределении, близком к нормальному (СРВ, ДЛ и латентность F-ответов, ВЦМП), для удобства представлены в таблицах в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm s$); данные, имеющие значительно отличное от нормального распределения (амплитуда ответов), представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25%; 75%]. Для сравнения показателей использова-

ны непараметрические критерии: различий показателя при 1 и 2-м обследованиях – W-критерий Вилкоксона, различий показателя между группами – U-критерий Манна–Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с миелінопатиями – с парезами и сохранной мышечной силой

В группу «парез» включены пациенты с классами по ASIA A или B и отсутствием ВМО на стимуляцию двигательной коры со всех обследованных мышц нижних конечностей. В группу «парез» включены больные с классами спинального повреждения по ASIA C, D, E. По данным исследования сегментарного проведения (надсегментарное в данном сравнении не учитывалось в связи с отсутствием кортикальных ВМО в подгруппе «парез»), у пациентов обеих групп при однократном обследовании (поступлении в реабилитационный центр) явных различий нейрофизиологических параметров не обнаруживалось (табл. 1).

Пациенты подгруппы «парез» демонстрировали несколько более низкие амплитуды M-ответов и СРВ, но эти различия в целом по подгруппе не достигали уровня статистической значимости. Интересно, что общий балл миелінопатии в подгруппе «парез» (без учета динамики восстановления) был все же выше, чем в подгруппе «парез» (см. табл. 1).

Таблица 3. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с разным уровнем функционального восстановления

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=64)	Подгруппа «с улучшением» (n=51)	Подгруппа «с ухудшением» (n=20)
<i>M-ответы n. tibialis</i>			
Амплитуда, мВ	3,2 [1,5; 4,0]	2,1 [1,5; 3,5]	1,8[0,8; 2,2]*
	2,6 [1,3; 3,5]*	2,8 [1,6; 3,7]	0,6 [0,3; 1,3]* **
СРВ, м/с	42,1±5,9	45,1±6,4	43,3±7,2
	45,4±6,2**	45,0±7,3	48,0±9,2* **
ДЛ, мс	4,8±0,9	5,0±1,5	5,0±1,3
	4,8±1,3	4,7±1,0	4,9±1,2
<i>F-ответы n. tibialis</i>			
Минимальная латентность	51,9±5,8	47,5±8,6*	53,2±12,0
	51,9±6,6	47,4±7,9*	53,8±12,6
Максимальная латентность	59,1±9,1	59,4±12,4	65,2±14,8*
	57,2±7,3	56,1±8,9	59,6±16,6**
СРВ по F-волне max	43,9±4,6	45,8±7,4	46,8±4,3
	42,7±5,8	45,4±5,8	41,8±8,0
Процент выпадений	0 [0; 35]	12 [0; 37]	18 [12; 41]*
	0 [0; 29]	0 [0; 26]	38 [25; 49]* **
Аксонопатия (А), баллы	3 [2; 4]	4 [2; 4]*	4 [3; 4,5]*
	3 [2; 4]	3 [1; 3,5]**	3 [2,5; 4]
Миелінопатия (М), баллы	2 [1; 3]	2 [1; 3,5]	3 [1; 3,5]
	2 [0,5; 2,5]	3 [2; 4]* **	2 [1; 3]**
<i>ТКМС</i>			
Нет ответов с двух сторон, абс. (%)	37 (57,8%)	20 (39,2%)*	4 (26,7%)
	37 (57,8%)	20 (39,2%)*	8 (53,3%)**
ВЦМП, мс	25,3±6,5	22,2±7,1	23,9±9,5
	22,2±3,1	26,0±8,5* **	15,2±8,6* **
Амплитуда кортикальных ВМО	0,1 [0,01; 0,2]	0,1 [0,01; 0,2]	0,1 [0,01; 0,2]
Порог генерации кортикальных ВМО, %	0,2 [0,01; 0,3]	0,1 [0,01; 0,3]	0,2 [0,01; 0,25]
	83,3±13,9	80,3±9,8	83,4±12,8
	86,8±13,2	80,2±11,7	86,8±12,1

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: верхняя строчка – данные, полученные при 1-м обследовании; нижняя строчка – данные, полученные при 2-м обследовании.

*Здесь и далее в табл. 4: достоверные различия показателя от подгруппы «без динамики», $p < 0,05$.

**Достоверные различия показателя между 1 и 2-м обследованиями, $p < 0,05$.

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с миелопатиями – с анамнезом заболевания до 1 года и более

Исследование показало отсутствие достоверных различий нейрофизиологических параметров сегментарного уровня между подгруппами с анамнезом инвалидизации до 1 года и более 1 года (табл. 2).

У пациентов подгруппы «до 1 года» выявляется несколько большая выраженность аксональных и миелінопатических изменений (что отражает, возможно, диашизальные влияния), но различия не достигают статистической значимости. Выявлены достоверные различия между подгруппами по показателям моторного надсегментарного проведения: у пациентов с анамнезом заболевания более 1 года нарастает выраженность аксонального (большой процент отсутствия кортикальных ВМО и повышение порогов их вызывания) и миелінопатического (достоверно удлинение ВЦМП у пациентов с более длительным анамнезом заболевания), что отражает течение процесса валлеровской дегенерации (см. табл. 2).

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов в зависимости от эффективности реабилитации

Выделены 3 подгруппы пациентов с миелопатиями: с функциональным улучшением, без динамики и с функциональным ухудшением. Функциональное улучшение оцени-

валось по отдельным, связанным с передвижением, подшкалам функциональной независимости FIM (в варианте для пациентов-спинальников – VFМ): перемещение в постели, пользование креслом-каталкой, повороты, начало движения. Хотя эти подшкалы и включают в себя в том числе функцию рук, но в наибольшей степени на их показатели влияет функция аксиальной мускулатуры и нижних конечностей, т.е. здесь учитывается в том числе состояние конечностей и сегментарного проведения на всем протяжении спинного мозга вплоть до нижних (S1) сегментов. Прирост баллов по одной или нескольким из этих подшкал оценивался как функциональное улучшение, снижение баллов ко 2-му обследованию – как функциональное ухудшение.

При сравнении между этими подгруппами получены наиболее интересные данные. При 1-м обследовании между группами «без динамики» и «с улучшением» достоверных различий не было, за исключением хронодисперсии F-волн, изначально большей в подгруппе «с улучшением». Однако статистически значимо выделялась подгруппа пациентов «с ухудшением» – изначально достоверно более низкой амплитудой M-ответов, большей выраженностью аксонопатии (по суммарному баллу), большим процентом выпадения F-волн. Интересные данные получены при динамическом обследовании: в подгруппе «без динамики» и в еще большей степени в подгруппе «с ухудшением» уменьшалась выраженность миелінопатии (СРВ и общий балл, хро-

Таблица 4. Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с церебральным инсультом при различном уровне функционального восстановления

Нейрофизиологический параметр	Без динамики по модифицированной шкале Рэнкина (n=13)	С улучшением по модифицированной шкале Рэнкина (n=17)
<i>Сегментарное проведение</i>		
Аксонопатия (А), баллы	2 [0,5; 3]	2 [0,5; 2,5]
	3 [1; 3,5]*	2 [0,5; 3]**
Миелинопатия (М), баллы	3 [1; 4]	3 [1; 4]
	2 [1; 3]*	3 [1; 3,5]**
<i>ТКМС</i>		
ВЦМП, сторона пареза, мс	30,2±7,3	28,5±7,5
	27,3±8,0*	33,7±7,6* **
ВЦМП, интактная сторона, мс	22,1±7,6	20,1±6,9
	20,5±6,6	17,8±7,3**

**Достоверные различия показателя от подгруппы «без динамики по шкале Рэнкина», $p < 0,05$.

нодисперсия F-волн), а в группе «с улучшением» сохранялась без изменений. В подгруппе «с ухудшением» выраженность миелинопатии уменьшалась в наибольшей степени по сравнению с другими двумя подгруппами. Еще более ярко динамика миелинопатии проявлялась при исследовании надсегментарного проведения: ВЦМП в подгруппе «с улучшением» достоверно нарастало ко 2-му обследованию, а в подгруппе «с ухудшением» достоверно уменьшалось. Таким образом, увеличение выраженности миелинопатии было ассоциировано с лучшим функциональным восстановлением, а большая выраженность аксонопатии в сочетании с регрессом миелинопатии – с худшим реабилитационным прогнозом. Динамика изменения нейрофизиологических параметров во всех 3 подгруппах представлена в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что хотя подгруппа «с ухудшением» сразу отличалась от остальных подгрупп при 1-м обследовании большей выраженностью сегментарного аксонального повреждения, но только данные динамического исследования позволили отчетливо определить динамику восстановления: нарастание миелинопатических изменений на фоне реабилитационных мероприятий в подгруппе «с улучшением», углубление аксонопатии на всех уровнях в подгруппе «с ухудшением». Следует отметить важную особенность подгруппы «с ухудшением»: при 1-м обследовании именно у этих пациентов обнаруживалась большая сохранность надсегментарного моторного проведения (даже в большей степени, чем в подгруппе «с улучшением»), но ко 2-му обследованию число больных с сохранным надсегментарным проведением сократилось вдвое. Таким образом, возможность раннего выявления отрицательной динамики реабилитационного процесса у таких пациентов, в том числе с помощью нейрофизиологических методов, представляется весьма важной.

Параметры надсегментарного и сегментарного моторного проведения у пациентов группы сравнения – с церебральным инсультом

В группе сравнения – среди больных с церебральным полушарным инсультом, обследованных в динамике, – выявлены близкие к основной группе изменения нейрофизиологических показателей (табл. 4).

В обеих подгруппах, с улучшением и без улучшения по шкале Рэнкина на фоне реабилитационного курса, выявлены изменения сегментарного проведения (по общему баллу аксонопатии и миелинопатии), причем у пациентов без улучшения функционального статуса аксонопатия нарастала при динамическом обследовании, а у больных с улучшением, напротив, нарастала представленность миелинопатии.

У пациентов, не продемонстрировавших улучшения функционального статуса, при 1-м обследовании ВЦМП для интактных мышц (для m. abductor hallucis, как и в группе миелопатий) было несколько выше нормы, при дина-

мическом обследовании ВЦМП с обеих сторон уменьшалось, но асимметрия моторного надсегментарного проведения все равно была менее выражена, чем у больных с функциональным улучшением. В подгруппе с улучшением по модифицированной шкале Рэнкина асимметрия между пораженным и интактным полушарием, наоборот, нарастала: ВЦМП для паретичных конечностей увеличивалось (нарастала выраженность миелинопатии кортикоспинальных путей), а для интактных конечностей ВЦМП сокращалось (см. табл. 4).

Обсуждение

В проведенном исследовании демонстрируется течение валлеровской дегенерации при кортикоспинальных повреждениях. Участок аксона центрального мотонейрона после такого повреждения – миелопатия, учитывая длину и компактное расположение аксонов верхних мотонейронов в спинном мозге, является одной из лучших моделей этого процесса – подвергается дегенерации одновременно с миеленовой оболочкой нервного волокна. При этом сегментарное проведение (на уровне нижнего мотонейрона) в отсутствие надсегментарных влияний реагирует менее выраженными, но аналогичными изменениями – аксонопатией и демиелинизацией. Принято считать, что пациенты с изначально сохранной мышечной силой восстанавливаются лучше и полнее, чем больные с пlegией, а наибольшие изменения функционального статуса следует ожидать при недлительном анамнезе заболевания. Признавая полную справедливость этого подхода, следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании не обнаружено достоверных различий между пациентами подгрупп «плегия» и «парез», «до 1 года» и «более 1 года», а динамика надсегментарного проведения у пациентов с более длительным анамнезом заболевания ожидаема, отражая закономерное течение валлеровской дегенерации.

Проведенное исследование демонстрирует, что взаимосвязь с нейрофизиологическими параметрами следует искать не в текущем функциональном и неврологическом статусе, а в динамических изменениях. Улучшение и ухудшение функциональных возможностей пациентов выявлены у больных с разными изначально клиническими показателями. Это, конечно, не исключает, что пациенты более «легкие» восстанавливаются полнее, но описанная нами подгруппа «с ухудшением» уже демонстрирует не абсолютную справедливость этого утверждения. При отсутствии различий в большинстве нейрофизиологических показателей у пациентов с разным течением реабилитационного периода при 1-м обследовании, при повторном обследовании обнаруживаются статистически значимые различия, соотносимые с положительной или отрицательной динамикой восстановления. Подобная же зависимость – от динамики восстановления – выявлена и у больных с церебральным инсультом.

Таким образом, в настоящем исследовании обнаружено нарастание миелінопатических изменений на сегментарном и надсегментарном уровне при повторном обследовании у пациентов с улучшением функционального статуса, а у больных с ухудшением функциональных возможностей, наоборот, – уменьшение выраженности сегментарной и надсегментарной миелінопатии. Мы полагаем, что динамика нейрофизиологических изменений отражает фундаментальную особенность регенерации аксонов: «очистление» от миелина в области повреждения способствует ускорению регенераторных процессов. Именно это объясняет важность повторных динамических обследований и учета множества показателей: уменьшение или по крайней мере сохранение на одном уровне аксональных изменений при нарастании миелінопатических отражает не просто течение валлеровской дегенерации, но и течение процесса регенерации аксонов.

Проведенное исследование является пилотным, где для обнаружения взаимосвязи клинических и нейрофизиологических параметров за основу взят не однократный «срез» неврологического статуса, а функциональная динамика. Подобный подход позволяет с помощью относительно простых и доступных, рутинных, нейрофизиологических методик «видеть» регенераторный процесс, а значит, и влиять на него независимо от глубины дефекта и длительности заболевания.

Литература/References

1. Морозов И.Н., Млявях С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор). Мед. альманах. 2011; 4 (7): 157–9. / Morozov I.N., Mliavikh S.G. Epidemiologia pozvonочно-spinnomozgovoi travmy (obzor). Med. al'manakh. 2011; 4 (7): 157–9. [in Russian]
2. Миронов Е.М. Анализ первичной инвалидности среди больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. М.: Медицина, 2004; 1: 33–4. / Mironov E.M. Analiz pervichnoi invalidnosti sredi bol'nykh s posledstviyami pozvonочно-spinnomozgovoi travmy. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya. M.: Meditsina, 2004; 1: 33–4. [in Russian]
3. Кондаков Е.Н., Симонова И.А., Поляков И.В. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга в Санкт-Петербурге. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2002; 2: 34. / Kondakov E.N., Simonova I.A., Poljakov I.V. Epidemiologia travm pozvonochnika i spinного mozga v Sankt-Petebpuge. Vopr. neirokhirurgii im. N.N.Burdenko. 2002; 2: 34. [in Russian]
4. Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга. Материалы III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002; с. 182. / Akshulakov S.K., Kerimbaev T.T. Epidemiologia travm pozvonochnika i spinного mozga. Materialy III s'ezda neirokhirurgov Rossii. SPb., 2002; s. 182. [in Russian]
5. Иванова Г.Е., Крылов В.В., Цикун М.Б. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М., 2010. / Ivanova G.E., Krylov V.V., Tsikunov M.B. i dr. Reabilitatsiya bol'nykh s travmaticheskoi bolezn'iu spinного mozga. M., 2010. [in Russian]
6. Стопоров А.Г. Некоторые аспекты интегральной оценки общей компенсации больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму. Вестн. физиотерапии и курортологии. 2007; 2: 172–7. / Stoporov A.G. Nekotorye aspekty integral'noi otsenki obshchei kompensatsii bol'nykh, perenesших pozvonочно-spinnomozgovuiu travmu. Vestn. fizioterapii i kurortologii. 2007; 2: 172–7. [in Russian]
7. Шевелев И.Н., Басков А.В., Яриков Д.Е., Борщенко И.А. Восстановление функции спинного мозга: современные возможности и перспективы исследования. Вopr. нейрохирургии. 2000; 3. / Shevelev I.N., Baskov A.V., Iarikov D.E., Borshchenko I.A. Vosstanovlenie funktsii spinного mozga: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy issledovaniia. Vopr. neirokhirurgii. 2000; 3. [in Russian]
8. Борщенко И.А., Басков А.В., Коршунов А.Г., Сатанова Ф.С. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга. Вopr. нейрохирургии. 2000; 2. / Borshchenko I.A., Baskov A.V., Korshunov A.G., Satanova F.S. Nekotorye aspekty patofiziologii travmaticheskogo povrezhdeniia i regeneratsii spinного mozga. Vopr. neirokhirurgii. 2000; 2. [in Russian]
9. Goldberg J., Barres B. The relationship between neuronal survival and regeneration. Annu Rev Neurosci 2000; 23: 579–612.
10. Stoll G., Jander S., Myers R. Degeneration and regeneration on the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. J Peripher Nerv Syst 2002; 7: 13–27.
11. Broude E., McAttee M., Kelley M., Bregman B. c-Jun expression in adult rat dorsal root ganglion neurons: differential response after central or peripheral axotomy. Exp Neurol 1997; 148: 367–77.
12. Schwaiger F., Hager G., Schmitt A et al. Peripheral but not central axotomy induces changes in Janus kinases (JAK) and signal transducers and activators of transcription (STAT). Eur J Neurosci 2000; 12: 1165–76.
13. Dusart L., Airaksinen M., Sotelo C. Purkinje cell survival and axonal regeneration are age dependent: an in vitro study. J Neurosci 1997; 17: 3710–26.
14. Gianola S., Rossi F. Evolution of the Purkinje cell response to injury and regenerative potential during postnatal development of the rat cerebellum. J Comp Neurol 2001; 430: 101–17.
15. Steeves J., Keirstead H., Ethell D et al. Permissive and restrictive periods for brainstem-spinal regeneration in the chick. Prog Brain Res 1994; 103: 243–62.
16. Shamash S., Reichert F., Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α and interleukin-1 β . J Neurosci 2002; 22: 3052–60.
17. Stoll G., Jander S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. Prog Neurobiol 1999; 58: 233–47.
18. George R., Griffin J. Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central nervous system: the dorsal radiculotomy model. Exp Neurol 1994; 129: 225–36.
19. Bandlow C., Loschinger J. Developmental changes in neuronal responsiveness to CNS myelin-associated neurite growth inhibitor NI-35/250. Eur J Neurosci 1997; 9: 2743–52.
20. Caroni P., Schwab M. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. J Cell Biol 1988; 106: 1281–8.
21. Bernstein-Goral H., Bregman B. Spinal cord transplants support the regeneration of axotomized neurons after spinal cord lesions at birth: a quantitative double-labeling study. Exp Neurol 1993; 123: 118–32.
22. Kalil K., Reh T. A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibers. J Comp Neurol 1982; 211: 265–75.
23. Saunders N., Kitchener P., Knott G et al. Development of walking, swimming and neuronal connections after complete spinal cord transection in neonatal opossum, Monodelphis domestica. J Neurosci 1998; 18: 339–55.
24. Young W. Strategies for the development of new and better pharmacological treatment for acute spinal cord injury. In: F.G. Seil. Advances in neurology. New York: Raven Press, 1993; p. 249–56.
25. Yao L., Moody C., Schonherr E et al. Identification of the proteoglycan versican in aorta and smooth muscle cells by DNA sequence analysis, in situ hybridization and immunohistochemistry. Matrix Biol 1994; 14: 213–25.
26. Sugiura Y., Mori N. SCG10 expresses growth-associated manner in developing rat brain, but shows a different pattern to p19/stathmin or GAP-43. Brain Res Dev Brain Res 1995; 90: 73–91.
27. Mori N., Morii H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration and aging. J Neurosci Res 2002; 70: 264–73.
28. Bandlow C., Zachleder T., Schwab M. Oligodendrocytes arrest neurite growth by contact inhibition. J Neurosci 1990; 10: 3837–48.
29. Bouslama-Oueghlani L., Wehrle R., Sotelo C., Dusart I. The developmental loss of the ability of Purkinje cells to regenerate their axons occurs in the absence of myelin: an in vitro model to prevent myelination. J Neurosci 2003; 23: 8318–29.
30. Coleman M., Perry V. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. Trends Neurosci 2002; 25: 532–7.
31. Kottis V., Thibaut P., Micol D. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) is an inhibitor of neurite outgrowth. J Neurochem 2002; 82: 1566–9.
32. Fujita Y., Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. Front Neurosci 2014; 8: 338.
33. Чельшев Ю.Л., Викторов И.В. Клеточные технологии ремиелинизации при травме спинного мозга. Неврол. вестн. 2009; XLI (1): 49–55. / Chelyshev Yu.L., Viktorov I.V. Kletochnye tekhnologii remielinizatsii pri travme spinного mozga. Nevrol. vestn. 2009; XLI (1): 49–55. [in Russian]
34. Baldwin K., Giger R. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. Front Mol Neurosci 2015; 11: 8: 23.
35. Barbay S., Plautz E., Zoubina et al. Effects of postinfarct myelin-associated glycoprotein antibody treatment on motor recovery and motor map plasticity in squirrel monkeys. Stroke 2015; 46 (6): 1620–5.
36. Fagoe N., Van Heest J., Verhaagen J. Spinal cord injury and the neuron-intrinsic regeneration-associated gene program. Neuromolecular Med 2014; 16 (4): 799–813.
37. Geoffroy C., Lorenzana AO, Kwan J et al. Effects of PTEN and NogoC deletion on Corticospinal Axon Sprouting and Regeneration in Mice. J Neurosci 2015; 35 (16): 6413–28.
38. Goldshmit Y., Frisca F., Kaslin J. et al. Decreased anti-regenerative effects after spinal cord injury in spry4^{-/-} mice. Neuroscience 2015; 287C: 104–12.
39. Vajda F., Jordi W., Dalkara D. Cell type-specific Nogo-A gene ablation promotes axonal regeneration in the injured adult optic nerve. Cell Death Differ 2015; 22 (2): 323–35.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elekov2@yandex.ru

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

Разинская Ольга Дмитриевна – аспирант ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Умеренные когнитивные расстройства

А.А.Пилипович✉

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

Работа посвящена проблеме умеренных когнитивных нарушений, их распространенности, этиологии, особенностям патогенеза, принципам диагностики и терапии. Приведены данные по эффективности терапии когнитивных расстройств агонистом дофаминовых рецепторов – Пронораном.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, терапия когнитивных расстройств, Проноран.

✉aapilipovich@mail.ru

Для цитирования: Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 44–49.

Moderate cognitive disorders

А.А. Pilipovich✉

И.М. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article is dedicated to the problem of moderate cognitive disorders, their spreading, etiology, pathogenesis features, diagnostic principles, and therapy. The data on the therapeutic efficacy of treatment by Pronoran, the agonist of dophamine receptors is also stated.

Key words: moderate cognitive disorders, therapy of moderate cognitive disorders, Pronoran

✉aapilipovich@mail.ru

For citation: Pilipovich A.A. Moderate cognitive disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 44–49.

Население мира становится старше: в начале 2010 г. каждый восьмой россиянин (12,9% жителей страны) находился в возрасте 65 лет и старше, и согласно официальному демографическому прогнозу в 2030 г. доля населения этой возрастной группы возрастет до 18–19,4% [1]. Старение населения ведет к росту заболеваний, характерных для пожилого возраста, к которым в первую очередь относятся деменции. Прогнозируется, что заболеваемость деменцией в целом по миру будет увеличиваться почти вдвое каждые 20 лет, достигнув 65,7 млн человек в 2030 г. и 115,4 млн – в 2050 г. В России число пациентов, страдающих деменцией на данный момент, составляет уже более 1,5 млн человек [2].

Деменция характеризуется множественным расстройством когнитивных функций (памяти, внимания, речи, праксиса, гнозиса и интеллекта), приводящим к нарушению социальной адаптации. Это полиэтиологический синдром – существует около 100 причин развития когнитивных нарушений. На болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания и их сочетание (смешанная деменция) приходится 75–80% случаев, оставшуюся часть составляют более редкие нейродегенеративные заболевания, черепно-мозговые травмы и опухоли мозга, паранеопластические состояния, нарушения ликвородинамики, демиелинизирующие и нейроинфекционные заболевания и пр. [3, 4].

В большинстве случаев когнитивные нарушения нарастают постепенно, не сразу замечаются пациентом и его окружением и какое-то время не снижают социальной и бытовой адаптации человека. Такие умеренные когнитивные расстройства (УКР) выделяются в отдельный синдром.

Термин УКР приобрел широкое распространение в 1999 г. благодаря R.Petersen и соавт., которые разработали критерии диагностики УКР, используемые до настоящего времени (табл. 1).

Синдром УКР представляет самостоятельное значение, хотя этиология его развития в целом совпадает с этиологией развития деменций. Выделение УКР в отдельную нозологическую единицу имеет принципиальное значение, поскольку тактика лечения и прогноз додементных и дементных когнитивных расстройств существенно отличаются.

Чаще всего когнитивные нарушения, достигшие степени деменции, необратимы. Только около 5% случаев деменций при своевременном обнаружении и терапии регрессируют. Основные причины обратимых когнитивных расстройств перечислены в табл. 2. Многие из этих заболеваний встречаются прежде всего в практике врача-терапевта и требуют особого внимания в плане своевременной диагностики и предупреждения развития необратимых повреждений головного мозга.

Прогноз УКР менее однозначен: у 5–15% пациентов с УКР в течение года развивается деменция, и 1/3 из них умирают в течение 6 последующих лет (чаще всего от сопутствующей соматической, прежде всего сердечно-сосудистой патологии), однако у 20% пациентов с УКР при последующем наблюдении отмечается улучшение когнитивных функций [2]. Таким образом, УКР – это весьма разнородное по течению и клиническим проявлениям состояние. Ранняя диагностика позволяет своевременно выявить потенциальные причины и факторы риска развития когнитивных нарушений, начать адекватную терапию и

Таблица 1. Основные критерии диагностики

УКР	Деменция
Жалобы на когнитивные проблемы, со слов самого пациента или его семьи	Нарушение нескольких когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления, внимания
Снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем	Снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем
Объективно выявляемое при клиническом исследовании когнитивное расстройство (памяти или других функций)	Объективно выявляемое при клиническом исследовании когнитивное расстройство (памяти или других функций)
Отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (могут отмечаться легкие нарушения сложных видов деятельности)	Нарушает повседневную активность, приводит к затруднениям в профессиональной сфере и быту
Отсутствие тяжелых когнитивных расстройств – деменции	Является следствием органического поражения головного мозга
	Выявляется при ясном сознании
	Наблюдается 6 мес и более

Таблица 2. Причины обратимых когнитивных расстройств

Обратимые когнитивные расстройства
Дисметаболическая энцефалопатия (дефицит витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты, тиамина, печеночная, уремиическая энцефалопатия)
Эндокринные заболевания (гипотиреоз, тиреотоксикоз, инсулинома)
Заболевания, сопровождающиеся сердечной и дыхательной недостаточностью
Алкогольная энцефалопатия
Системные заболевания (СКВ, саркоидоз, васкулиты)
Инфекционные заболевания (нейросифилис, нейроборрелиоз)
Нормотензивная гидроцефалия
В некоторых случаях опухоли мозга
Расстройства тревожно-депрессивного ряда
Примечание. СКВ – системная красная волчанка.

тем самым продлить активную жизнь пациента, отсрочить, а иногда и предотвратить развитие деменции.

Главным фактором риска возникновения УКР, как и деменций, является возраст. К 65 годам распространенность УКР достигает 12–27% (встречается в 2–5 раз чаще, чем деменция) и с каждым следующим годом увеличивается на 1% [5]. Сосудистые факторы риска, такие как гипертоническая и ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет и прочие, играют большую роль в развитии УКР и деменции не только сосудистого, но и нейродегенеративного характера. Особое значение придается неконтролируемой артериальной гипертензии: установлена достоверная взаимосвязь между исходно высокими цифрами систолического давления (180 мм рт. ст. и выше) и развитием тяжелых когнитивных расстройств; повышение системного артериального давления на каждые 10 мм увеличивает риск развития когнитивных нарушений на 7–16%; выраженность когнитивных расстройств зависит от наличия адекватной и постоянной гипотензивной терапии [6].

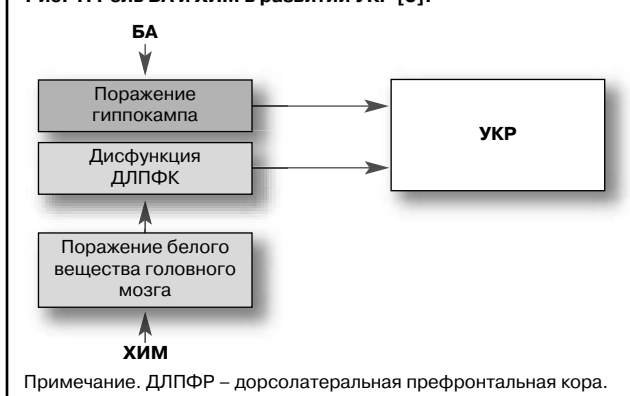
Считается, что в формировании УКР принимают активное участие два разных патологических механизма – нейродегенеративный процесс и хроническая ишемия мозга (ХИМ); рис. 1. Патоморфологические исследования летальных случаев показывают, что нейродегенеративные изменения, характерные для БА, встречаются у 80% пациентов с УКР [7]. Однако поражение белого вещества полушарий, связанное с ХИМ, также весьма распространено среди лиц пожилого и старческого возраста. Больше того, эти изменения часто начинаются у лиц моложе 60 лет и вносят несомненный вклад в развитие УКР.

Для постановки диагноза УКР обычно используются критерии J.Touchon, R.Petersen, приведенные в табл. 2. Необходимо провести дифференциальный диагноз с возрастными нормой, определить степень когнитивного снижения и исключить деменцию, рассмотреть возможность наличия депрессии или других психотических расстройств, определить тип когнитивных нарушений.

Возрастные инволютивные изменения в организме начинаются довольно рано, по мере старения уменьшаются объем мозга, численность нейронов и глиальных клеток, количество дендритов, синапсов и рецепторов, снижаются содержание медиаторов, уровень метаболизма и перфузии мозга. В связи с этим происходит и естественное постепенное (в течение десятилетий) изменение когнитивных способностей, наиболее характерные черты которого:

- снижение скорости реакции;
- замедленность мышления;
- снижение концентрации внимания;
- утомляемость;
- снижение оперативной памяти;
- трудности при обучении и при смене программы действий (интеллектуальная «ригидность»).

Рис. 1. Роль БА и ХИМ в развитии УКР [5].



Однако «благополучное старение» когнитивных функций никогда не приводит к утрате социальной и повседневной активности, не мешает человеку справиться с бытовыми и профессиональными делами. В противном случае ситуация приобретает патологический характер и диагностируется УКР или деменция.

Деменция определяется как стойкое нарушение двух и более когнитивных функций (память, внимание, речь и др.), которое приводит к снижению бытовой и/или социальной и профессиональной адаптации пациента, приобретено в результате органического заболевания головного мозга и проявляется при нормальном сознании (см. табл. 1). Главным отличием УКР от деменции является наличие у пациента возможности к независимому функционированию в быту и профессиональной сфере. Больные с УКР могут компенсировать свой дефект и сохранять адекватную оценку своих возможностей.

Псевдодеменция – расстройство психики, по своим проявлениям напоминающее деменцию, но обусловленное аффективными или психотическими расстройствами (депрессией, шизофренией, истерией). Наиболее частый пример – депрессивная псевдодеменция или когнитивное расстройство при депрессии: пациенты с депрессией часто предъявляют жалобы на снижение работоспособности, внимания, трудности запоминания, заторможенность и повышенную утомляемость. С другой стороны, начальные проявления деменции могут быть приняты за депрессию и упущены при диагностике, кроме того, многие деменции начинаются с депрессии и являются проявлением одного и того же заболевания. Дифференциальная диагностика данных состояний имеет большое значение для выбора лечебной тактики. Основные отличительные особенности псевдодеменции:

- острое начало и быстрое нарастание симптоматики;
- наличие в анамнезе психического заболевания;
- классические признаки депрессии (тоска, плаксивость, чувство вины, суицидальные намерения);

- многочисленные и стойкие жалобы, не соответствующие тяжести когнитивного дефекта;
- отсутствуют нарушения интеллекта, праксиса, гнозиса, ориентации;
- нарушена память как на недавние, так и на отдаленные события (связано с нарушением мотивации);
- тесты выполняются без усердия, неохотно или с преувеличением дефекта, результаты имеют выраженные колебания.

Неврологический осмотр и дополнительные методы обследования у таких больных обычно не выявляют отклонений. Терапия антидепрессантами приводит к улучшению когнитивных показателей.

Определение профиля когнитивных нарушений помогает сделать прогноз о возможном развитии у пациента определенной нейродегенеративной или сосудистой деменции. Выделяют несколько основных типов УКР:

- **Амнестический монофункциональный тип УКР** – изолированное снижение памяти, без нарушения других когнитивных функций, в подавляющем большинстве случаев переходит в деменцию альцгеймеровского типа.
- **Амнестический полифункциональный тип УКР** – нарушение памяти и других когнитивных функций, чаще всего является начальной стадией БА, однако может быть связан и с развитием сосудистой деменции.
- **Неамнестический монофункциональный тип УКР** – превалирует нарушение одной из когнитивных функций (праксиса, гнозиса, речи, интеллекта) без нарушений памяти. Данный тип УКР встречается при первичной прогрессирующей афазии (изолированное нарушение речи), начальных проявлениях кортикобазальной дегенерации (нарушение праксиса – синдром «чужой руки»), задней корковой атрофии (нарушение зрительного гнозиса), деменции с тельцами Леви (поражение зрительно-пространственных функций), лобно-височной дегенерации (нарушение регуляции произвольной деятельности).
- **Неамнестический полифункциональный тип УКР** – нарушение нескольких когнитивных функций при сохранной памяти, характерно для цереброваскулярных расстройств, болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви и пр.

Додементная стадия БА – наиболее частая причина УКР, прежде всего ассоциируется с амнестическим типом УКР (хотя возможны и другие варианты). Для альцгеймеровского типа УКР характерно преобладание нарушений памяти, которые остаются ведущими в течение всего заболевания. По мере прогрессирования прибавляются нарушения речи (акустико-мнестическая афазия) с парафазиями, трудностями называния предметов, снижением речевой активности, нарушаются зрительно-пространственные функции (ориентация в пространстве, рисование предметов), страдает счет, на более поздних стадиях развивается тяжелая апраксия и пациенты теряют способность самостоятельно одеваться, принимать пищу. Довольно рано снижается критика своего состояния и возможна анозогнозия. Депрессивная симптоматика возникает примерно у 1/4 пациентов, в основном на ранних стадиях. В целом аффективные нарушения более характерны для сосудистого УКР. Неврологические нарушения для ранних стадий БА несвойственны. Течение заболевания – прогрессирующее. При проведении магнитно-резонансной томографии выявляется атрофия гиппокампа.

Сосудистое УКР чаще всего бывает полифункциональным, т.е. проявляется нарушением сразу нескольких когнитивных функций. Можно выделить следующие характерные для сосудистого УКР черты:

- наличие факторов риска цереброваскулярного заболевания;
- инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и вещества мозга (по данным ультра-

- звуковой доплерографии, ангиографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии);
- сочетание с очаговыми неврологическими симптомами, свидетельствующими о поражении глубоких отделов мозга;
- преобладание регуляторных когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией лобных долей;
- сочетание с аффективными нарушениями (апатия, депрессия, раздражительность);
- неравномерное (ступенеобразное) прогрессирование симптоматики.

Следует отметить также, что для диагностики сосудистого типа УКР необходимо соответствие между клинической симптоматикой и данными нейровизуализационного обследования. Характерные нейровизуализационные изменения включают множественные очаги и лейкоареоз, обычно УКР у пациентов с ХИМ появляются тогда, когда объем диффузного поражения превышает 10% объема белого вещества полушарий либо имеются множественные двусторонние лакунарные очаги [8].

Нейропсихологическое исследование является неотъемлемым компонентом диагностики УКР и деменции. На начальных этапах можно ограничиться рядом простых скрининговых методик, не занимающих много времени у практикующего врача:

- Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).
- Тест рисования часов.
- Тест на запоминание 5 слов.
- Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB).
- Тесты на речевую активность (назвать за 1 мин как можно больше растений, вещей, которые можно купить в магазине и т.п.).
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мокс-тест); рис. 2.

Для объективизации аффективных и поведенческих нарушений используются Гериатрическая шкала депрессии, опросник Бэка, шкала депрессии Гамильтона, госпитальная шкала тревоги и депрессии и др.

Терапия когнитивных расстройств в настоящее время представляет собой нерешенную задачу. До сих пор не существует лекарственных или других методов лечения, способных предотвратить развитие деменции. Основная наша цель на сегодняшний день – как можно дольше поддерживать бытовую независимость пациента и отсрочить наступление полной инвалидизации. Существует ряд общих принципов терапии:

- Отмена или минимизация доз средств, ухудшающих когнитивные функции (седативные препараты, холинолитики и пр.).
- Коррекция сопутствующих заболеваний (сосудистых, аффективных, дисметаболических и других нарушений).
- Нейропсихологическая реабилитация, т.е. создание когнитивного резерва, когнитивный тренинг (умственная и физическая активность, социальные контакты, эмоциональная жизнь).
- Поддержание физической формы (регулярные упражнения и здоровое питание).
- Выбор препарата, улучшающего когнитивные функции.
- Долгительная терапия с обязательной оценкой эффективности.

Терапия деменций основывается на двух группах препаратов: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и антагонистов N-метил-D-аспартат (НМДА)-рецепторов к глутамату. Поскольку дисбаланс холинергической системы и феномен эксайтотоксичности (разрушение клеток в результате избытка глутамата и сверхраздражения) характерны как для нейродегенеративных, так и для сосудистых деменций, ИАХЭ и антагонист НМДА-рецепторов мемантин рекомендуются для обоих этих видов деменции. Возможна как монотерапия, так и комбинированная терапия

ИАХЭ + мемантин. При наличии клинического эффекта лечение проводится пожизненно. Эффективность ИАХЭ и мемантина при БА и некоторых других деменций доказана в ряде больших многоцентровых плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений. Однако при УКР целесообразность применения ИАХЭ и мемантина не доказана и остается предметом дискуссий.

Общепринятых рекомендаций по специфической фармакотерапии УКР до настоящего времени не разработано. Поэтому всегда существуют определенные трудности при выборе терапевтической тактики. Наиболее часто применяемые в клинической практике препараты представлены в табл. 3.

Перспективными в плане коррекции когнитивных нарушений считаются препараты с дофаминергическим действием – агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Известно, что возрастные изменения в головном мозге сопровождаются потерей нейронов и снижением метаболизма, особенно это касается дофаминергических образований лобных и подкорковых отделов. С возрастом снижаются биодоступность дофаминовых D₂-рецепторов базальных ганглиев и их плотность, что негативно отражается на выполнении когнитивных тестов. Снижение маркеров дофаминергической системы коррелирует с нарушением функции лобной коры, уменьшением внимания, памяти и ослаблением метаболизма в префронтальной и передней поясной коре [9]. Таким образом, показано, что даже небольшая дофаминовая недостаточность, характерная для лиц пожилого возраста, играет значимую роль в возрастном снижении когнитивных функций. Естественно, что при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях гибель нейронов и медиаторная дисфункция только увеличиваются, поэтому восполнение дофаминергического дефицита является полезным для любых вариантов УКР [10].

Из группы АДР препаратом, рекомендуемым для терапии УКР, является **пирибедил (Проноран)**, агонист D₂/D₃-рецепторов и антагонист пресинаптических α₂-адренорецепторов. Отличием Пронорана от других препаратов группы АДР является его способность улучшать не только дофаминергическую, но и норадренергическую передачу, которая необходима для когнитивной деятельности (поддержания активного бодрствования, адекватного уровня внимания, процессов запоминания). Такое сочетанное действие Пронорана усиливает его ноотропный эффект.

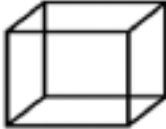
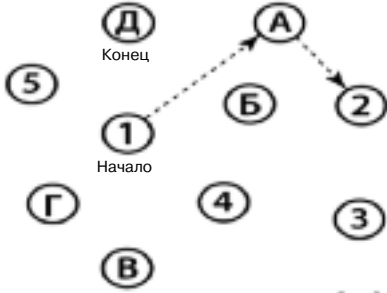
Действие препарата на когнитивные функции обусловлено несколькими механизмами:

- стимуляцией дофаминергической передачи посредством активации D₂/D₃-дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре;
- усилению норадренергической передачи в лимбической системе и лобной коре благодаря блокаде пресинаптических α₂-адренорецепторов;
- повышением высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе, связанном с блокадой α₂-адренорецепторов [11].

Положительное влияние Пронорана при УКР было показано в 14 клинических исследованиях (более 7 тыс. пациентов): обнаружено уменьшение под влиянием Пронорана показателей когнитивного дефицита по MMSE [12, 13], показано положительное влияние на такие параметры мышления, как осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем [14], достоверное улучшение показателей памяти и внимания, нормализация биоэлектрической активности мозга [15].

В ряде исследований показано, что Проноран эффективен при УКР как альцгеймеровского, так и сосудистого характера. Российскими учеными было проделано несколько больших исследований, посвященных изучению эффективности Пронорана при УКР сосудистого генеза.

Рис. 2. Мока-тест.

Имя:		Образование:		Дата рождения:		Пол:		Дата:		Баллы			
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки				 Скопируйте куб		Нарисуйте часы (10 мин 12-го – 3 балла)				Баллы _____ / 5			
						☐ Контур		☐ Цифры		☐ Стрелки			
НАЗЫВАНИЕ													
													
								Баллы _____ / 3					
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин		Лицо	Бархат	Церковь	Фиалка	Красный	Нет баллов				
		Попытка 1											
		Попытка 2											
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра в 1 с)		Испытуемый должен повторить их в прямом порядке				☐ 2 1 8 5 4 2		Баллы _____ / 2			
				Испытуемый должен повторить их в обратном порядке				☐ 7 4 2					
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при наличии более 2 ошибок													
				☐ Ф Б А В М Н А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А Ж А М О Ф А А Б				Баллы _____ / 1					
Серийное вычитание по 7 из 100				☐ 93		☐ 86		☐ 79		☐ 72		☐ 65	
				4–5 правильных ответов – 3 балла; 2–3 правильных ответа – 2 балла; 1 правильный ответ – 1 балл; 0 правильных ответов – 0 баллов								Баллы _____ / 3	
РЕЧЬ		Повторите. Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		☐								Баллы _____ / 2	
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		☐									
Беглость речи. За 1 мин назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л				☐ _____ (N>11 слов)				Баллы _____ / 1					
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты		☐ поезд – велосипед				☐ часы – линейка				Баллы _____ / 2	
Отсроченное воспроизведение		Необходимо назвать слова без подсказки		Лицо	Бархат	Церковь	Фиалка	Красный	Баллы только за слова без подсказки				
		Подсказка категории											
Дополнительно по желанию		Множественный выбор											
ОРИЕНТАЦИЯ		☐ Дата		☐ Месяц		☐ Год		☐ День недели		☐ Место		☐ Город	
								Баллы _____ / 6					

©Z.Nasreddine M.D. Version 7.1. www.mocatest.org

Норма 26/30
 Перевод: Посохина О.В.
 Смирнова А.Ю.

Количество баллов
 Добавить 1 балл, если образование 12 и менее

Проведено _____

В исследовании «Прометей» приняли участие более 2 тыс. пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и УКР. Через 12 нед терапии Пронораном «значительное» или «умеренное» улучшение когнитивных показателей отмечалось у 67% пациентов [16].

Важным моментом для терапии пациентов с когнитивными нарушениями при ХИМ является увеличение на фоне применения Пронорана церебрального и периферического кровоснабжения [17]. Это свойство Пронорана используется также при лечении пациентов с нарушением периферического кровообращения артерий нижних конечностей, ишемическими нарушениями кровообращения глаз и нейросенсорным дефицитом.

Для терапии УКР не требуется назначения высоких доз препарата, достаточной является доза 50, т.е. 1 таблетка. Данная дозировка считается эффективной и безопасной, хорошо переносится пациентами. Через 3 мес терапии Пронораном 50 мг в день отмечаются достоверное улучшение памяти и повышение уровня бодрствования [18], уменьшение зрительных, слуховых расстройств и головов-

кружений (у 41, 71 и 84% пациентов соответственно) [19, 20], пациенты меньше жалуются на головные боли, утомляемость, забывчивость, шум в голове, регрессирует депрессивная и тревожная симптоматика [21–23].

Положительное влияние Пронорана на умеренные аффективные нарушения у пациентов с УКР следует отметить отдельно. По мнению ряда авторов, аффективные нарушения, связанные с УКР лобного типа, плохо поддаются терапии традиционными антидепрессантами и могут лучше купироваться именно агонистами D₃-дофаминовых рецепторов, к которым относится Проноран [24]. Накоплены также многочисленные свидетельства об уменьшении депрессии на фоне приема Пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона [25], что связывается с его дофаминергическими эффектами на мезолимбическую систему, а также норадренергическими эффектами.

Существует много работ, посвященных изучению эффективности терапии когнитивных расстройств вазоактивными, нейрометаболическими и нейротрансмиттерными препаратами. И хотя данных о возможности снизить

Таблица 3. Препараты, применяемые для терапии когнитивных нарушений

Действие на нейромедиаторные системы	
Дофаминергическое/норадренергическое	Пирибедил
Холинергическое	ИАХЭ, холина альфосцерат, цитиколин
Глутаматергическое	Мемантин
ГАМКергическое	Производные ГАМК
Нейтрофическое действие (нейропептиды)	Актовегин, церебролизин, кортексин
Нейрометаболическое действие (антиоксиданты)	Этилметилгидроксипиридина сукцинат, семакс, пирацетам, Ноопепт
Вазоактивное действие	
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Винпоцетин, экстракт гинкго билоба, пентоксифиллин
Блокаторы кальциевых каналов	Нимодипин, циннаризин
α_2 -Адреноблокаторы	Ницерголин, дигидроэргокрипин, ницерголид, гидергин
Примечание. ГАМК – γ -аминомасляная кислота.	

заболеваемость деменцией при применении этих препаратов не получено, показан положительный эффект в плане уменьшения выраженности уже имеющихся когнитивных расстройств. В многоцентровом исследовании ФУЭТЕ была проведена сравнительная оценка эффективности Пронорана с препаратами вазотропного и нейрометаболического действия (пирацетам, экстракт гинкго билоба, винпоцетин) у пациентов с УКР на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. После 2 мес терапии регресс субъективных жалоб и объективно выявляемых когнитивных расстройств отмечался во всех сравниваемых терапевтических группах, однако выраженность улучшения была достоверно большей в группе Пронорана [26].

Таким образом, Проноран считается препаратом 1-й линии для терапии УКР. Эффективность и безопасность его применения (в рекомендуемой дозировке 50 мг в день) доказаны в серии больших многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Проноран оказывает положительное действие на когнитивные функции у большинства пациентов, улучшая мышление, память и внимание, уменьшает астенодепрессивные жалобы, кроме того, положительно влияет на нейросенсорный дефицит у пожилых. Рекомендуется начинать применение данного препарата как можно раньше, поскольку терапия Пронораном эффективна на додементных стадиях когнитивных нарушений.

Литература/References

- Гонтмахер Е. Проблема старения населения в России. Мировая экономика и международные отношения. 2012; 1: 22–9. / Gontmakher E. Problema starenia naseleniia v Rossii. Mirovaia ekonomika i mezhdunarodnye otnosheniia. 2012; 1: 22–9. [in Russian]
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Захаров В.В. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013; 1: 56–62. / Zakharov V.V. Sovremennye podkhody k terapii kognitivnykh narushenii, ne dostigaiushchikh vyrazhennosti dementsii. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikhiatriia. 2013; 1: 56–62. [in Russian]
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. Изд. 4-е. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 4-e. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]
- Miller B, Boeve B. The behavioral neurology of dementia. Cambridge University Press 2009; p. 407.
- Сизова Ж.М., Богатырева Л.М., Воробьева О.В. и др. Влияние длительной терапии пирибедилом на когнитивные нарушения больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2015; 1: 11–6. / Sizova Zh.M., Bogatyreva L.M., Vorob'eva O.V. i dr. Vliianie dlitel'noi terapii piribedilom na kognitivnye narusheniia bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2015; 1: 11–6. [in Russian]
- Petersen RC. Mild cognitive impairment continuum. Lifelong Learn Neurol 2007; 2: 15–38.

- Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства при хронической ишемии мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология и ревматология. 2014; 2: 10–4. / Pilipovich A.A. Umerennye kognitivnye rasstroistva pri khronicheskoi ishemii mozga. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i revmatologiya. 2014; 2: 10–4. [in Russian]
- Volkow N, Wang G, Fowler J et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. Ann Neurol 1998; 1: 143–7.
- Halliday G, Barker R, Rowe D. Non-dopamine lesions in Parkinson's disease. Oxford University Press 2011; p. 314.
- Левин О.С., Голубева Л.В. Когнитивные расстройства. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum. 2006; 8 (2). / Levin O.S., Golubeva L.V. Kognitivnye rasstroistva. Geterogennost' umerennogo kognitivnogo rasstroistva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium Medicum. 2006; 8 (2). [in Russian]
- Kahvecioglu U, Ezkaynak S, Zadikoglu A et al. Efficacy of piribedil on age – related cognitive decline. Med J Akdeniz University Cilt 1995; 12 (1–3): 1300–779.
- Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. Am J Psychiatry 2001; 9: 1517–9.
- Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. J Neurol 1992; 2390340–5354: 13–6.
- Пилипович А.А. Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. Врач. 2012; 4: 107–12. / Pilipovich A.A. Bioelektricheskaia aktivnost' golovnogo mozga u patsientov s bolezniu Parkinsona. Vrach. 2012; 4: 107–12. [in Russian]
- Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол. журн. 2006; 11: 27–32. / Zakharov V.V. Vserossiiskaia programma issledovaniia epidemiologii i terapii kognitivnykh rasstroistv v pozhilom vozraste («Prometei»). Nevrol. zhurn. 2006; 11: 27–32. [in Russian]
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврол. журн. 2004; 2: 30–5. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Priimenenie preparata pronoran (piribedil) pri legkikh kognitivnykh rasstroistvakh u pozhiilykh bol'nykh s distsirkuliatornoi entsfalopatiei. Nevrol. zhurn. 2004; 2: 30–5. [in Russian]
- Corrado et al. Trivastal retard 50 in everyday medical practice. Its value in the treatment of dizziness, tinnitus and memory disorders. Trib Med 1988; 3: 39–42.
- Corbe C, Arnaud F, Brault Y et al. Effect of a dopaminergic agonist, piribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. J Neurol 1992; 239: 22–7.
- Lassare P, Coppolani T. National multicenter trial in 6000 patients of trivastal retard, 1 tablet per day, in treatment of cerebral insufficiency. Vie Med 1980; 61: 39–50.
- Пилипович А.А. Влияние Пронорана на депрессивные расстройства при болезни Паркинсона. Consilium Medicum. 2012; 14 (9): 62–5. / Pilipovich A.A. Vliianie Pronorana na depressivnye rasstroistva pri bolezni Parkinsona. Consilium Medicum. 2012; 14 (9): 62–5. [in Russian]
- Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона. Журн. неврологии и психиатрии. 2002; 2: 68–75. / Fedorova N.V., Kim I.P. Lechenie bolezni Parkinsona. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 2002; 2: 68–75. [in Russian]
- Ziegler M, Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. Presse Med 1999; 28: 1414–8.
- Alexopoulos G. The depression-executive dysfunction syndrome of late life. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 22–9.
- Пилипович А.А. Депрессия при болезни Паркинсона. Врач. 2012; 9: 60–4. / Pilipovich A.A. Depressiia pri bolezni Parkinsona. Vrach. 2012; 9: 60–4. [in Russian]
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Срачунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ. Неврол. журн. 2012; 4: 49–55. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Srachunskaia E.Ya. i dr. Lechenie nedementnykh kognitivnykh narushenii u patsientov s arterial'noi gipertenziie i tserebral'nyim aterosklerozom. (Po rezul'tatam rossiiskogo mul'titsentrovogo issledovaniia FUEETE). Nevrol. zhurn. 2012; 4: 49–55. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна — канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: aapilipovich@mail.ru

Особенности терапии боли в нижней части спины у пациентов с противопоказаниями к нестероидным противовоспалительным препаратам

И.Г.Подымова^{✉1}, А.Б.Данилов²

¹ФГБУ Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ. 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28;

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

В статье рассмотрены вопросы терапии боли в нижней части спины. Особое внимание уделено механизму действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), подробно представлены их побочные эффекты. Обсуждены возможности лечения болевого синдрома у пациентов, имеющих противопоказания к назначению НПВП.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, флупиртин (Нолодак).

✉irinagen@mail.ru

Для цитирования: Подымова И.Г., Данилов А.Б. Особенности терапии боли в нижней части спины у пациентов с противопоказаниями к нестероидным противовоспалительным препаратам. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 50–52.

Features of treatment of pain in the lower back in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.G.Podymova^{✉1}, A.B.Danilov²

¹Out-Patient Clinic №3 of Administration of the President of Russian Federation. 119002, Russian Federation, Moscow, per. Sivtsev Vrazhek, d. 26/28;

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

The paper deals with treatment of pain in the lower back. Particular attention is paid to the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are presented in detail with their side effects. The possibilities of treatment of pain in patients who have contraindications to NSAIDs purposes are also discussed.

Key words: pain in the lower back, non-steroidal anti-inflammatory drugs, flupirtine (Nolodatk).

✉irinagen@mail.ru

For citation: Podymova I.G., Danilov A.B. Features of treatment of pain in the lower back in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 50–52.

Одной из наиболее частых форм болевого синдрома (БС) является боль в нижней части спины (БНС). К болям внизу спины относят боли, локализованные в спине между верхней границей XII пары ребер и ягодичными складками.

БНС представляют социально значимую проблему из-за высокой распространенности и больших экономических потерь для общества. Считается, что до 90% людей хотя бы раз в жизни испытывали БНС. БНС – самая частая причина временной нетрудоспособности пациентов на амбулаторном приеме практического невролога.

Такая высокая частота представленности БНС в популяции обусловлена особенностями биомеханики позвоночника: максимальные осевые нагрузки приходится именно на поясничный отдел, в котором движения в разных направлениях (флексия, экстензия, ротация) осуществляются со значительной амплитудой, что приводит к травматизации как плотных, так и мягких тканей, создавая предпосылки для возникновения БНС.

В зависимости от причины возникновения выделяют первичный (неспецифический) и вторичный (специфический) синдромы БНС [1–3]. В основе первичных БНС лежат дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника: межпозвонковых дисков и фасеточных суставов с последующим вовлечением в процесс связок, мышц, сухожилий и фасций [2]. Обычно неспецифическая БНС (нБНС) имеет доброкачественное течение, регрессирует или значительно уменьшается на протяжении 4–6 нед [4].

Вторичные БНС являются следствием воспалительного, травматического, опухолевого, инфекционного процессов (остеомиелит, туберкулез, саркоидоз), метаболических нарушений (остеопороз), заболеваний внутренних органов брюшной полости и органов малого таза, поврежде-

ния мышц и т.д. Частота возникновения вторичных болей не превышает 8–10%, однако именно их в первую очередь необходимо исключать врачу при диагностическом исследовании. Заподозрить вторичный характер боли помогает концепция «красных флагов» [2, 3]:

- дебют стойкой боли в спине до 15 и после 50 лет;
- немеханический характер боли (боль не уменьшается в покое);
- постепенное усиление болей;
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- длительная скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга;
- изменения в данных лабораторных обследований (кровь, моча).

В зависимости от длительности БС выделяют острую (до 4 нед), подострую (от 4 до 12 нед) и хроническую (более 12 нед) БНС.

Как правило, невролог занимается лечением нБНС. Чаще всего нБНС страдают люди трудоспособного возраста от 30 до 55 лет с максимальной распространенностью в возрасте 30–39 лет [3]; нБНС встречается у пациентов, чья профессиональная деятельность связана с монотонной физической работой, поднятием тяжестей, статической нагрузкой на позвоночник. Чаще всего для нБНС характерно острое или подострое течение со снижением интенсивности боли на протяжении 4–6 нед. Вместе с тем в 5–15% случаев наблюдается формирование хронического БС [5]. В значительном количестве случаев в основе ее формирования – дегенеративные изменения суставных поверхностей, изменения хрящевой ткани, мышечный спазм. Большую роль в трансформации острой боли в хро-

ническую играют эмоциональные факторы. Установлено, что депрессивные и тревожные нарушения, отсутствие активных копинг-стратегий лежат в основе неадаптивного поведения пациента, способствуя хронизации боли.

Источником болевых ощущений при нБНС являются дегенеративно-дистрофические изменения разных структур позвоночника, которые вызывают активацию ноцицепторов – свободных нервных окончаний, воспринимающих повреждающие стимулы. Они выявлены в надкостнице позвонков, наружной трети фиброзного кольца межпозвоночных дисков, твердой мозговой оболочки, фасетчатых суставах, желтой и межостистой связках, паравerteбральных мышцах, чувствительных и вегетативных ганглиях [1, 4, 6]. Появление патологического процесса в каждом из этих анатомических образований может приводить к раздражению ноцицепторов и возникновению боли.

Важной причиной развития нБНС является мышечный спазм. Он возникает как результат болевой импульсации, идущей от пораженных суставов, дисков и связок. Вследствие ноцицептивной импульсации происходит рефлекторное напряжение мышц, которое вначале имеет защитный характер и иммобилизует пораженный позвоночно-двигательный сегмент. Однако, сохраняясь длительно, мышечный спазм приобретает патологический характер и становится фактором, поддерживающим боль.

К числу самых распространенных лекарственных средств, используемых в клинической практике для лечения нБНС, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их широкое применение при данной патологии объясняется наличием анальгетического и противовоспалительного эффектов. Механизм действия НПВП заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который играет ведущую роль в синтезе метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и др.), усиливающих воспалительный процесс и непосредственно участвующих в формировании болевых ощущений.

Однако, будучи эффективными в отношении боли и воспаления, эти лекарственные средства обладают рядом побочных эффектов. В целом побочные эффекты встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. Особенно высок риск побочных эффектов у людей пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП [7]. Так, использование неселективных ингибиторов ЦОГ связано с риском развития гастроинтестинальных осложнений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают минимальное ulcerогенное действие, но при этом повышают кардиоваскулярные риски [8]. Селективная ингибция ЦОГ-1 вызывает гиперсенситивные реакции.

НПВП-гастропатии

Механизм НПВП-гастропатий складывается из локальных и системных эффектов ингибирования ЦОГ-1. Самыми частыми побочными эффектами НПВП становятся диспептические явления: тошнота и рвота. НПВП-гастропатия определяется как патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возникающая в связи с приемом НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитие эрозий, язв и их осложнений – желудочно-кишечное кровотечение, перфорация и нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта). Увеличивают риск гастропатии возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечного кровотечения, прием стероидов. Это чрезвычайно опасный побочный эффект, который может привести к фатальным осложнениям (перфоративные язвы, желудочные кровотечения).

Коварство НПВП-гастропатий заключается в их «молчании». Показано, что нет прямой корреляции между язвообразованием и диспепсией. Примерно у 40% пациентов с

эрозивным гастритом отсутствуют какие-либо симптомы диспепсии, а у 50% больных с диспепсией при эндоскопии не обнаруживаются патологических изменений [7].

Кардиоваскулярный риск

Особое внимание в настоящее время привлечено к потенциальному кардиоваскулярному риску, связанному с селективными по отношению к ЦОГ-2 препаратами. Большинство исследований свидетельствует, что кардиоваскулярный риск имеет значение только для страдающих кардиоваскулярными заболеваниями и по фатальным последствиям значительно ниже гастроинтестинального риска. В настоящее время получены убедительные клинические данные о том, что умеренное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений является класс-специфическим эффектом НПВП и не зависит от их селективности по отношению к ЦОГ-2 [7]. Почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2, поэтому любые НПВП, селективные и неселективные, способны оказывать прогипертензивное действие.

Гиперсенситивные реакции

Наиболее известной гиперсенситивной реакцией является респираторный тип реакции (бронхоспазм или аспиринная астма). Гиперсенситивность к ацетилсалициловой кислоте встречается у 5–20% пациентов, страдающих астмой. У этих больных, как правило, могут развиваться перекрестные реакции с другими НПВП, по химической структуре отличающимися от ацетилсалициловой кислоты, но в наибольшей степени блокирующих ЦОГ-1. В значительной степени гиперсенситивные реакции связаны с ЦОГ-1-ингибцией [7].

В итоге назначение НПВП ряду пациентов с сопутствующей соматической патологией, в первую очередь гастропатией, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, бронхиальной астмой, противопоказано.

Как было сказано, БС при нБНС в значительной степени обусловлен наличием сопутствующего мышечного спазма – рефлекторного мышечно-тонического синдрома. При выраженном мышечном спазме, который способствует не только усилению, но и хронизации боли, необходимо использование центральных миорелаксантов. Воздействуя на интернейроны спинного мозга, они прерывают порочный круг импульсации от ноцицепторов в структурах позвоночника к мышцам, а восходящие болевые импульсы – от рецепторов спазмированных мышц. Снижая мышечное напряжение, миорелаксанты уменьшают интенсивность боли и улучшают подвижность позвоночника.

Таким образом, медикаментозная терапия нБНС, как правило, представлена комбинацией НПВП и миорелаксантов.

Принципиально иным механизмом действия обладает флупиртин (Нолодатак®) – неопиоидный анальгетик центрального действия. Механизм действия флупиртина основан на селективной активации нейрональных калиевых каналов нейронов заднего рога, посредством чего достигаются фармакотерапевтические эффекты препарата: анальгетический и миорелаксирующий.

Аналгезирующее действие флупиртина (Нолодатака) обусловлено преимущественно его непрямым антагонизмом с N-метил-D-аспартат-рецепторами (NMDA-рецепторами). Препарат вызывает открытие потенциалнезависимых калиевых каналов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. Установлено, что влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [9]. Это вызывает угнетение активности NMDA-рецепторов и как следствие – блокаду нейрональных ионных каналов кальция, снижение внутриклеточного тока ионов кальция, угнетение воз-

буждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы (аналгезия). В результате нарушается формирование ноцицептивной сенситизации и феномена «wind-up» – увеличения нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Это в свою очередь предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом БС способствует его уменьшению. Установлено также модулирующее влияние флупиртина на перцепцию боли через нисходящую норадренергическую систему.

Антиспастическое действие на мышцы вызвано блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. В связи с этим нормализация повышенного мышечного тонуса происходит только в области боли, не вызывая снижения мышечной силы.

Итак, флупиртин (Нолодатак®) имеет сочетанный анальгетический и миорелаксирующий эффекты.

Кроме того, флупиртин (Нолодатак®) обладает высоким профилем безопасности. Демонстрируя силу анальгетического эффекта, сопоставимую с НПВП, флупиртин лишен побочных действий, присущих последним: не оказывает ulcerогенного действия, не повышает артериального давления, не влияет на свертываемость крови. Также флупиртин не вызывает угнетения дыхания, формирования зависимости и привыкания, чем выгодно отличается от опиоидных анальгетиков.

Таким образом, флупиртин (Нолодатак®) может быть препаратом выбора у пациентов, имеющих противопоказания к назначению НПВП: больные, страдающие гастропатиями, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, бронхиальной астмой.

При ведении пациентов, страдающих нБНС и имеющих противопоказания к назначению НПВП, большое место отводится немедикаментозным методам лечения. Широко представлено физиотерапевтическое лечение: лазеротерапия, динамические и синусоидально модулированные токи, чрескожная электронейростимуляция, электрофорез с анестетиками. Включение в алгоритм лечения методов немедикаментозной коррекции не только двигательного, но и дыхательного стереотипов является обоснованным и необходимым. Наиболее эффективны методы, основанные на принципе биологиче-

ской обратной связи, и мануальная терапия. В европейских рекомендациях короткий курс лечения с помощью мануальной терапии и рефлексотерапии рекомендован к рассмотрению как один из методов выбора в лечении хронической нБНС [10].

Для профилактики обострений нБНС необходимо избегать провоцирующих факторов (подъем тяжестей, длительное статическое положение, переохлаждение), регулярно заниматься лечебной гимнастикой.

Литература/References

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице. Consilium Medicum. 2002; 4 (2): 96–102. / Alekseev V.V. Diagnostika i lechenie bolei v poiasnitse. Consilium Medicum. 2002; 4 (2): 96–102. [in Russian]
2. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов. М., 2009. / Iakhno N.N. Bol'. Rukovodstvo dlia vrachei i studentov. M., 2009. [in Russian]
3. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007. / Pavlenko S.S. Boli v nizhnei chasti spiny (epidemiologiya, kliniko-diagnosticheskaya klassifikatsiya, sovremennye napravleniya v diagnostike, lechenii i standartizatsii meditsinskoj pomoshchi). Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU, 2007. [in Russian]
4. Pengel L, Herbert R, Maher C, Refshauge K. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. BMJ 2003; 327: 323–6.
5. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002. / Nikiforov A.S., Kononov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaya nevrologiya. V 3 t. M.: Meditsina, 2002. [in Russian]
6. Кукушкин М.Н., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. / Kukushkin M.N., Khitrov N.K. Obshchaya patologiya boli. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
7. Данилова А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012. / Danilova A.B., Danilov A.B. Upravlenie bol'yu. Biopsichosotsial'nyi podkhod. M.: AMM PRESS, 2012. [in Russian]
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. JAMA 2006; 296 (13): 1–12.
9. Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. J Neural Transm 1999; 106 (9–10): 857–67.
10. Курушина О.В., Барулин А.Е., Данилов А.Б. Миофасциальный болевой синдром. РМЖ. Спец. вып. Болевой синдром. 2015; с. 22–6. / Kurushina O.V., Barulin A.E., Danilov A.B. Miofascial'nyi bolevoi sindrom. RMZh. Spets. vyp. Bolevoi sindrom. 2015; s. 22–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Подымова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, ФГБУ Поликлиника №1 УДП РФ. E-mail: irinagen@mail.ru

Данилов Алексей Борисович – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: danilov@intermeda.ru

Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение

А.И.Исайкин^{✉1}, И.В.Кузнецов², А.В.Кавелина¹, М.А.Иванова¹

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

²Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова. 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

В настоящее время принята биопсихосоциальная модель боли в спине, в которой выделяют биологическую составляющую с выявлением анатомических источников боли, а также психологический и социальный компоненты, способствующие возникновению и поддержанию болей в спине. Группа пациентов с неспецифическими болями в спине неоднородна, что требует дифференцированного подхода к лечению. Наиболее частыми источниками боли в спине являются патологически измененные диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, спазмированные мышцы, однако определение основного источника боли затруднено в связи с недостаточной валидностью используемых тестов. Фасеточные (дугоотростчатые суставы) являются единственными типичными синовиальными суставами позвоночника. В развитии патологии придается значение нескольким факторам: микро- и макротравматизации, усилению нагрузки на суставы при дегенерации диска, воспалительному поражению в виде артрита, сходному с поражением других периферических синовиальных суставов. Возможные механизмы возникновения боли включают растяжение капсулы сустава, ущемление складок синовиальной оболочки (менискоидов) между суставными поверхностями, сдавление корешка остеофитами и воспаление внутри сустава с развитием вторичного мышечного спазма. Фасетогенные боли преобладают в старших возрастных группах, несколько чаще у женщин с повышенным индексом массы тела. Отсутствует корреляция между морфологическими изменениями фасеточных суставов и болями в спине. Сочетание положительных и отрицательных тестов с учетом клинических проявлений и жалоб пациента может помочь в определении основного источника боли. «Золотым стандартом» диагностики является проведение диагностической блокады с местными анестетиками, выполненное под контролем нейровизуализации с уменьшением боли не менее чем на 70–80%. Лечение фасеточного синдрома проводят согласно общим принципам лечения неспецифических болей в спине с использованием методов медикаментозной и немедикаментозной терапии. Медикаментозное лечение на ранних этапах включает в качестве препаратов выбора назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов. В нескольких исследованиях показаны эффективность и безопасность применения баклофена в терапии острых и хронических болей в пояснице. При неэффективности в течение 3 мес рекомендовано применение разных вариантов блокад фасеточных суставов и радиочастотной денервации.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, фасеточный синдром, баклофен, опросник STaRT Back tool, мультидисциплинарное лечение, когнитивно-поведенческая терапия, блокады при болях в спине, радиочастотная деструкция.

✉alexisa68@mail.ru

Для цитирования: Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 53–61.

Facet syndrome: causes, clinical features, diagnosis and treatment

A.I.Isaykin^{✉1}, I.V.Kuznetsov², A.V.Kavelina¹, M.A.Ivanova¹

¹I.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;

²A.Ya.Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 1

Currently accepted biopsychosocial model of pain in the back, in which the isolated biological component with the identification of anatomic source of pain as well as psychological and social components that contribute to the emergence and maintenance of back pain. The group of patients with non-specific low back pain is not uniform, which requires a differentiated approach to the treatment. The most common sources of back pain are diseased discs, facet joints, sacroiliac joint, muscle spasm, but the definition of the main source of pain is difficult due to the lack of validity of the test used. Facet (facet joints) are the only typical synovial joints of the spine. In the development of the pathology attaches importance to several factors: micro and makrotravmatizatsii, enhancing the load on the joints when disc degeneration, inflammatory lesions in the form of arthritis, similar to other peripheral lesions of synovial joints. Possible mechanisms of pain include stretching of the joint capsule, synovial folds infringement (meniscoids) between the joint surfaces, and compression of the spine osteophytes and joint inflammation in the development of secondary muscle spasm. Facetogenic pain is prevalent in older age groups, more often in women with a higher body mass index. There is no correlation between morphological changes in the facet joints and back pain. The combination of positive and negative test, taking into account the patient's clinical symptoms and complaints can help to identify the main source of pain. "The gold standard" diagnosis is to conduct diagnostic blockade with local anesthetics, performed under the supervision of the neuroimaging with a reduction in pain for at least 70–80%. Treatment of the facet syndrome is carried out according to the general principles of treatment of non-specific back pain using medical methods and non-pharmacological treatment. Drug treatment in the early stages includes a choice of preparations purpose of nonsteroidal antiinflammatory drugs and muscle relaxants. Several studies have shown the effectiveness and safety of baclofen in the treatment of acute and chronic back pain. With the ineffectiveness of 3 months it is recommended to use different versions of blockades and radiofrequencies of facet denervation.

Key words: non-specific back pain, facet syndrome, baclofen, a questionnaire STaRT Back tool, multidisciplinary treatment, cognitive-behavioral therapy, blockade for pain in the back, radio-frequency destruction.

✉alexisa68@mail.ru

For citation: Isaykin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Facet syndrome: causes, clinical features, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 53–61.

Боль в поясничном отделе позвоночника остается актуальной проблемой современной медицины. На протяжении жизни боли в пояснично-крестцовой области возникают более чем у 70–80% людей. У большинства пациентов боли регрессируют в течение 1–3 мес, однако среди больных, перенесших острую боль, 60–80% испытывают в течение года периодические боли или дискомфорт, а среди тех, кто был нетрудоспособен в связи с болью, до 40% имеют повторные периоды нетрудоспособности [1].

Объем медицинской помощи при поясничных болях плохо систематизирован. Пациенты обычно обращаются сначала к врачам первичного звена, часто – к мануальным и физиотерапевтам. Значительное число обращаются к врачам вторичного звена, включая специалистов по консервативному лечению (неврологов, психиатров, ревмато-

логов) и хирургическому лечению (нейрохирургов, хирургов-ортопедов). Представители смежных с медициной специальностей (натуропаты, кинезиотерапевты, психологи, специалисты по акупунктуре) также принимают участие в лечении болей в нижней части спины (БНС). По данным анализа обращаемости в США, 40% пациентов с болями в спине обращаются к мануальным терапевтам, 34% – к врачам общей практики, 8% – к ортопедом и спортивным врачам, 3% – к неврологам, 4% – к врачам неотложной помощи, физиотерапевтам, 1% – в мультидисциплинарные центры [2].

В настоящее время принята биопсихосоциальная модель болей в спине, предложенная G.Waddell в 1987 г., в которой выделяют биологическую составляющую с выявлением анатомических источников боли, а также психологи-

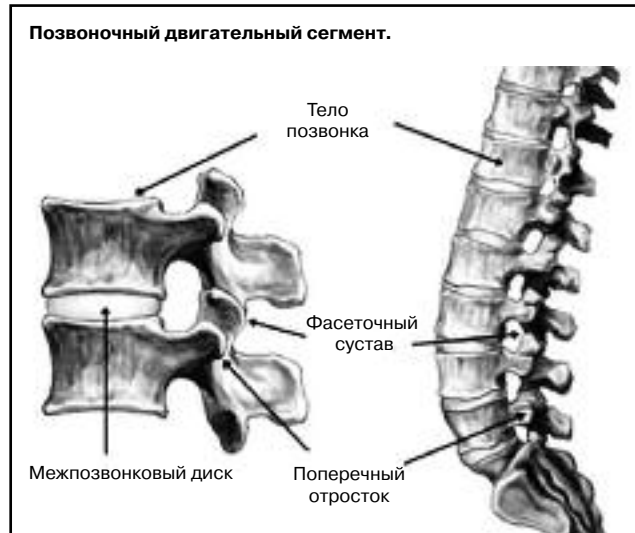
ческий и социальный компоненты, которые способствуют возникновению и поддержанию болей в спине. Психосоциальные элементы определяются как «желтые флажки» тревоги, к ним относятся тревожно-депрессивные расстройства, неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, неправильное представление пациента о боли («катастрофизация»), ипохондрический тип личности, снижение активности, повторные и частые эпизоды болей, поиск и доступность материальной компенсации. Выделяют острые (до 12 нед) и хронические боли (свыше 12 нед), в генезе хронических болей большое значение имеют психологические факторы. В основе клинической диагностики принята концепция диагностической триады, которая вошла во все современные руководства. Боли в спине подразделяются на: 1) неспецифические боли (скелетно-мышечные); 2) боли, связанные с «серьезной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) боли, вызванные компрессионной радикулопатией. Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль, которая диагностируется при исключении серьезной патологии и корешковой симптоматики [3–8].

Основной задачей при обследовании пациентов является последовательное исключение потенциально опасных заболеваний, специфических причин БНС и повреждения структур нервной системы. В основе диагностики лежат анализ жалоб, данных анамнеза, стандартное неврологическое обследование (для обнаружения признаков радикулопатии, компрессии корешков конского хвоста, миелопатии). «Красные флажки тревоги» – признаки, симптомы или характеристики пациента, которые могут указывать на необходимость в дополнительном обследовании для исключения предполагаемых серьезных заболеваний. Количество «красных флажков» в разных клинических руководствах варьирует от 7 до 17 (в среднем 11). Всего было описано 22 «красных флажка», наиболее распространенные – возраст старше 50 лет, онкологический анамнез, применение стероидов, самый редкий – структурная деформация позвоночника. Из 22 «красных флажков»: 8 связаны с возможным онкологическим процессом, 6 – с развитием синдрома конского хвоста, 5 – с переломом позвонка, 5 – с инфекционным процессом в позвоночнике, 2 (возраст старше 50 лет и задержка мочи) были одновременно связаны как с онкологией, так и переломом [3].

По данным N.Henschke и соавт. (2009 г.), диагностическая ценность «красных флажков» различна, наиболее опасными являются: значимая травма позвоночника (с учетом возраста и риска остеопороза), выраженный или прогрессирующий неврологический дефицит (нарушение чувствительности или парезы), тазовые нарушения, анестезия в аногенитальной области, онкологическое заболевание в анамнезе (особенно при наличии метастазов) [9].

Во всех клинических руководствах не рекомендовано проведение нейровизуализации в остром периоде заболевания при отсутствии «красных флажков» тревоги [3, 7]. К сожалению, практика показывает, что приверженность этой рекомендации остается низкой. Так в США за 10-летний период количество проведенных компьютерных (КТ) и магнитно-резонансных томографий (МРТ) возросло более чем в 3 раза [10], при этом до 2/3 всех проведенных исследований были необоснованными [11].

Наибольшие вопросы вызывает использование термина «неспецифические боли», который неясно трактуется как врачами, так и пациентами, как бы исключая анатомический субстрат боли [12]. Именно поэтому правильнее, на наш взгляд, использовать термин «скелетно-мышечные боли». M.Hancock, B.Koes и соавт. (2011 г.) обращают внимание, что в настоящее время имеется тенденция к недооценке анатомических факторов боли и переоценке пси-



хосоциальных, что может быть связано с трудностью диагностики [13]. Использование диагностической триады для установления биологической составляющей болей в спине является вполне достаточным для врача общей практики. Однако в условиях работы специализированного отделения боли у пациентов с затянувшимся и рецидивирующим болевым синдромом (БС) определение основного источника боли становится принципиальной задачей для выбора последующей тактики лечения с использованием блокад, мануальной терапии, а при необходимости – нейрохирургического вмешательства. Во многих национальных рекомендациях показано физикальное обследование поясничной области, но «золотой стандарт» клинического обследования в настоящее время отсутствует. Клинические тесты обладают невысокой специфичностью и воспроизводимостью [8]. Изменения, обнаруженные при проведении нейровизуализации, не позволяют говорить об основном источнике боли. В ряде работ подчеркивается, что группа пациентов с неспецифическими болями в спине весьма неоднородна и больные нуждаются в дифференцированном лечении [14, 15].

Позвоночник представляет собой сложную структуру, которую анатомически можно разделить на две части. Передняя состоит из цилиндрических тел позвонков, соединенных друг с другом межпозвоночными дисками и удерживающими их связками, задняя часть представляет собой дужки позвонков, которые сочленены со смежными позвонками дугоотростчатых суставами (ДС), или так называемыми фасеточными суставами (см. рисунок). Стабильность позвоночного столба поддерживается системой связок и мышц (коротких и длинных). Два смежных позвонка с комплексом суставов, связок и мышц называют позвоночным двигательным сегментом.

Согласно постулатам, предложенным Bogduk (1991, 1997 гг.), источником («генератором») болей в спине могут быть структуры:

- Имеющие иннервацию.
- Раздражение которых может вызывать боль, аналогичную наблюдаемой в клинической практике, а в идеале – воспроизводимую на здоровых добровольцах.
- Которые поражаются при заболеваниях или травмах, типично проявляющихся болями в спине.
- Которые подтверждаются при использовании диагностических тестов, доказавших свою надежность и валидность.

Таким образом, источниками скелетно-мышечных болей могут являться:

- 1) межпозвоночный диск – нервные окончания обнаружены в наружной 1/3 кольца;
- 2) капсулы суставов (дугоотростчатых, крестцово-подвздошных сочленений);

- 3) связки и фасции;
- 4) позвонки – ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах;
- 5) твердая мозговая оболочка, спинномозговые узлы, периневральная соединительная ткань;
- 6) мышцы.

По данным R.Deyo (2001 г.), самой частой причиной болей в спине (70%) является микротравматизация мышц, однако убедительных аргументов, подтверждающих эти предположения, не приводится, так как отсутствуют четкие критерии мышечного характера болей [16]. По данным других авторов, основанных на использовании малоинвазивных диагностических процедур, в 25–42% случаев боли носили дискогенный характер, в 18–45% подтвержден фасеточный характер болей и в 10–18% источником боли являлось крестцово-подвздошное сочленение, при этом роль мышечного фактора вообще не упоминается [9, 12, 17].

В работах M.DePalma и соавт. (2011, 2012 гг.) были обследованы 358 пациентов с хроническими неспецифическими болями, сформулированы клинические критерии для определения основного источника боли. В соответствии с выработанным алгоритмом для подтверждения диагноза у 156 больных были проведены малоинвазивные диагностические процедуры: провокационная дискография (для дискогенных болей), двойная диагностическая блокада ДС, блокада крестцово-подвздошных сочленений, блокада межостистых связок и остистых отростков. В 42% случаев боли имели дискогенный характер, в 31% – подтвержден фасеточный характер болей и в 18% – источником боли являлось крестцово-подвздошное сочленение. Была установлена достоверная связь основного источника боли с параметрами пола, возраста и индекса массы тела. Дискогенные боли чаще отмечались в более молодом возрасте и у мужчин. В старших возрастных группах преобладали фасеточные боли и боли вследствие патологии крестцово-подвздошного сочленения. Фасеточный синдром (ФС) преобладал у женщин с повышенным индексом массы тела, в то время как синдром крестцово-подвздошного сочленения чаще отмечался у пациенток с пониженным индексом [17, 18].

Ориентировочно определить основной источник боли можно при нейроортопедическом обследовании. Оцениваются интенсивность, локализация и распространение боли (центральная, параспинальная, отдающая в ягодицу, бедро, голень, стопу), влияние на боль движения и позы (ходьба, сидение, вставание, сгибание в разных плоскостях, кашель), изменение конфигурации поясничного отдела в статике (гиперлордоз, кифоз, сколиоз) и динамике (сгибание, разгибание, латерофлексия), провокация боли при перкуссии и глубокой пальпации, пробы на болезненность и дисфункцию тазобедренного сустава и крестцово-подвздошного сочленения для исключения патологии этих структур как возможных источников боли [19]. В систематическом обзоре M.Napcosk и соавт. (2007 г.) подчеркивается, что тесты на дискогенный характер боли и синдром крестцово-подвздошного сочленения имеют большую достоверность, чем тесты на ДС, и обнаружение их является критерием исключения для ФС [20].

В 1911 г. Goldthwait первым описал ДС как возможный источник боли в поясничном отделе позвоночника. С момента, когда Ghormley ввел термин ФС в 1933 г., было проведено множество исследований, посвященных связи ДС и боли в поясничном отделе позвоночника. Badgley допускал, что капсула фасеточного сустава играет важную роль в развитии вертеброгенных болей. При введении гипертонического солевого раствора в капсулу межпозвоночного сустава воспроизводилась типичная боль [21, 22]. Используя артрографию, V.Mooney и J.Robertson описали болевой паттерн с возможностью иррадиации в ногу, возникающий при раздражении суставов [23]. Не все клини-

цисты признают ведущую роль патологии суставов позвоночника в развитии болевых проявлений [24]. Другие исследователи говорят о том, что фасеточные суставы могут быть несомненным источником боли, но существование ФС как клинически и нозологически очерченной формы спорно [25]. Тем не менее инъекции анестетиков в ДС и последующее достоверное уменьшение болевых проявлений доказывают патофизиологическую значимость дегенерации суставов позвоночника в этиологии поясничной боли. В основе мануальной терапии лежит понятие о функциональном блоке (подвывихе, сублюкации) суставов (преимущественно фасеточных), который может приводить к вторичному мышечному спазму. В 2005 г. понятие функционального блока (подвывиха) было определено Всемирной организацией здравоохранения как «повреждение или дисфункция в суставе или подвижном сегменте, в котором изменяются соосность, целостность движения и/или физиологические функции, хотя контакт между суставными поверхностями остается неизменным».

Фасеточные суставы, или ДС (art. zygapophysiales), образуются верхним и нижним суставными отростками, имеют типичное строение и состоят из суставного хряща, синовиальной оболочки, синовиальной жидкости и капсулы. Основная функция ДС – поддержка и стабилизация позвоночника при всех возможных в нем видах движений. Фасеточный сустав подвергается значительным нагрузкам. В норме 75–97% сжимающей нагрузки, приходящейся на поясничный отдел позвоночника, ложится на переднюю опорную площадку и лишь 3–25% приходится на задний опорный элемент [26]. Уменьшение высоты диска вследствие дегенеративно-дистрофических изменений приводит к увеличению нагрузки на фасеточные суставы на том же уровне с 3–25% до 47–70% и прогрессированию в них патологических изменений. Довольно часто патологический процесс происходит асимметрично, что проявляется неравномерностью нагрузок на фасеточные суставы. Сочетание изменений в диске и фасеточных суставах приводит к резкому ограничению движений в соответствующем двигательном сегменте позвоночника и стойкому БС [26, 27]. При разгибании нагрузка на межпозвоночные суставы значительно возрастает и в норме. Наибольшей перегрузке подвержены позвоночно-двигательные сегменты на уровне L4–L5, L5–S1. Фасеточные суставы являются единственными синовиальными суставами позвоночника, в них развиваются патологические изменения, аналогичные происходящим в других периферических суставах. Все структуры сустава, включая хрящ, субхондральные отделы кости, капсулу, синовиальную оболочку и менискоиды, богато иннервированы и содержат как проприорецепторы, так и ноцицепторы. Поясничный ДС иннервируется медиальными веточками первичной дорзальной ветви (г. dorsalis primary) как минимум с двух уровней [28]. Снаружи сустав покрыт плотной капсулой, состоящей из перекрещенных плотных коллагеновых волокон, пучков эластина с вкраплениями фибробластов. Суставная капсула обеспечивает механическую защиту. Невральная афферентация от фасеточных суставов играет важную роль в проприоцепции и формировании болевого ощущения, а также может модулировать защитный сенсомоторный рефлекс (вызывая мышечный спазм). Стойкие болевые ощущения возникают при растяжении капсулы сустава на 20–47% [29].

Нередко патология фасеточных суставов возникает и в отсутствие изменений межпозвоночного диска [30]. Остеоартрит (остеоартроз) представляет собой клинический исход патологического процесса в синовиальных суставах, который приводит к их структурной и функциональной недостаточности. Этот процесс характеризуется повреждением суставного хряща, перестройкой субхондральных отделов кости, синовиальной воспалительной реакцией и разрастанием костной и хрящевой ткани [31, 32].

A.Goode и соавт. (2013 г.) выявили наличие статистически значимой корреляции между радиологическими изменениями в коленных, плечевых суставах и ДС позвоночника, в то же время не найдено корреляции изменений периферических суставов и степени дегенерации межпозвоночного диска. Межпозвоночный диск не является синовиальным суставом, в нем преобладают дегенеративные процессы, отличающиеся от поражения периферических синовиальных суставов [33].

На лабораторных моделях было обнаружено, что электрическая стимуляция капсулы фасеточного сустава вызывает мышечный спазм в паравертебральных мышцах, который может быть устранен лидокаиновой блокадой фасеточного сустава или самой мышцы, но не блокадой медиальных ветвей заднего корешка или спинальной блокадой, что оспаривает рефлекторный механизм мышечного спазма [34].

Таким образом, в развитии патологии фасеточных суставов придают значение нескольким факторам: микро- и макротравматизации, усилению нагрузки на суставы при дегенерации диска, воспалительному поражению в виде артрита, сходному с поражением других периферических синовиальных суставов. Возможные механизмы возникновения боли включают растяжение капсулы сустава, ущемление складок синовиальной оболочки (менисков) между суставными поверхностями, воспаление внутри сустава [26, 27, 35]. Существенную роль играет включение паравертебральных мышц с развитием миофасциального синдрома (МС).

Клинически ФС характеризуется болью паравертебральной локализации, одно- или двусторонней, которая может иррадиировать в ногу, чаще до уровня колена. Боль усиливается при значительном разгибании и уменьшается при сгибании, часто возникает после эпизодов длительной неподвижности и уменьшается при движении. Возможна утренняя тугоподвижность [19, 20, 36, 37]. Предложена формализованная шкала для оценки возможности участия ДС в развитии боли. Оцениваются боль в спине, иррадиирующая в ягодицу или бедро (+30 баллов), локальная болезненность в проекции фасеточных суставов (+20 баллов), воспроизводимость боли при экстензии с ротацией (+30 баллов), значимые нейровизуализационные изменения в области фасеточных суставов (+20 баллов), боль, иррадиирующая ниже колена (-10 баллов). Было показано, что у всех пациентов, набравших 60 баллов и более, отмечался выраженный положительный эффект при последующих блокадах фасеточных суставов. По мнению ряда авторов, подобная диагностическая концепция может быть полезна для диагностики и лечения ФС. Для ФС не характерны симптомы натяжения и выпадения (двигательные, чувствительные) расстройства, изменение рефлексов, тазовые нарушения. Переразгибание позвоночника или сочетание разгибания с ротацией обычно приводит к провокации боли, исходящей из фасеточных суставов. Имеют значение клиническое исследование подвижности в поясничном отделе и усиление боли при глубокой пальпации в проекции фасеточных суставов. Пальпация фасеточных суставов является одним из наиболее информативных тестов. Рекомендуются проводить ее в положении сидя (с наличием осевой нагрузки на позвоночник) и лежа на животе (в условиях отсутствия осевой нагрузки), что позволяет исключить влияние мышечного тонуса на проведение этого теста. Тест Кемпа (сочетание экстензии, ротации и бокового сгибания, приводящее к повышенной нагрузке на фасеточные суставы) может быть полезен как дополнительный метод диагностики, в то же время тест не обладает достаточной специфичностью [38].

Рентгенологически сустав лучше визуализируется в косяй проекции, данное обследование наиболее показано

при подозрении на травматические переломы. КТ-изменения в ДС оценивают в соответствии с критериями, предложенными M.Pathria и соавт. (1987 г.) и сходными критериями КТ, МРТ, предложенными D.Weishaupt и соавт. (1999 г.). Выделяют 4 степени поражения [39, 40]:

- Степень 0, норма: однородный хрящ и нормальная (2–4 мм) ширина суставной щели.
- Степень 1: легкие дегенеративные изменения – сужение суставной щели (менее 2 мм), и/или небольшие остеофиты, и/или незначительная гипертрофия суставного отростка.
- Степень 2: умеренные дегенеративные изменения – сужение суставной щели (менее 1 мм), и/или умеренные остеофиты, и/или субхондральные эрозии.
- Степень 3: тяжелые дегенеративные изменения – сильное сужение суставной щели, крупные остеофиты и субхондральные эрозии/кисты.

А.Маатауи и соавт. (2014 г.) была изучена корреляция между выраженностью морфологических изменений в ДС по данным МРТ и функциональным состоянием пациентов, которое оценивалось по индексу нетрудоспособности Освестри. Был обследован 591 пациент (средний возраст 47,3 года). В общей сложности было оценено 2364 фасеточных сустава. Авторы пришли к выводу о невозможности установления диагноза только на основании данных нейровизуализации, которые должны быть правильно интерпретированы с учетом клинической симптоматики [41]. По данным Т.Майнка (2013 г.), сочетание провокационных пальпаторных тестов (перкуссии, пружинистого давления и ротационного сегментарного теста) и магнитно-резонансных изменений в виде выпота в ДС может быть информативно в диагностике ФС [42].

По мнению большинства исследователей, наибольшую диагностическую ценность (уровень доказательности: 1) имеет блокада медиальных ветвей, выполненная под рентгенологическим контролем [43, 44]. Перед выполнением блокады оценивают базовый уровень боли, пораженный сустав визуализируют рентгенологически, маркируют кожу в проекции сустава, после местной анестезии в места инъекции вводят иглу под рентгенологическим контролем в направлении соединения верхнего суставного отростка и поперечного отростка, проводят аспирационную пробу для исключения попадания в сосуд, затем вводят 0,2 мл 2% раствора лидокаина. Через 20 мин оценивают уровень боли пациента. Ответ на блокаду коррелирует с результатами последующего лечения. Ложноположительный ответ встречается в среднем в 17–47% случаев, при сомнительном результате возможно проведение пробы с плацебо. Другой вариант – последующая блокада с бупивакайном. Результаты блокады считаются положительными при уменьшении боли на 80% и увеличении объема движения в позвоночнике (при сгибании, разгибании, латерофлексии, ротации).

Поражение фасеточных суставов часто сопровождается развитием вторичного миофасциального БС (МФБС), генез которого до конца не изучен. Для МФБС характерны мышечный спазм в пара- и экстравертебральных мышцах, наличие болезненных мышечных уплотнений, активные триггерные точки с формированием зоны отраженных болей. Для каждой мышцы существует самостоятельный МС с определенной картиной отражения боли. При отсутствии поддерживающих факторов триггерные точки могут исчезнуть самопроизвольно, если предоставить мышце покой от нескольких дней до 2 нед. Неблагоприятная погода, стресс и другие негативные воздействия могут провоцировать миофасциальную боль. Эпизоды заболевания длятся иногда до 12 мес [45, 46].

В настоящее время для оценки информативности тестов в диагностике заболевания применяется коэффициент правдоподобия – КП (Likelihood ratios). Положительный

КП, равный +1, имеет недостаточную диагностическую ценность. Более высокие значения увеличивают диагностическую ценность. Так КП от +2 до +5 считается небольшим, но иногда важным; КП в диапазоне от +5 до +10 считается средним, но обычно достоверным; значение более 10 – абсолютно достоверным признаком заболевания. Для ФС КП составляет +9,7, что говорит о высокой информативности клинических тестов в диагностике этого состояния [19]. В то же время для МФБС КП не определен, и адекватные тесты для диагностики отсутствуют [47]. Тем не менее большинство исследователей и практических врачей признают роль мышечного спазма в развитии и поддержании БС в пояснице с формированием классического порочного круга «боль–мышечный спазм–боль» [48].

Лечение

В настоящее время большинство методов лечения сосредоточено на уменьшении симптомов и функциональных нарушений, обусловленных поясничными болями, без учета механизмов, лежащих в основе анатомических и функциональных изменений в виде дегенерации позвоночника и их связи с клиническими проявлениями. Наше понимание терапии боли в поясничном отделе позвоночника часто сводится к тому, что некоторые методы терапии лучше, чем отсутствие каких-либо воздействий [49, 50].

Согласно рекомендациям Британского общества боли (British Pain Society – BPS guidelines) важнейшей задачей лечения и главным критерием его эффективности является сохранение трудоспособности [51]. Лечение ФС и сопутствующего МС начинают в соответствии с общими принципами ведения неспецифических болей в спине, разработанными в международных клинических руководствах.

В большинстве клинических руководств по лечению острой БНС рекомендованы разъяснение пациенту доброкачественной природы заболевания и благоприятного прогноза, сохранение повседневной активности, краткое обучение по проблеме БНС, не рекомендован длительный постельный режим. В одном клиническом руководстве рекомендован массаж, ни в одном руководстве не рекомендованы упражнения для спины, корсет для поясницы, акупунктура, методы биологической обратной связи, чрескожная электронейростимуляция, вытяжение или ультразвук. Подчеркивается, что следует избегать необоснованного проведения нейровизуализации или других параклинических исследований. Важно оценить выраженность боли и неврологического дефицита на начальном этапе лечения, потенциальный успех и возможные риски. Врач должен выбирать препараты с доказанным эффектом с учетом возможного побочного действия. В 5 клинических руководствах при недостаточной эффективности лечения рекомендована мануальная терапия, в 4 – краткий курс опиоидных анальгетиков. Уже на начальном этапе лечения рекомендован учет «желтых флажков тревоги» для определения прогноза продолжительности нетрудоспособности и хронизации заболевания и выработки тактики лечения [3].

Лечение хронической БНС обсуждается в 6 клинических руководствах и имеет ряд особенностей. Рекомендованы краткое обучение по проблеме БНС (n=5), сохранение повседневной активности (n=4), школы для пациентов (n=4), упражнения для спины (n=5), мануальная терапия (n=5). Ни в одном руководстве не рекомендованы постельный режим, биологическая обратная связь, бандаж для поясницы, тепло/холод, вытяжение или ультразвук. К рекомендованным вмешательствам вторичного уровня медицинской помощи относятся: мультидисциплинарная реабилитация (n=6), адыювантные анальгетики (n=5), когнитивно-поведенческая терапия (n=5), сильные опиоидные анальгетики (n=4), хирургическая фиксация (n=3). Только в 1 клиническом руководстве рекомендованы блокады фасеточных су-

ставов, трансфораминальное эпидуральное введение стероидов, блокады мягких тканей, стимуляция спинного мозга. Ни в одном руководстве не рекомендованы декомпрессионные операции или внутривидикулярная электротермическая терапия/нуклеопластика [3].

В настоящее время препаратами выбора считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По результатам Кохрановского обзора, включавшего 65 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и 11 237 пациентов в целом, назначение НПВП – достоверно эффективная терапия в уменьшении острой неспецифической БНС, при этом препараты из группы НПВП не отличаются между собой по эффективности [52]. НПВП действенны в лечении боли и у пациентов с хронической неспецифической БНС, но из-за возможных побочных эффектов (со стороны желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы) рекомендуется принимать их при обострении боли и в течение короткого периода времени (до 3 мес; уровень доказательности: А) [51, 53].

При недостаточной эффективности НПВП рекомендовано добавление миорелаксантов. В системном Кохрановском обзоре (2003 г.) показана эффективность миорелаксантов при острой неспецифической боли в спине [54]. Миорелаксанты уменьшают боль, снижают рефлекторное мышечное напряжение, улучшают двигательные функции и облегчают физическую активность. Лечение миорелаксантами начинают с обычной терапевтической дозы и продолжают в течение сохранения БС. При острой БНС добавление к стандартной терапии (анальгетики или НПВП) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению функционального состояния пациента. Для терапии болей в спине применяются бензодиазепины (диазепам и др.), баклофен, толперизон (Мидокалм), тиазинидин (Сирдалуд) и другие лекарственные средства [53, 55]. При этом нет доказательств преимущества одного миорелаксанта над другими в отношении уменьшения боли при ее неспецифическом характере. Учет возможных показаний и рисков всегда проводится индивидуально.

Баклофен оказывает миорелаксирующее действие преимущественно на спинальном уровне. Препарат близок по структуре к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК); он связывается с пресинаптическими ГАМК-рецепторами, приводя к уменьшению выделения эксцитаторных аминокислот (глутамата, аспартата) и подавлению моно- и полисинаптической активности на спинальном уровне, что и вызывает снижение мышечного тонуса; баклофен также оказывает умеренное центральное анальгезирующее действие. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови достигается через 2–3 ч после приема. Начальная доза составляет 15 мг/сут (в три приема), затем дозу увеличивают на 5 мг каждый день до получения желаемого эффекта, препарат принимают во время еды. Обычные дозы для лечения болезненного мышечного спазма – 20–30 мг. Максимальная доза баклофена для взрослых составляет 60–75 мг/сут. Дополнительные эффекты баклофена, включающие антиноцицептивный и анксиолитический, могут способствовать усилению его антиспастического эффекта. Побочные эффекты чаще проявляются сонливостью, головокружением. Иногда возникают тошнота, запор, диарея, артериальная гипотония; требуется осторожность при лечении больных пожилого возраста [56].

Результаты исследований

В двойном слепом рандомизированном исследовании были изучены эффективность и безопасность применения баклофена (в дозах 30–80 мг) в течение 14 дней по сравнению с плацебо в двух группах пациентов с острыми

болями в спине (по 100 больных в каждой). Препарат показал высокую эффективность в подавлении боли, причем наиболее результативным было использование препарата при сильных болях. Побочные эффекты достоверно чаще развивались в группе пациентов, принимающих баклофен, но они не носили выраженный характер и нивелировались при снижении дозы без влияния на обезболивающий эффект. Сделан вывод о высокой действенности, безопасности и хорошей переносимости баклофена при острых поясничных болях [57].

В ходе проведенного многоцентрового постмаркетингового исследования BRAVO (Baclosan Russian Analysis View) изучались клиническая эффективность и переносимость баклофена в терапии дорсопатии. Был пролечен 4201 пациент с болями в спине. Оценивались жалобы, субъективные ощущения больного и объективная оценка врачом динамики БС, нарушений сна и двигательная активность. Эффективность лечения оценивалась пациентом по 4-балльной шкале – ухудшение, без динамики, незначительное улучшение и заметное улучшение. Терапия рассматривалась с точки зрения наличия и выраженности побочных эффектов, а также отмены препарата из-за непереносимости терапии. Хронический БС был отмечен у 38,5% пациентов, острый – у 61,5%. Средняя длительность терапии составила 16,2 дня. Средняя доза Баклосана – 24,5 мг/сут. На фоне терапии Баклосаном интенсивность БС в покое уменьшилась от 4,6 балла по визуальной аналоговой шкале до 0,6 балла. Боль при движении снизилась от 6,3 до 1,2 балла. Динамика болей ночью составила от 4 до 0,5 балла. Авторами отмечено, что важным является быстрое и эффективное купирование БС в ночное время. Так, ночные боли оказывали наибольшее негативное влияние на качество жизни, увеличивая возможность присоединения депрессии и хронизации боли. К концу лечения более 78% больных отметили заметное улучшение в самочувствии. Пациенты отметили увеличение ежедневной двигательной активности. Отмечено уменьшение клинических симптомов, определяемых при неврологическом и нейроортопедическом обследовании (анталгический сколиоз, мышечно-тонический рефлекторный БС, симптомы натяжения и увеличение амплитуды движений в позвоночнике). Наличие побочных эффектов отмечалось пациентами как незначимое для продолжения лечения, только в 29 случаях Баклосан® был отменен из-за плохой переносимости, что составило менее 0,01% от всего числа исследуемых [58].

Имеются единичные работы, в которых показана эффективность длительного интратекального применения баклофена при хронических болях в спине [59].

В Европейских рекомендациях (2006 г.) антидепрессанты показаны для терапии хронических неспецифических болей в спине, при этом указывается, что антидепрессанты с норадренергическим и двойным норадренергическим и серотонинергическим действиями эффективны в облегчении боли по сравнению с плацебо (уровень доказательности: А), но неэффективны в улучшении повседневной активности, функционального статуса и трудоспособности (уровень доказательности: В) [60]. Однако в последующих обзорах отмечено, что нет достаточного количества данных, доказывающих их эффективность в уменьшении боли, улучшении настроения и функционального статуса [61]. Это не относится к пациентам с сочетанной большой депрессией, где терапия антидепрессантами может давать клинический эффект [60, 62].

В руководстве BPS guidelines рекомендовано использование опросника STarT Back tool уже в первые 2 нед от начала боли. В соответствии с полученными при опросе данными выделяются три степени риска – низкую, среднюю и высокую. Это позволяет практическим врачам выбрать тактику терапии. При низком уровне риска возможно стандартное лечение врачом общей практики, при среднем – консуль-

тация специалиста по физиотерапии и в специализированном противоболевом центре, при высокой степени – дополнительное подключение биопсихологических методов. Тактика дифференцированного подхода к лечению показала свою высокую медицинскую и экономическую эффективность. Опросник STarT Back tool все шире внедряется в клиническую и научно-исследовательскую практику других стран [51, 63].

Пациентам, не ответившим на начальную терапию, рекомендовано добавление нелекарственных методов лечения с доказанным эффектом. Для острых болей – мануальную терапию, для подострой и хронической – интенсивную мультидисциплинарную реабилитацию, гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию, иглоукалывание, массаж, занятия йогой [3–8, 60].

Развитие мультидисциплинарных программ реабилитации во многом обусловлено широким признанием идеи биопсихосоциальной модели. В Кохрановском обзоре (2014 г.) отмечено, что использование мультидисциплинарных программ реабилитации имеет положительное влияние на уменьшение боли, степени инвалидности и улучшение трудоспособности по сравнению со стандартным лечением и физиотерапией. Интенсивность программ реабилитации существенно не влияла на исход. Мультидисциплинарные программы наиболее показаны пациентам с выраженной психосоциальной дезадаптацией [64].

В систематическом обзоре M. van Middelkoop и соавт. (2011 г.) показано, что мультидисциплинарное лечение эффективнее в уменьшении боли и степени нетрудоспособности по сравнению с отсутствием лечения в краткосрочном периоде (уровень доказательности: С). По данным рандомизированных контролируемых исследований, лечебная гимнастика эффективнее по сравнению с обычным лечением, когнитивно-поведенческая терапия эффективнее по сравнению с отсутствием терапии (уровень доказательности: С), мультидисциплинарный подход результативнее по сравнению с отсутствием терапии в уменьшении боли в краткосрочном периоде при лечении хронической БНС (уровень доказательности: В). Учитывая гетерогенность популяций, вмешательств и групп сравнения, авторы пришли к заключению о недостаточном количестве данных для формулирования четких выводов о клинической эффективности школ по боли в спине, применения лазера, обучения пациентов, массажа, вытяжения, поверхностного применения тепла или холода, ношения поясов для поясницы [65].

Имеется конфликт интересов в использовании интервенционных методов лечения неспецифической боли в спине. Так, в рекомендациях Американского общества боли (American Pain society – APS) и европейских рекомендациях – COST B13Guide) не показано применение блокад и малоинвазивных нейрохирургических вмешательств, включая разные варианты радиочастотной денервации [7, 8, 66]. В то время как Американское общество интервенционных методов лечения боли (American Society of Interventional Pain Physicians) опубликовало несколько систематических обзоров с метаанализом и клинические рекомендации с доказательством эффективности и безопасности этих методов терапии [67].

В обзоре H. Chambers (2013 г.) показана эффективность блокад фасеточных суставов, массажа и упражнений лежа, действенность мануальной терапии неизвестна [68]. Наиболее эффективными методами лечения ФС считаются: внутрисуставные блокады, периартикулярные блокады нервов и хирургическая деструкция нервов. Интервенционные методы лечения могут обсуждаться у пациентов с ФС без признаков радикулопатии, у них боли и нарушение нормальной жизнедеятельности сохраняются свыше 3 мес и не поддаются терапии стандартными медикаментозны-

ми и физиотерапевтическими методами [67, 69]. В систематическом обзоре F.Falco и соавт. (2012 г.) было отобрано 11 рандомизированных и 14 обзорных исследований из 122, на основании анализа этих данных сделан вывод о высокой доказательности эффективности стандартной высокочастотной денервации и блокад нервов фасеточных суставов в долгосрочном и краткосрочном периодах в отношении уменьшения боли и функционального восстановления; доказательства эффективности интраартикулярного введения глюкокортикоидов и пульсовой радиочастотной термокоагуляции нервов ограничены [70]. Эффективность кортикостероидов в лечении ФС была показана в рандомизированном контролируемом исследовании, при этом интраартикулярное введение было эффективнее системного применения [71]. Проведение блокад под контролем ультразвука оказалось столь же эффективным как при использовании рентгенологического контроля и значительно более безопасным в отношении радиационной нагрузки [67, 72]. В Кохрановском обзоре (2010 г.) показана эффективность блокад с глюкокортикоидами и радиочастотной деструкции фасеточных суставов с низким уровнем доказательности [73].

В то же время имеются данные о неэффективности блокад в лечении ФС. Так, R.Chou и соавт. в интернет-обзоре (2015 г.), анализируя 13 исследований, не отметили отличий между плацебо и разными вариантами блокад ДС [74].

Таким образом, пациенты с неспецифическими болями в спине представляют собой гетерогенную группу. Очевидно, что помощь таким больным должна быть дифференцирована с учетом ведущего механизма возникновения БС. Оптимальной является схема, используемая во многих странах с высоким уровнем организации медицинской помощи, включающая три уровня. Первый уровень – врачи общей практики, к которым обращаются пациенты с острыми болями. Врачи общей практики проводят обследование, включающие учет факторов хронизации (например, с использованием опросника STarT Back tool), лечение препаратами 1-й линии и при необходимости направляют пациентов к физиотерапевту (специалисту по лечебной гимнастике, кинезиотерапевту), мануальному терапевту и другим специалистам. Второй уровень предназначен для пациентов, которые страдают преимущественно хронической БНС и не смогли достигнуть положительного результата при лечении у врача общей практики. Этот уровень осуществляется в специализированных противоболевых центрах или отделениях больниц, специализирующихся на данной терапии. Лечение осуществляется на основе мультидисциплинарного подхода, включающего лечебную гимнастику, образовательную программу для пациентов с болью в спине, когнитивно-поведенческую терапию и эффективное обезболивание, лечение сопутствующих заболеваний, среди которых часто встречаются депрессивные и тревожные расстройства. Третий уровень включает специализированную помощь в нейрохирургическом или ортопедическом стационаре, куда пациенты могут быть направлены как врачами общей практики, так и из специализированного болевого центра.

Литература/References

- Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. The course of low back pain from adolescence to adulthood: eight-year follow-up of 9600 twins. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31 (4): 468–72.
- Kosloff T, Elton D, Shulman St. Conservative Spine Care: Opportunities to Improve the Quality and Value of Care *Popul Health Manag* 2013; 16 (6): 390–6.
- Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010; 10 (6): 514–29.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Podchufarova E.V., Iakhno N.N. Bol' v spine. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
- Van Tulder M, Becker A, Trudy B et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S169–S191.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справ. поликлин. врача. 2013; 1: 48–51. / Parfenov VA, Gerasimova O.N. Lechenie nespetsificheskikh bolei v spine v ambulatornoi praktike. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 1: 48–51. [in Russian]
- Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147 (7): 478–91.
- Koes B, Van Tulder M, Chung-Wei CL. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19: 2075–94.
- Henschke N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patient presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (10): 3072–80. Doi: 10.1002/art.24853.
- Carey TS, Freburger JK, Holmes GM et al. A long way to go: Practice patterns and evidence in chronic low back pain care. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 718–24.
- Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: Time to back off? *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 62–8.
- Manchikanti L, Standiford Helm, Vijay Singh et al. Algorithmic Approach for Clinical Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician* 2009; 12: E225–E264.
- Hancock MJ, Maher CG, Laslett M et al. Discussion paper: what happened to the 'bio' in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J* 2011; 20 (12): 2105–10.
- Brennan GP, Fritz JM, Hunter SJ et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute "nonspecific" low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31 (6): 623–31.
- Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation* 2014; 17 (Suppl. 2): 11–7.
- Deyo RA, Weinstein JN. Low Back Pain. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 363–70.
- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med* 2011; 12 (2): 224–33.
- Laplanche BL, Ketchum JM, Saullo TR, DePalma MJ. Multivariable analysis of the relationship between pain referral patterns and the source of chronic low back pain. *Pain Physician* 2012; 15 (2): 171–8.
- Laslett M, McDonald B, Aprill CN et al. Clinical predictors of screening lumbar zygapophyseal joint blocks: Development of clinical prediction rules. *Spine J* 2006; 6: 370–9.
- Hancock MJ, Maher CG, Latimer J et al. Systematic review of tests to identify the disc, SIJ or facet joint as the source of low back pain. *Eur Spine J* 2007; 16 (10): 1539–50.
- Hirsch C, Ingelmark BE, Miller M. The anatomical basis for low back pain. *Acta Orthop Scand* 1963; 33: 1.
- Lewin T, Moffets S, Vndik A. The morphology of the lumbar synovial intervertebral joints. *Acta Morphologica Netherlands Scand* 1962 (4): 299.
- Mooney V, Robertson J. The facet syndrome. *Clin Orthop* 1976; 115: 149.
- Jackson RP. The facet syndrome: Myth or reality? *Clin Orthop* 1992; 121: 110–21.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R et al. Clinical features of patients with pain stemming from the lumbar zygapophysial joints. Is the lumbar facet syndrome a clinical entity? *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19 (10): 1132–7.
- Yang KH, King AI. Mechanism of Facet Load Transmission as a Hypothesis for Low-Back Pain. *Spine* 1986; 9 (6): 557–65.
- Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol* 2011; 40 (1): 13–23.
- Jaumard NV, Welch WC, Winkelstein A. Spinal Facet Joint Biomechanics and Mechanotransduction in Normal, Injury and Degenerative Conditions. *J Biomech Eng* 2011; 133 (7).
- Lee KE, Davis MB, Mejilla RM, Winkelstein BA. In vivo cervical facet capsule distraction: mechanical implications for whiplash and neck pain. *Stapp Car Crash J* 2004; 48: 373–95.
- Videman T, Battie MC, Gill K et al. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine* 1995; 20 (8): 928–35.
- Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 216–22.
- Suri P, Dharamsi AS, Gaviola G, Isaac Z. Are facet joint bone marrow lesions and other facet joint features associated with low back pain? A pilot study. *PM R* 2013; 5: 194–200.
- Goode A, Carey T, Jordan J. Low Back Pain and Lumbar Spine Osteoarthritis: How Are They Related? *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15 (2): 305.

34. Kang YM, Choi WS, Pickar JG. Electrophysiologic evidence for an intersegmental reflex pathway between lumbar paraspinal tissues. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27 (3): E56–63.
35. Bykowski JL, Wong WH. Role of facet joints in spine pain and image-guided treatment: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33 (8): 1419–26.
36. Rubinstein SM, Van Tulder M. A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 471–82.
37. Misaggi B, Gallazzi M, Colombo M, Ferraro M. Articular facets syndrome: diagnostic grading and treatment options. *Eur Spine J* 2009; 18 (Suppl. 1): 49–51.
38. Morris CE. Low back pain syndromes. *Integrated clinical Management*. New York: McGraw-Hill, 2006; p. 229–33.
39. Pathria M, Sartoris DJ, Resnick D. Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiology* 1987; 164: 227–30.
40. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N et al. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 215–9.
41. Maataoui A, Vogl TJ, Middendorp M et al. Association between facet joint osteoarthritis and the Oswestry Disability Index. *World J Radiol* 2014; 6 (11): 881–5.
42. Mainka T, Lemburg SP, Heyer CM et al. Association between clinical signs assessed by manual segmental examination and findings of the lumbar facet joints on magnetic resonance scans in subjects with and without current low back pain: a prospective, single-blind study. *Pain* 2013; 154 (9): 1886–95.
43. Saal JS. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27 (22): 2538–45.
44. Cohen SP, Huang JH, Brummett C. Facet joint pain – advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9 (2): 101–16.
45. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Med Clin North Am* 2007; 91 (2): 229–39.
46. Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2002; 65 (4): 653–60.
47. Vining R, Potocki, Seidman A. Paige Morgenthal An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc* 2013; 57 (3): 189–204.
48. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med* 2011; 12 (Suppl. 4): S119–27.
49. Bigos SJ, Holland J, Holland C et al. High-quality controlled trials on preventing episodes of back problems: systematic literature review in working-age adults. *Spine J* 2009; 9 (2): 147–68.
50. Buchbinder R, Pransky G, Hayden J. Recent advances in the evaluation and management of nonspecific low back pain and related disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24 (2): 147–53.
51. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski AP. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *J Anaesth* 2013; 111 (1): 112–20.
52. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000396.
53. White AP, Arnold PM, Norvell DC et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36 (21 Suppl.): S131–43.
54. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2.
55. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010; 70 (4): 387–402.
56. Парфенов В. А., Батышева Т.Т. Боли в спине: болезненный мышечный спазм и его лечение миорелаксантами. *Лечащий врач*. 2013; 4: 16–8. / Parfenov V. A., Batsheva T.T. Boli v spine: bolezennyyi myshechnyyi spazm i ego lechenie miorelaksantami. *Lechashchii vrach*. 2013; 4: 16–8. [in Russian]
57. Dapas F, Hartman SF, Martinez L et al. Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. *Spine (Phila Pa 1976)* 1985; 10 (4): 345–9.
58. Корешкина М.И. Баклосан (баклофен) в лечении болей в спине: результаты многоцентрового исследования BRAVO. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 8: 68–9. / Koreshkina M.I. Baklosan (baklofen) v lechenii bolei v spine: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia BRAVO. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 8: 68–9. [in Russian]
59. Raphael JH, Southall JL, Gnanadurai TV et al. Long-term experience with implanted intrathecal drug administration systems for failed back syndrome and chronic mechanical low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3: 17.
60. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S192–300.
61. Chou R. Low back pain (chronic). *BMJ Clin Evid* 2010; 2010: 1116.
62. Kassis A. Antidepressants to Treat Nonspecific Low Back Pain. *Am Fam Physician* 2008; 78 (1): 51–2.
63. Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378 (9802): 1560–71.
64. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD000963.
65. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2011; 20 (1): 19–39.
66. Staal JB, De Bie R, De Vet HC et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: An updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 49–59.
67. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16 (2 Suppl.): S49–283.
68. Chambers H. Physiotherapy and lumbar facet joint injections as a combination treatment for chronic low back pain. A narrative review of lumbar facet joint injections, lumbar spinal mobilizations, soft tissue massage and lower back mobility exercises. *Musculoskeletal Care* 2013; 11 (2): 106–20.
69. Lakemeier S, Lind M, Schultz W et al. A comparison of intraarticular lumbar facet joint steroid injections and lumbar facet joint radiofrequency denervation in the treatment of low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial. *Anesth Analg* 2013; 117 (1): 228–35.
70. Falco FJ, Manchikanti L, Datta S et al. An update of the effectiveness of therapeutic lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 2012; 15 (6): E909–53.
71. Ribeiro LH, Furtado RN, Konai MS et al. Effect of facet joint injection versus systemic steroids in low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38 (23): 1995–2002.
72. Ha DH, Shim DM, Kim TK et al. Comparison of ultrasonography- and fluoroscopy-guided facet joint block in the lumbar spine. *Asian Spine J* 2010; 4 (1): 15–22.
73. Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM et al. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: a systematic review. *Eur Spine J* 2010; 19 (9): 1425–49.
74. Chou R, Hashimoto R, Friedly J et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.
75. Clinical Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician* 2009; 12: E225–E264.
76. Van Tulder K. Diagnosis and treatment of sciatic. *BMJ* 2007; 334: 1313.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исайкин Алексей Иванович – доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, куратор отделения боли и заболеваний периферической нервной системы, зам. дир. НОЦ Неврология по лечебной работе. E-mail: alexisa68@mail.ru

Кузнецов Илья Викторович – зам. гл. врача по мед. части Университетской клинической больницы №3 КНБ им. А.Я.Кожевникова

Кавелина Анастасия Владимировна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Иванова Мария Алексеевна – клин. ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида

Л.И.Алексеева[✉], Е.П.Шарапова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

Лечение остеоартроза (ОА) и боли в нижней части спины (БНС) направлено в первую очередь на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника, которое достигается комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов. Для снижения боли пациентам с ОА и БНС назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, миорелаксанты и другие препараты, которые не полностью устраняют симптомы. Однако на фоне приема НПВП значительно повышается риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, – это особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных, – что может лимитировать назначение ряда препаратов.

Назначение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина, обладающей противовоспалительной и анальгетической активностью, может быть полезно при лечении ОА и БНС с учетом роли воспаления в патогенезе БНС, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, занимающих определенное место в структуре БНС. Однако мнение по поводу применения этих препаратов, особенно хондроитина сульфата и глюкозамина, неоднозначно. В России были проведены многоцентровые открытые наблюдательные проспективные исследования эффективности данной комбинации при лечении ОА коленных суставов и неспецифической БНС в амбулаторной практике. Анализ результатов этих исследований показал достоверное уменьшение болей, скованности, улучшение функционального индекса Освестри при БНС и WOMAC – при ОА, а также снижение суточной потребности в НПВП. Также были отмечены хорошая переносимость и высокая безопасность препаратов.

Ключевые слова: остеоартроз, боль в спине, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

[✉]alekseeva@iramn.ru

Для цитирования: Алексеева Л.И., Шарапова Е.П. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 62–67.

Treatment of chronic pain in the joints and back combined preparations of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride

L.I.Alekseeva[✉], E.P.Sharapova

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Treating osteoarthritis (OA) and pain in the lower back (LBP) directed primarily to the symptoms of the disease, i.e. to reduce pain and improve functional condition of the joints and spine, which achieved a combination of non-pharmacological and pharmacological methods. appointed by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, muscle relaxants and other drugs, which do not completely eliminate the symptoms to reduce pain in patients with OA and LBP. However, in patients receiving NSAIDs significantly increased risk of adverse reactions from the gastrointestinal tract, cardiovascular system, kidneys and other organs – this is especially important when comorbid conditions in older patients – that may limit the appointment of a number of drugs. Appointment of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate, which has anti-inflammatory and analgesic activity may be useful in the treatment of OA and LBP with regard to the role of inflammation in the pathogenesis of LBP, and structurally modifying properties can be realized with the defeat of the facet joints, has a definite place in the structure of the BNS. However, opinions about the use of these drugs, particularly chondroitin sulfate and glucosamine, is ambiguous. In Russia it was held open multicentre observational prospective study of the effectiveness of this combination in the treatment of knee OA and non-specific LBP in outpatient practice. Analysis of the results of these studies showed a significant decrease in pain, stiffness, improved functional index at Oswestry LBP and WOMAC – in OA, as well as reducing the daily requirement of NSAIDs. There were also marked by good tolerability and high security products.

Key words: osteoarthritis, back pain, clinical efficacy, tolerability, adverse events.

[✉]alekseeva@iramn.ru

For citation: Alekseeva L.I., Sharapova E.P. Treatment of chronic pain in the joints and back combined preparations of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 62–67.

Боль представляет собой наиболее часто встречающийся симптом, являющийся основной причиной обращения больного к врачу, а ее длительное существование, т.е. переход в хроническую форму, может приводить к изменениям в нервной системе и способствовать хронизации уже самого заболевания, клиническим проявлением которого является боль. Распространенность боли в популяции чрезвычайно высока. По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая боль наблюдается у каждого 5-го среди взрослого населения. При поражении опорно-двигательного аппарата распространенность боли достигает 20–45% [1], при этом основное место занимают боли в нижней части спины (БНС) и суставах. Частота болей в суставах, наиболее часто связанных с развитием остеоартроза (ОА), как правило, нарастает с увеличением возраста больных, особенно после 50–55 лет. Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится 30%. В возрасте от 50 до 60 лет более 1/2 больных ОА имеют разные ограничения двигательной активности, а 25% не могут справиться с ежедневными жизненными нагрузками, что значительно снижает качество их жизни [2]. По последним данным эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением колен-

ных и/или тазобедренных суставов страдают 13,0% населения. У врачей на амбулаторном приеме каждый 4-й пациент – больной ОА. В зависимости от специальности врача число проконсультированных больных ОА варьирует от 75% у ревматологов и 35% у хирургов до 20–10% у терапевтов и неврологов соответственно [3].

В отличие от ОА, боли в спине чаще развиваются у лиц от 20 до 50 лет, т.е. у работающего населения, приводя к временной нетрудоспособности и повышению финансовых затрат как со стороны больного, так и со стороны государства. Кроме этого, у каждого 5-го больного острая боль переходит в хроническую, что ведет к еще большим затратам на лечение. До сих пор не существует единого мнения по ведению больных с хронической болью, что, возможно, связано с гетерогенностью самой боли, субъективизмом в ее оценке, индивидуальным ее восприятием, а также влиянием социального статуса больного и многими другими причинами.

При ОА метаболические и структурные изменения, происходящие во всех тканях сустава, приводят к прогрессированию болезни и определяют гетерогенность самого заболевания. Делаются попытки выделения определенных фенотипов ОА, таких как метаболический, возраст-

ной, травматический. С этой позиции новое понимание ОА частично объясняет противоречивые данные многочисленных рекомендаций по лечению заболевания и диктует необходимость разработки подходов к ведению больных с разными формами ОА. В связи с этим одним из основных направлений в изучении ОА в ближайшее время будет, по-видимому, идентификация его определенных фенотипов.

Принципы терапии

Боли в спине могут быть обусловлены разными причинами. Например, воспалительные, структурные/механические, метаболические и другие могут быть связаны непосредственно с изменениями в спинальных тканях либо с абдоминальными или висцеральными заболеваниями. Клинически выделяют 3 группы БНС. Неспецифическая боль в спине, источником которой могут являться дегенеративные изменения позвоночного диска, ОА фасеточных суставов, мышечная дисфункция, связанная с избыточной массой тела или чрезмерные физические нагрузки и т.д. (на ее долю приходится около 85% всех болевых синдромов). Радикулопатии – около 7% и боли, обусловленные специфическими процессами (воспалительными, инфекционными, неопластическими, остеопорозом и др.).

В рекомендациях, созданных для клинической практики, при обращении любого больного с БНС указывается на необходимость исключения серьезной патологии (пожилой возраст, травма, лихорадка неясного генеза или похудение, наличие боли, не проходящей в покое, подозрение на онкологию), которая требует полного обследования и кардинального лечения [4].

У 80% больных с БНС причина боли остается неясной и, кроме того, отсутствует корреляция между наличием боли и изменениями, выявленными при рентгенологическом или МРТ-исследовании. Если не найдена причина боли, то можно говорить о наличии неспецифической боли в спине, которая оценивается по интенсивности и продолжительности, также определяются степень функциональных нарушений и факторы риска хронизации процесса. Рекомендации Американского колледжа ревматологов и Американского общества по боли [4] подчеркивают, что только при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического статуса или подозрении на серьезную патологию необходимо полное инструментальное исследование.

Но пока лечение ОА и БНС направлено прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника, которые достигаются комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов, изложенных в многочисленных рекомендациях. Так, в опубликованных рекомендациях OARSI (Osteoarthritis Research Society International) [5] для определенных фенотипов ОА все методы лечения были подразделены на рекомендуемые, нерекомендуемые и методы с неопределенной рекомендацией. К рекомендуемым средствам для клинических субтипов ОА были отнесены парацетамол, дулоксетин, селективные и стандартные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные НПВП и капсаицин. Препараты с неопределенной рекомендацией включали хондроитин сульфат, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои и опиоиды. Хондроитин сульфат и глюкозамин были отнесены в эту группу, несмотря на качественные доказательства их эффективности [размер анальгетического эффекта (ES; 95% доверительный интервал – ДИ) для хондроитина сульфата – 0,75 (0,50, 1,01), для глюкозамина – 0,58 (0,30, 0,87) по сравнению с плацебо] и очень высокую безопасность.

Между тем для снижения болевого синдрома пациентам с ОА и БНС назначаются НПВП, анальгетики, миорелаксан-

ты и другие препараты, которые не полностью устраняют симптомы. По результатам рандомизированных контролируемых исследований НПВП уменьшают боль в среднем на 20–50% [6], что значимо выше, чем при использовании анальгетиков, а сочетание НПВП и миорелаксантов оказывает более выраженное и быстрое влияние на уменьшение боли. Однако на фоне приема НПВП значительно повышается риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных, которым требуется дополнительное лечение, поскольку создается проблема лекарственных взаимодействий и может лимитироваться назначение ряда препаратов.

Более того, лечение хронической боли при ОА и БНС, как правило, требует длительного применения анальгетиков и НПВП, что тоже способствует ухудшению течения сопутствующих заболеваний и развитию нежелательных явлений. Имеющиеся у больного ОА соматические заболевания, с одной стороны, и достаточно большой арсенал лекарственных средств – с другой, предполагают необходимость реальной оценки пользы и возможного риска от назначения того или иного медикаментозного средства у конкретного больного. И выбор должен быть за максимально безопасной и эффективной терапией, что особенно актуально при ведении сложных пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

Учитывая изложенное, становится понятным возрастающий интерес к другой группе лекарственных средств, называемых замедленными симптоматическими препаратами, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике. К этой группе относятся лекарства, разные по химической структуре субстанций: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты. Наиболее высокой доказательной базой эффективности отличаются хондроитин сульфат и глюкозамин. Было показано, что они обладают противовоспалительными свойствами, способствующими уменьшению болевого синдрома при ОА, а это может быть полезным при лечении БНС.

Все препараты относятся к медленнодействующим симптоматическим средствам, так как их эффект развивается через 8–12 нед применения, но, в отличие от НПВП, они обладают выраженным последствием. После прекращения лечения их эффективность сохраняется в течение 4–8 нед, а иногда и более. Эти препараты обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием и высокой безопасностью. Однако мнение по поводу применения данных препаратов, особенно это касается хондроитина сульфата и глюкозамина, неоднозначно. С одной стороны, имеется достаточное количество доказательств, свидетельствующих об эффективности глюкозамина и хондроитина сульфата, что послужило основанием для включения этих лекарственных средств в рекомендации, созданные EULAR (European League Against Rheumatism), но, несмотря на это, в рекомендации OARSI 2014 г., ACR (American College of Rheumatologists) 2013 г. и NICE 2013 г. эти препараты включены не были. Однако данные метаанализов и клинических исследований, по мнению Y.Henrotin и соавт. [7], свидетельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне применения хондроитина сульфата и глюкозамина.

Последние клинические данные показали большую эффективность комбинации этих препаратов по сравнению с монотерапией, тем самым ставя вопрос об их аддитивном действии. Возможно, что некоторые различия в механизмах действия хондроитина сульфата и глюкозамина могут объяснить более выраженную эффективность их комбинации по сравнению с монопрепаратами [8–10].

В последнее время появились доказательства влияния такой комбинации на прогрессирование ОА. В исследовании J.Pelletier и соавт. [11] было показано, что у больных, принимавших комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина, через 24 мес была отмечена меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию, по данным qMPT. Авторы заключили, что комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина замедляет прогрессирование ОА, который определяется на qMPT и не выявляется при рентгенографической оценке, т.е. обладает структурно-модифицирующим эффектом. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности хондроитина сульфата и их комбинации, проведенное в Австралии в течение 2 лет, показало, что их комбинация достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т.е. был продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект комбинации этих препаратов. Другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности хондроитина сульфата, глюкозамина и их комбинации, проводимое в течение 2 лет, тоже показало наличие структурно-модифицирующего эффекта: комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава [8].

Таким образом, обладая противовоспалительной и анальгетической активностью, назначение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина может быть полезно при лечении ОА и БНС с учетом роли воспаления в патогенезе БНС, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, занимающих определенное место в структуре БНС.

Результаты исследований

В России было проведено многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина (Арттра®) при лечении неспецифической БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров), включающее более 9 тыс. больных.

Очень интересными оказались данные по анальгетическому действию препарата. В начале исследования для купирования боли разные НПВП принимали 62,3% больных, через 3 мес лечения препаратом Арттра® таких больных оказалось только 7,3% ($p < 0,0001$). Ранее об анальгетическом эффекте комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сообщалось в исследовании, проведенном в Америке [11]. В нем было отмечено, что эта комбинация по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. Совсем недавно было показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес лечения больных ОА коленных суставов [12]. Наши данные тоже свидетельствуют о выраженном влиянии препарата Арттра® на БНС. В условиях открытого наблюдательного исследования была установлена эффективность комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина (Арттра®) при лечении неспецифической БНС: препарат уменьшал боли при движении и в покое, улучшал функциональный индекс повседневной активности Освестри, снижал суточную потребность в НПВП, обладал высокой эффективностью по оценке терапии пациентом и врачом. Отмечены хорошая переносимость и высокая безопасность препарата. И хотя проведенное исследование имеет слабые стороны – открытое и неконтролируемое, с другой стороны – в крупномасштабном исследовании показано выраженное влияние препарата на неспецифическую БНС и, что особенно важно, на снижение дозы или отмену НПВП [13], нивелируя возможные нежелательные явления со стороны желудочно-

Рис. 1. Динамика показателей опросника Освестри и оценка эффективности лечения неспецифической БНС комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина.

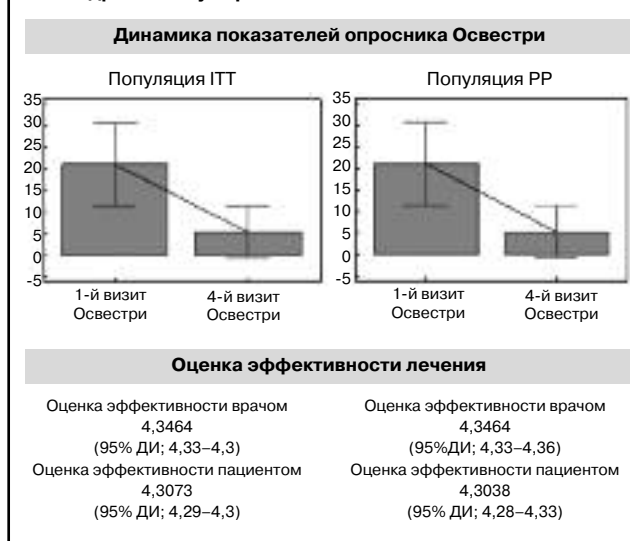
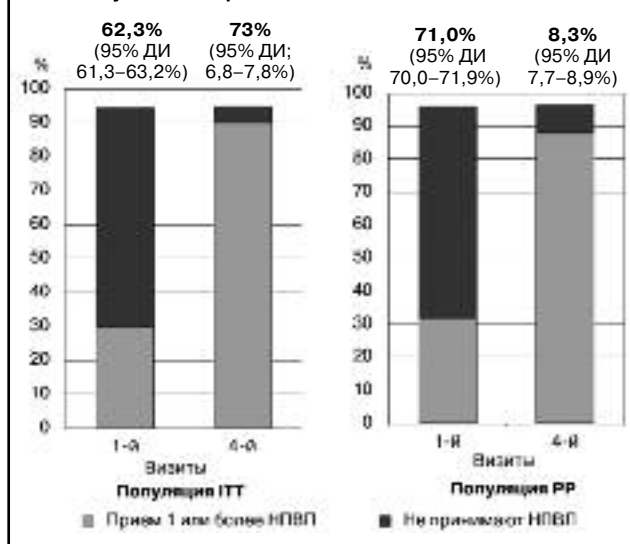


Рис. 2. Суточная потребность в НПВП.



кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП (рис. 1, 2).

Исследование препарата Арттра® у больных ОА в 7 ревматологических центрах России тоже подтвердило его высокую эффективность и безопасность [13].

Новым этапом развития препарата стало появление Арттра® МСМ, 1 таблетка которого содержит 400 мг хондроитина сульфата, 500 мг глюкозамина гидрохлорида, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ), 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). МСМ в качестве пищевой добавки широко используется в США для лечения суставной боли, часто сочетается с хондроитином сульфатом и глюкозамином и обладает высокой безопасностью.

В двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании при ОА коленных суставов было показано уменьшение боли и улучшение функции суставов на фоне МСМ, практически без побочных явлений [21]. В другой работе в условиях двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было показано, что МСМ улучшал симптоматику ОА по WOMAC и не вызывал нежелательных явлений. Авторы отметили, что снижение всех показателей по WOMAC продолжалось в течение всего периода лечения и за это время не было достигнуто терапевтического плато. Было

высказано предположение, что применять МСМ нужно более длительный период, чтобы в полной мере оценить эффективность этого средства [22]. Исследование, проведенное в Индии, показало эффективность комбинации МСМ с глюкозамин и хондроитин сульфатом у больных ОА коленных суставов в течение 12 нед. Уже с 4 нед приема у больных было отмечено уменьшение боли и улучшение функции суставов. Побочные явления зафиксированы не были [23].

В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» мы провели изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра® МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом Артра® у 50 пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии по Kellgren–Lawrence, при непрерывном приеме в течение 4 мес. Больные осматривались ежемесячно, оценивались динамика индекса WOMAC, тест «Встань и иди», эффективность терапии по мнению врача и пациента, качество жизни – по анкете EQ-5D.

Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы. Группа М получала препарат Артра® МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки – 1-й месяц, затем по 1 таблетке в день. Группа А – препарат Артра® по той же схеме. В группу А вошли 47 женщин и 3 мужчины, II рентгенологическая стадия наблюдалась в 88%. Сопутствующие заболевания имели 84% больных. Группу М составили 49 женщин и 1 мужчина, II рентгенологическая стадия была у 78%, сопутствующие заболевания – у 88% больных.

Две группы до начала лечения были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по визуальной аналоговой шкале. Закончили исследование все больные, выбывших пациентов не зарегистрировано. Зарегистрировано было лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, однако это не явилось причиной прерывания или отмены терапии.

Анализ результатов показал наличие четкого обезболивающего эффекта в двух группах. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу 1-го месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. В обеих группах скованность уменьшилась уже через 1 мес терапии (различий в динамике утренней скованности между группами не выявлено); рис. 3.

Достоверное улучшение функционального состояния суставов и снижение суммарного индекса WOMAC отмечались в обеих группах со 2-го визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на протяжении всего периода лечения, при этом выявленные различия внутри групп были статистически достоверными.

Анализ теста «Встань и иди» показал достоверное уменьшение времени, затрачиваемого на вставание со стула и прохождение 5 м в обеих группах, тем не менее в группе М эти различия достигали статистической достоверности уже на 2-м визите, а в группе А – только на 3-м, что свидетельствует о более быстром действии Артра® МСМ. Эти данные подтверждают также и оценки эффективности лечения по мнению пациента и врача, которые практически не отличались друг от друга и показали более быстрое наступление положительного эффекта в группе М: 60% больных отметили «значительное улучшение» и «улучшение» уже на 2-м визите, в то время как в группе А – только 38% пациентов (различия статистически достоверны; $p=0,02$). С 3-го визита различий по эффективности лечения между группами не выявлено. При оценке EQ-5D тоже получены положительные результаты: достоверное улучшение данных показателей наблюдалось с 3-го визита в обеих сравниваемых группах. Следует особо отметить очень хорошую переносимость препаратов: нежелательных явлений практически не отмечалось. Вместе с тем создается впечатление, что Артра® МСМ обладает более бы-

рым развитием эффекта, что подтверждается достоверным улучшением показателя теста «Встань и иди» в группе М уже на 2-м визите по сравнению с группой А, где улучшение этого показателя наблюдалось только на 3-м визите. Кроме этого, оценка эффективности лечения врачом и пациентом тоже свидетельствует о более быстром наступлении положительного эффекта в группе М. При дополнительном опросе больных, принимавших препарат Артра® МСМ, 72% (36 человек) из них отметили более быстрое уменьшение боли по сравнению с препаратом Артра®, опыт применения которого они имели раньше. Как отмечали в своих публикациях T.Pagonis и соавт., для более полного изучения действия препарата Артра® МСМ потребуются более длительные исследования. Препарат Артра® МСМ может быть рекомендован для лечения ОА и БНС в реальной клинической практике.

Таким образом, в реальной клинической практике, учитывая эффективность препаратов Артра® МСМ и Артра® в сочетании с высоким профилем безопасности, можно рекомендовать их использование для лечения боли в суставах и спине.

Литература/References

1. 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]
2. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007; 4: 4–10. / Erdes Sh.F., Folomeeva O.M. Revmaticheskie zabolevaniia i invalidnost' vzroslogo naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Nauchno-prakticheskaiia revmatologija. 2007; 4: 4–10. [in Russian]
3. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. / Galushko E.A. Mediko-sotsial'naiia znachimost' revmaticheskikh zabolevanii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2011. [in Russian]
4. Chou R et al. Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007; 147: 478–91.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (3): 363–88.
6. Roelofs P, Deyo R, Koes B et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23 (1): CD000396.
7. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? Maturitas 2014; 78: 184–7.
8. Fransen M, Agaliotis M, Nair L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. Ann Rheum Dis 2014; 74 (5): 1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954
9. Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795–808.
10. Jomphe C, Gabriel M, Hale TM et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B in Interleukin-1-Stimulated Chondrocytes. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007; 102: 59–65.
11. 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 2013-203906. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906 (2013).
12. Hochberg MC et al. The Multicentric Osteoarthritis Intervention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: S7–S56.
13. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. РМЖ. 2005; 13 (24): 1637–40. / Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel' O.I. Ratsional'nyi vybor bazisnoi terapii pri osteoartroze. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniia preparata ARTRA® v Rossii. RMZh. 2005; 13 (24): 1637–40. [in Russian]
14. Kocsis JJ, Harkaway S, Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci 1975; 243: 104–9.

15. Murav'ev IuV, Venikova MS, Pleskovskaia GN et al. Effect of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on a destructive process in the joints of mice with spontaneous arthritis. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1991; 2: 37–9.
16. Engelke UF, Tangerman A, Willemsen MA et al. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by onedimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed* 2005; 18: 331–6.
17. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res* 2003; 23: 453–8.
18. Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 318–20.
19. Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 91–6.
20. Usha P, Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 353–63.
21. Kim IS, Axelrod LJ, Howard P et al. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 286–94.
22. Pagonis TA, Givissis PK, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int J of Orthopaedics* 2014; 1 (1): 19–24.
23. Vidyasagar S, Mukhyapra P, Shashikiran U et al. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT* 2004; 3: 61–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, рук. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: alekseeva@iramn.ru

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой

Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией

Н.В.Вахнина✉

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

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сосудистых заболеваний. Среди органов-мишеней АГ чаще и раньше других страдает головной мозг (ГМ). Главным признаком поражения ГМ при АГ являются когнитивные нарушения (КН), в структуре которых преобладают нарушения внимания, управляющих функций и зрительно-пространственного гнозиса и праксиса. Обычно сосудистые КН сопровождаются расстройствами тревожно-депрессивного спектра, которые объединены с КН общей патофизиологией в виде лобно-подкорковой дисфункции. В то же время такие неврологические расстройства, как головная боль (ГБ) и головокружение, при АГ редко вызываются основным заболеванием. Чаще всего ГБ при АГ являются разными вариантами первичной ГБ, а головокружение связано с периферическими вестибулярными расстройствами. Нозологическая структура ГБ и головокружения при АГ в целом повторяет представленность различных видов данных расстройств в популяции в целом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неврологические нарушения.

✉nvakhnina71@mail.ru

Для цитирования: Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 68–73.

The differential diagnosis of neurological disorders in patients with arterial hypertension

N.N.Vakhnina✉

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

Arterial hypertension (AH) is one of the most common vascular diseases. Among the target organs of hypertension more often and earlier than others the brain suffers. The main feature of brain lesions in hypertension are cognitive impairment (CI), the structure of which is dominated by disorders of attention, control functions and visual-spatial gnosis and praxis. Typically vascular disorders accompanied by CI anxiety-depressive spectrum, which are combined with the overall pathophysiology of CI as fronto-subcortical dysfunction. At the same time such neurological disorders, such as headache and dizziness, in hypertension is rarely caused by the underlying disease. Most often hypertensive headaches are different versions of the primary headache, and dizziness associated with peripheral vestibular disorders. The nosological structure of Headache and dizziness in hypertensive patients as a whole repeats the representation of different types of these disorders in the general population.

Key words: arterial hypertension, neurological disorders.

✉nvakhnina71@mail.ru

For citation: Vakhnina N.N. The differential diagnosis of neurological disorders in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 68–73.

Одним из самых сильных факторов риска (ФР) поражения головного мозга (ГМ), особенно среди пациентов среднего и пожилого возраста, является артериальная гипертензия (АГ). ГМ представляет собой закономерный орган-мишень АГ, причем церебральное поражение часто опережает развитие патологии других органов-мишеней. С учетом высокой распространенности АГ диагностика и лечение ее неврологических осложнений – весьма актуальная для практической неврологии задача.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. частота АГ среди лиц старше 18 лет составляла более 22% [1]. Известно, что АГ является одним из первых по значимости ФР как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. Однако до сих пор среди российских специалистов не выработано общепринятого представления о характерном спектре неврологических осложнений АГ. Наблюдаются как гиподиагностика некоторых важных симптомов, таких как сосудистые когнитивные и эмоциональные расстройства, так и избыточное представление о связи АГ с так называемыми субъективными неврологическими симптомами в виде головной боли (ГБ) и головокружения. Так, на практике любая ГБ, головокружение, снижение памяти у пациента, страдающего АГ, расцениваются как проявление дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Однако эти неврологические расстройства могут быть проявлением других патологических состояний, таких как мигрень, периферические вестибулярные нарушения, нейродегенеративный процесс. Указанные заболевания также нуждаются в своевременной диагностике для правильного выбора стратегии ведения паци-

ентов, что в итоге будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Головные боли при артериальной гипертензии

Глубоко укоренившееся и даже вошедшее во многие учебники для студентов мнение гласит, что главным проявлением высокого артериального давления (АД) является ГБ. Причем повышенному АД приписывается особый характер цефалгии – ломящие ГБ затылочной локализации. Однако мнение о корреляции цефалгического синдрома с уровнем АД не подтверждается многочисленными современными исследованиями.

Международная классификация головных болей последнего пересмотра допускает две ситуации, когда цефалгия действительно связана с АГ. Во-первых, это быстрое и значительное повышение АД: диастолического АД (ДАД) до 120 мм рт. ст. или на 25% от исходного уровня. Патофизиологической основой данного вида ГБ являются церебральная ангиодистония и изменение реологических свойств крови [2].

Другая ситуация – острая гипертоническая энцефалопатия. Это острое, угрожающее жизни состояние, которое вызывается быстрым подъемом ДАД до 130–150 мм рт. ст. Клиническими признаками острой гипертонической энцефалопатии являются сильная двусторонняя распирающая пульсирующая ГБ, напоминающую мигренозную, отек дисков зрительных нервов с нарушениями зрения, спутанное сознание, эпилептические припадки. При магнитно-резонансной томографии может определяться диффузный отек белого вещества ГМ преимущественно в задних отделах. В отсутствие своевременной терапии острая ги-

пертоническая энцефалопатия угрожает развитием дислокации ГМ вследствие нарастающего церебрального отека.

В остальных случаях жалобы на ГБ у пациентов с АГ не связаны с основным заболеванием, но являются одним из распространенных в популяции видов первичной ГБ. Так, в 1972 г. N.Weiss при обследовании 6672 пациентов с гипертонической болезнью установил, что ГБ выявляется лишь у 25% больных и не связана с уровнем АД [3]. С другой стороны, из 1 тыс. человек, страдающих ГБ, лишь у 11% регистрируется АГ [4]. При этом достоверных различий в частоте возникновения ГБ среди нормо- и гипертоников не установлено.

З.Д.Мамедова и соавт. обследовали методом суточного мониторингирования АД 30 пациентов с АГ и ГБ в возрасте от 40 до 79 лет, средний возраст составил $64,3 \pm 15,1$ года. Было показано, что у подавляющего большинства (93% больных) ГБ отмечалась как во время повышения АД, так и в его отсутствие. Согласно общепринятым диагностическим критериям 30% пациентов страдали мигренью без ауры, 30% – эпизодической ГБ с частыми приступами, 20% – хронической ГБ напряжения и 7% – эпизодической ГБ. Таким образом, как правило, ГБ у больных АГ представляет собой один из вариантов первичной ГБ [5].

Причинно-следственная связь между уровнем АД и цефалгией может иметь разный характер: первичная ГБ как сильный стрессорный фактор может вызывать повышение АД. Так, при обследовании 91 пациента АГ выявлена у 76 [6]. Однако было показано, что в большинстве случаев ГБ возникает задолго до развития АГ. Наиболее часто она соответствовала диагностическим критериям ГБ напряжения (85%) и мигрени (15%). ФР хронизации ГБ при АГ, согласно цитируемому исследованию, были злоупотребление анальгетиками и эмоциональные расстройства. В то же время не определялось связи между риском развития ГБ и тяжестью АГ [6]. У всех пациентов с этим заболеванием и ГБ выявлялись тревожные и/или депрессивные нарушения, тяжесть которых была статистически связана с наличием и выраженностью ГБ.

Артериальная гипертензия и головокружение

Другим весьма распространенным представлением является связь АГ и головокружения, которое нередко, согласно существующей традиции, приписывается дисциркуляции в вертебрально-базиллярной системе [7]. Однако головокружение, как и ГБ, может иметь разную природу. Для ее уточнения требуется тщательный анализ жалоб пациента, анамнеза и клинического статуса. В первую очередь следует уточнить, какой характер носит головокружение: системный или несистемный. Известно, что пациенты могут определять как головокружение разные ощущения: чувство неустойчивости при ходьбе, ощущение приближающегося обморока, а иногда – невозможность сосредоточиться, «туман» в голове. В каждом конкретном случае следует постараться определить конкретный патофизиологический механизм и причину субъективных ощущений. Это могут быть объективные нарушения равновесия вследствие хронического ишемического поражения ГМ (лейкоареоз), гипотимия вследствие передозировки антигипертензивных препаратов или кардиальных проблем с развитием гипотензии либо когнитивные трудности. Очевидно, что ведение пациентов с разными видами несистемного головокружения должно быть дифференцированным [8].

Не менее широк круг дифференциального диагноза при системном вестибулярном головокружении, которое не менее часто встречается у больных АГ. В целом, согласно эпидемиологическим данным, системное головокружение чаще всего бывает вызвано патологией периферического вестибулярного аппарата и, следовательно, не имеет прямых причинно-следственных связей с основным заболеванием [9].

В исследовании В.А.Толмачевой и В.А.Парфенова [10] из 106 пациентов 30–65 лет, страдающих АГ (длительность заболевания – $13,67 \pm 7,9$ года), 60 предъявляли жалобы на головокружение, которое в большинстве случаев расценивалось как одно из проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности. Было показано, что в подавляющем большинстве случаев головокружение при АГ не связано с основным заболеванием. Из 60 пациентов с головокружением у 10% диагностировано доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, у 5% – вестибулярный нейронит, у 1,6% – болезнь Меньера, у 1,6% – невринома слухового нерва, у 1,6% – вестибулярная мигрень. В остальных случаях (80%) головокружение носило несистемный характер и было связано, по большей части, с эмоциональными нарушениями. При этом отсутствовала связь между наличием и выраженностью вестибулярного головокружения и гемодинамически значимыми изменениями церебральных сосудов. У пациентов, имевших такие изменения, однако, в ряде случаев наблюдалось несистемное головокружение в виде чувства приближающегося обморока.

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения

Согласно современным представлениям, наиболее надежным индикатором страдания ГМ как органа-мишени АГ являются развитие сосудистых когнитивных нарушений (СКН). СКН определяются как снижение одной или нескольких когнитивных функций (КФ) в результате инсульта и/или хронического прогрессирующего сосудистого повреждения ГМ (лейкоареоза). При этом АГ рассматривается как наиболее сильный по сравнению с другими сосудистыми заболеваниями (церебральный атеросклероз, васкулиты и др.) ФР развития СКН. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями кровоснабжения ГМ. Так, ключевые для познавательной деятельности анатомические образования, такие как подкорковые базальные ганглии, получают кровоснабжение из так называемых перфорантных церебральных артерий, которые относятся к сосудам небольшого калибра. Как известно, именно данный калибр церебральных артерий наиболее уязвим при хронической неконтролируемой АГ.

О статистической связи между АГ и КН свидетельствует множество крупных международных эпидемиологических исследований. Так, I.Skoog и соавт. [11, 12] на основании 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет пришли к выводу, что исходно высокое АД ($180/100$ мм рт. ст. и более) достоверно коррелирует с риском развития деменции. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточной Азии, показана статистическая связь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития КН в дальнейшем. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16% [13]. Негативное влияние АГ на КФ было продемонстрировано и в ряде других исследований [14, 15].

Ю.А.Старчина и соавт. [16, 17] изучали распространенность и клинические особенности КН и эмоционально-поведенческих расстройств у пациентов с АГ. Было показано, что КН встречаются не менее чем у 73,7% больных АГ. При этом у пациентов без инсульта в анамнезе КН в большинстве случаев были легкими (46,7%), реже – умеренными (26,7%). Наличие инсульта в анамнезе увеличивало риск развития более выраженных КН: у пациентов с АГ и инсультом умеренные КН (72,7%) преобладали над легкими (18,2%). В то же время тяжелые КН (деменция) наблюдались относительно редко и только у больных, перенесших инсульт (9%). Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ не всегда соответствовали жалобам когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объектив-

ной оценки КФ у больных АГ. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД. Другим значимым предиктором развития более выраженных КН был возраст пациентов.

В то же самое время наличие АГ не защищает от развития других церебральных заболеваний с клиникой КН. Именно поэтому простая констатация сочетания АГ и КН не позволяет автоматически признать сосудистый характер КН. Принципиальное значение имеют клинические особенности КН. Поскольку при АГ поражение ГМ начинается с его глубинных отделов (подкорковые серые узлы, перивентрикулярное белое вещество), то развивающиеся КН относятся к так называемому лобно-подкорковому типу. Для последнего характерно сочетание нарушения внимания, управляющих функций (планирование и контроль) и зрительно-пространственных расстройств при относительной сохранности памяти на текущие события [18–20].

Именно поэтому пациенты с СКН редко высказывают жалобы на снижение памяти. Обычно уменьшение умственной работоспособности проявляется повышенной утомляемостью при интеллектуальной работе, трудностями сосредоточиться, пациентам требуется больше времени и усилий для выполнения задач, которые до заболевания не составляли труда. Объективно при когнитивном тестировании выявляются замедленность познавательной деятельности, трудности переключения интеллектуальных программ (инертность, персеверации), недостаточность когнитивного контроля (поспешность и импульсивность принятия решений). Часто весьма наглядно когнитивная недостаточность выявляется в пробах на конструктивный праксис, когда пациента просят нарисовать или перерисовать с образца сложные геометрические, лучше всего трехмерные, фигуры, например куб (см. рисунок) [18–20].

Наличие выраженных и прогрессирующих нарушений памяти на текущие события у больного АГ должно рассматриваться как настораживающий признак в отношении наличия дополнительного нейродегенеративного заболевания (болезнь Альцгеймера). В пользу этого диагноза свидетельствует преобладание забывчивости на текущие события и события недавнего прошлого над нарушениями памяти на отдаленные события. Другим важным диагностическим признаком болезни Альцгеймера является так называемый гиппокампаальный тип нарушений памяти [19, 21]. Он характеризуется:

- значительной разницей между отсроченным и непосредственным воспроизведением;
- неэффективностью помощи при заучивании и подсказок при воспроизведении;
- большим числом вpletений постороннего материала при воспроизведении.

Также для «чистых» СКН нехарактерно наличие прогрессирующей идеомоторной апраксии и амнестической афазии.

Артериальная гипертензия и эмоциональные нарушения

СКН, как правило, сочетаются с изменениями в эмоционально-поведенческой сфере, будучи объединенными общим патофизиологическим субстратом в виде дисфункции передних отделов ГМ. Однако часто в повседневной неврологической практике эмоциональному статусу пациента уделяется недостаточно внимания. Между тем без устранения эмоциональных расстройств, и в первую очередь сосудистой депрессии, невозможно улучшить качество жизни больного. Сосудистые эмоциональные расстройства являются также доказанным ФР повторных инсультов, других сердечно-сосудистых событий и прогрессирования когнитивной недостаточности [22]. Примечательно, что депрессия занимает 3-е место среди 9 ФР смерти от болезней сердца и сосудов, по данным INTER-HEART Study [23].

Нарушение конструктивного праксиса у пациента с сосудистыми когнитивными расстройствами.

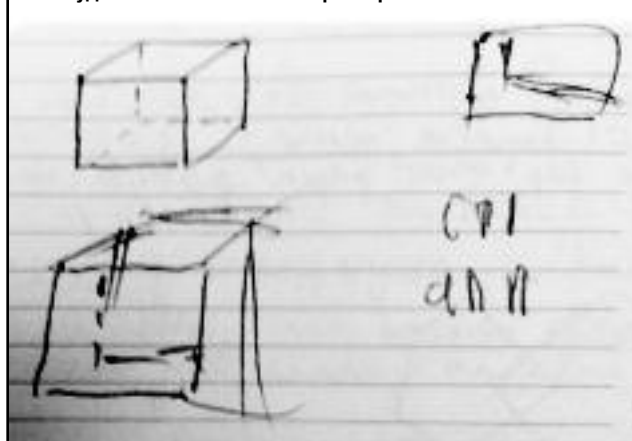


Таблица 1. Диагностические критерии сосудистой депрессии

- Начало после 50 лет
- В клинической картине преобладают отсутствие удовольствия от жизни (ангедония), снижение мотивации и инициативы, апатия, безразличие
- Характерны также значительно выраженные когнитивные симптомы: замедленность мышления (брадифрения), трудности концентрации внимания
- Не характерны: тоска, чувство вины
- Тенденция к затяжному течению
- Умеренная фармакорезистентность

Эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов с АГ исследовались в работе Н.В.Юдиной [24]. Были обследованы 210 пациентов с АГ 1 и 2-й степени. В результате общая представленность эмоционально-поведенческих расстройств составила 76%. При этом тревожные расстройства выявлялись у 48,1%, депрессия – у 45,6%, астения – у 45,0%, фобические нарушения – у 15,0%, соматоформные, диссоциативные или конверсионные расстройства – у 11,9% и ипохондрические – у 5,0%.

Очевидно, что причинами депрессии при АГ могут быть как собственно органическое сосудистое поражение ГМ (сосудистая депрессия; см. табл. 1), так и реакция на заболевание или иные жизненные обстоятельства.

Сосудистая депрессия развивается непосредственно в результате сосудистого поражения ГМ. Нередко она совпадает по времени с обострением сосудистого заболевания. В типичных случаях такая депрессия проявляется преимущественно соматическими симптомами (разнообразные боли, другие неприятные физические ощущения, нарушения сна), а из основных депрессивных симптомов встречаются ангедония (отсутствие чувства удовольствия от жизни) и повышенная утомляемость. Напротив, не характерны тоска, подавленность и чувство вины. Сосудистая депрессия редко бывает выраженной, но достаточно часто принимает затяжной характер. При этом наблюдается связь между выраженностью сопутствующих КН и ответом на лечение [25–27].

Лечение неврологических расстройств на фоне АГ

Лечение пациентов с неврологическими расстройствами на фоне АГ должно быть дифференцированным и определяться непосредственной причиной тех или иных нарушений. В том случае, если причиной неврологических расстройств является сосудистое поражение ГМ, первостепенное внимание следует уделить контролю базисного сосудистого заболевания, т.е. собственно АГ. Без достижения целевых показателей АД вероятность прогрессирования СКН и риск трансформации в деменцию весьма велик.

В настоящее время накоплены весьма убедительные данные, что антигипертензивная терапия (АГТ) уменьшает

риск прогрессирования КН и их трансформации в деменцию. При этом, по данным международных исследований, эффективность терапии зависит от своевременности ее начала и длительности проведения [28–32]. Профилактический эффект АГТ был показан только в тех наблюдениях, где терапия назначалась в более молодом возрасте и была достаточно длительной. В то же время профилактический эффект АГТ в отношении деменции, по-видимому, не зависит от фармакологического класса применяемых препаратов. Однако с точки зрения переносимости и безопасности, безусловно, приоритетны препараты с продолжительным периодом полувыведения, которые не увеличивают суточной вариабельности АД. Следует подчеркнуть, что согласно современным рекомендациям целевые цифры АД составляют менее 140/90 мм рт. ст. независимо от возраста больного. Исключение составляют пациенты с гемодинамически значимым (более 70%) атеросклеротическим стенозом, у которых полная нормализация АД может увеличивать риск нарушений мозгового кровообращения. Современные российские рекомендации уточняют, что не следует стремиться к быстрой нормализации АД: темпы достижения целевых цифр могут существенно варьировать в зависимости от индивидуальной переносимости [33].

По некоторым данным, адекватная АГТ не только способствует сдерживанию развития КН, но и может оказать благоприятное влияние на уже имеющиеся нарушения. Так, по данным Ю.А.Старчиной и соавт. [16, 17], постепенная нормализация АД, основанная на применении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента цизалаприла в течение 6 мес, оказывала благоприятное влияние на КФ.

Для патогенетической и симптоматической терапии неврологических осложнений АГ активно используются вазотропные и нейрометаболические препараты (табл. 2).

Высокоэффективным вазотропным препаратом является фиксированная комбинация дигидроэргокриптина и кофеина (Вазобрал). Основное действующее вещество комбинации – дигидроэргокриптин, который обладает свойствами блокатора α_1 - и α_2 -адренорецепторов. За счет периферического адреноблокирующего действия дигидроэргокриптин вызывает дилатацию сосудов микроциркуляторного русла без эффекта обкрадывания, что ведет к увеличению церебральной перфузии. Во-вторых, воздействуя на пресинаптические адренорецепторы непосредственно в центральной нервной системе, дигидроэргокриптин способствует активации церебральной норадренергической системы, что оказывает прямое стимулирующее воздействие на когнитивные процессы. В экспериментальных работах показано также уменьшение проницаемости капилляров на фоне дигидроэргокриптина, что может иметь важное патогенетическое значение при СКН. Известно, что повышение проницаемости капилляров вследствие эндотелиальной дисфункции играет ключевую роль в формировании диффузных изменений белого вещества (лейкоареоза). Именно поэтому на фоне длительной терапии указанным препаратом можно ожидать симптоматический эффект не только в отношении уменьшения КФ, но и уменьшения темпов прогрессирования хронического сосудистого поражения ГМ [34–38].

Другое действующее вещество Вазобрала – кофеин – носит вспомогательный характер и главным образом служит улучшению всасывания дигидроэргокриптина. Кроме того, за счет блокады фермента фосфодиэстеразы кофеин способствует улучшению венозного оттока. В то же время доза кофеина в препарате Вазобрал недостаточна для оказания значимого психостимулирующего эффекта (40 мг в 1 таблетке).

Положительный эффект Вазобрала в отношении КФ был многократно подтвержден клиническими исследованиями, в том числе с использованием двойного слепого

Таблица 2. Вазотропные и нейрометаболические препараты, применяемые в лечении неврологических осложнений АГ

Вазоактивные препараты	Нейрометаболические препараты
Винпоцетин, пентоксифиллин, стандартизованный экстракт гинкго билоба, ницерголин, циннаризин, Вазобрал и др.	Пирацетам и другие производные пирролидона, Актовегин, Церебролизин, Кортексин, холина альфасцерат, цитиколин и др.

метода. Так, в работе R.Khalil и соавт. (1990 г.) было показано, что на фоне 3-месячного использования Вазобрала отмечается достоверное улучшение кратко- и долговременной памяти, а также зрительной памяти и концентрации внимания по сравнению с плацебо [34]. В исследовании M.Ponsin и соавт. (1988 г.) был продемонстрирован положительный эффект Вазобрала в отношении скорости реакции и зрительной памяти, в то время как на фоне плацебо по тем же показателям было зафиксировано ухудшение [38].

В настоящее время большой опыт применения Вазобрала при СКН имеется у российских неврологов. Наиболее масштабным было наблюдение «ПРИВАТ», в котором участвовали 1389 пациентов с диагнозом ДЭ 1–2-й степени и 185 врачей из 48 населенных пунктов Российской Федерации. Пациенты наблюдались в течение 4 нед. На фоне терапии Вазобралом были отмечены улучшение способности к запоминанию, концентрации внимания, уменьшение частоты и выраженности приступов головокружения.

В работе О.С.Левина и соавт. 300 пациентов с диагнозом ДЭ 1–2-й степени получали Вазобрал по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес. Оценивалась эффективность проводимой терапии в отношении КФ по Монреальской шкале (Мока-тест) и в отношении эмоциональных нарушений по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. В результате было зафиксировано статистически и клинически значимое улучшение по обоим анализируемым показателям. Одновременно был отмечен достоверный регресс выраженности головокружения.

О положительном эффекте Вазобрала сообщает также И.В.Марченко, в работе которого были показаны улучшение памяти, когнитивной активности и регресс субъективных неврологических симптомов на фоне применения Вазобрала у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга или ДЭ 1-й степени.

Таким образом, детальный анализ неврологической симптоматики у пациентов с АГ позволяет в большинстве случаев установить точную природу нарушений, которые далеко не всегда связаны с основным заболеванием. Определение непосредственной причины расстройств будет способствовать их более дифференцированной, а следовательно, и более эффективной терапии.

Литература/References

1. Данные Всемирной Охраны Здоровья. ВОЗ. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_text/en/ / Dannye Vsemirnoi Okhrany Zdorov'ia. VOZ. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_text/en/ [in Russian]
2. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders Cranial Neuralgia and facial Pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cefalalgia 1988; 8 (7): 1–96.
3. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache episaxis and selected other symptoms. N Engl J Med 1972; 287: 631–3.
4. Russmussen BK, Jensen R, Shroll M, Olsen J. Epidemiology of a general population – a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1147–57.
5. Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами. Неврол. журн. 2013; 4: 28–31. / Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Parfenov V.A. Golovnye boli u patsientov s arterial'noi gipertenziei i gipertonicheskimi krizami. Nevrol. zhurn. 2013; 4: 28–31. [in Russian]
6. Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева Н.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. Клин. геронтология. 2001; 5, 6: 3–9. / Parfenov V.A.,

- Alekseev V.V., Shvareva N.S., Ryzhak A.A. Golovnaia bol' u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Klin. gerontologiya. 2001; 5, 6: 3–9. [in Russian]
7. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М.: МИА, 2009. / Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Mel'nikov O.A. Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki. M.: MIA, 2009. [in Russian]
8. Толмачева В.А. Причины головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 4: 18–23. / Tolmacheva V.A. Prichiny golovokruzheniia. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2010; 4: 18–23. [in Russian]
9. Замерград М.В. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Мед. совет. 2014; 5: 22–6. / Zamergrad M.V. Golovokruzhenie u patsientov s diaognomom distsirkuliatornoj entsefalopatii. Med. sovet. 2014; 5: 22–6. [in Russian]
10. Толмачева В.А., Парфенов В.А. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007; 4: 49–53. / Tolmacheva V.A., Parfenov V.A. Prichiny golovokruzheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ego lechenie. Vrach. 2007; 4: 49–53. [in Russian]
11. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–5.
12. Skoog I. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. Biomed Pharmacother 1997; 51 (9): 367–75.
13. Launer L, Masaki K, Petrovich H et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995; 274 (23): 1846–51.
14. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dementia Geriatr Cogn Disord 2001; 12 (1): 33–9.
15. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T et al. Risks coreforthe prediction of dementia riskin 20 year samongmiddleaged people: a longitudinal, population-basedstudy. Lancet Neurol 2006; 5 (9): 735–41.
16. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 4: 19–23. / Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 4: 19–23. [in Russian]
17. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei – nachal'nye proiavleniia sosudistoi patologii golovnogo mozga. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 1: 27–33. [in Russian]
18. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврол. журн. 2007; 12 (5): 45–50. / Preobrazhenskaia I.S., Iakhno N.N. Sosudistye kognitivnye narusheniia: klinicheskie proiavleniia, diagnostika, lechenie. Nevrol. zhurn. 2007; 12 (5): 45–50. [in Russian]
19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 105 (2): 13–7. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Sindrom umerennykh kognitivnykh narushenii pri distsirkuliatornoj entsefalopatii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 105 (2): 13–7. [in Russian]
20. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2004; 2: 30–5. / Iakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. Legkie i umerennye kognitivnye rasstroistva pri distsirkuliatornoj entsefalopatii. Nevrol. zhurn. 2004; 2: 30–5. [in Russian]
21. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн. (Прил.). 2006; 1: 4–12. / Mkhitarian E.A., Preobrazhenskaia I.S. Bolezn' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. Nevrol. zhurn. (Pril.). 2006; 1: 4–12. [in Russian]
22. Смуглевич А.Б. Психокardiология и основные аспекты психосоматической медицины. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (3): 6–9. / Smulevich A.B. Psikhokardiologiya i osnovnye aspekty psikhosomaticheskoi meditsiny. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2005; 7 (3): 6–9
23. Rosengren A, Hauken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. www. the lancet.com. September 3, 2004.
24. Юдина Н.В., Ишутина Н.П., Раева Т.В. Психические расстройства на начальных стадиях эссенциальной артериальной гипертензии. Мед. наука и образование

- Урала. 2009; 1: 70–3. / Iudina N.V., Ishutina N.P., Raeva T.V. Psikhicheskie rasstroistva na nachal'nykh stadiakh essentsial'noi arterial'noi gipertenzii. Med. nauka i obrazovanie Urala. 2009; 1: 70–3. [in Russian]
25. Смулевич А.Б. Лекции по психосоматике. М.: МИА, 2014; с. 101–14. / Smulevich A.B. Lektsii po psikhosomatike. M.: MIA, 2014; s. 101–14. [in Russian]
 26. Kanner AM. Depression in neurological disorders. Lundbec Inst 2005; p. 161.
 27. Kivipelto M et al. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? Br Med J 2001; 322 (7300): 1447–51.
 28. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. Neurology 2009; 72: 1727–34.
 29. Perila R, White LR, Masaki K et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. Stroke 2006; 37: 1165–70.
 30. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. Arch Neurol 1999; 56: 991–6.
 31. Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia in the Rotterdam study. Neurobiol Aging 2001; 22: 407–12.
 32. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer's disease and blood pressure measured from 13 years after diagnosis in the large community study. Arch Neurol 2001; p. 1640–6.
 33. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
 34. Khalil R, Viallet F, Szymanski-Leitaud J. Evaluation psychometrique des effets du Vasobral sur les facteurs structurels de la memoir. Vie Med 1990; 71 (6): 233–40.
 35. Poncin M, Migeon P, Jamot J et al. Evaluation clinique et psychometrique de L'active du vasobral dans les troubles cognitive du vieillissement. Sem Hop Paris 1988; 64 (27): 1839–49.
 36. Камчатнов П.Р. Результаты применения препарата вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Журн. неврологии и психиатрии. 2011; 10: 70–2. / Kamchatnov P.R. Rezul'taty primeneniia preparata vazobral u patsientov s khronicheskimi rasstroistvami mozgovogo krovoobrashcheniia. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2011; 10: 70–2. [in Russian]
 37. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 10: 25–9. / Levin O.S., Barantsevich E.R., Bel'skaia G.N. i dr. Effektivnost' kombinirovannogo preparata vazobral pri distsirkulatornoi entsefalopatii. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 10: 25–9. [in Russian]
 38. Марченко И.В. Эффективность препарата вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2002; с. 19–22. / Marchenko I.V. Effektivnost' preparata vazobral u pozhilykh bol'nykh s nachal'nymi proiavlenniami nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniia i distsirkulatornoi entsefalopatiei. Novye lekarstva i novosti farmakoterapii. 2002; s. 19–22. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вахнина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: nvakhnina71@mail.ru

Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан^{✉1}, А.Л.Мазуров²

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²БУЗОО Клиническая офтальмологическая больница им. В.П.Выходцева. 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 60

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, в том числе и при когнитивных нарушениях, оказываемых врачом на этапе первичной медико-санитарной помощи, предполагает проведение их скрининга и включение в арсенал врача первого контакта лекарственных препаратов с нейропротективным и ноотропным действием.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, легкие и умеренные когнитивные нарушения, диагностика, лечение, Ноопепт.

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 74–80.

Mild to moderate cognitive impairment: current issues of diagnosis and treatment in primary health care

D.I.Trukhan^{✉1}, A.L.Mazurov²

¹Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²Clinical Ophthalmological Hospital. 644024, Russian Federation, Omsk, ul. Lermontova, d. 60

The varied scope of medical diagnostic procedures and the expansion of capacity of medical care, including cases of cognitive impairment, in primary health care, suggests need for screening of cognitive impairment and inclusion of drugs with neuroprotective and nootropic action into the arsenal of medicines of first contact physician.

Key words: primary health care, mild and moderate cognitive impairment, diagnosis, treatment, Noopept.

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Mazurov A.L. Mild to moderate cognitive impairment: current issues of diagnosis and treatment in primary health care. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 74–80.

Когнитивные функции – КФ (лат. *cognitio* – познание) – высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. С помощью КФ осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие, обработка и анализ информации; ее запоминание и хранение; обмен информацией, построение и осуществление программы действий. Соответственно, под когнитивными нарушениями (КН) понимается снижение памяти, умственной работоспособности и других КФ по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой) [1].

Проблемы когнитивных расстройств (КР) изначально рассматривались в рамках понятий «слабоумие» и «деменция», представляющих наиболее выраженные, тяжелые КН, сопровождающиеся выраженной дезадаптацией в повседневной жизни. Однако возможные вмешательства на этой стадии КР практически неэффективны, поэтому в настоящее время наряду с тяжелыми нарушениями выделяются предшествующие им – легкие (ЛКН) и умеренные КН (УКН) [2].

При ЛКН пациенты осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу, однако показатели диагностических психометрических шкал остаются в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняются незначительно. ЛКН не вызывают затруднений в повседневной жизни, даже в наиболее сложных ее формах; не обращают на себя внимания окружающих и находят свое отражение лишь в ощущениях пациента и его возможных жалобах [2, 3].

УКН представляют собой моно- или полифункциональные КР, выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости па-

циента и не приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. УКН не только отражаются в жалобах больного, но и уже обращают на себя внимание окружающих и могут препятствовать наиболее сложным формам интеллектуальной активности [2–4].

Распространенность УКН среди пожилых лиц составляет 12–17% [2, 5, 6], а среди пациентов неврологического профиля может достигать 44% [7]. Медико-социальное значение КН наряду с их высокой распространенностью определяется их последствиями: снижением работоспособности пациентов и ограничением общественных трудовых ресурсов; снижением бытовой и социальной адаптации пожилых больных; меньшей эффективностью профилактических и лечебных мероприятий, сопутствующих заболеваний и заболеваний, способствующих развитию КН; снижением качества и продолжительности жизни; значимыми материальными затратами для пациента и его семьи, а также общества в целом.

КН, таким образом, представляют собой мультидисциплинарную проблему, в решение которой вовлечены не только неврологи и психиатры, но и терапевты, кардиологи, гериатры и другие специалисты. На сегодняшний день основой системы оказания медицинской помощи является первичная медико-санитарная помощь (ПМСП). Взрослому населению ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является 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), оказы-

вающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь. Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологиях, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных заболеваниях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов.

В этой связи именно врач первого контакта становится основной фигурой в выявлении у пациента КН.

Ранняя диагностика КН предполагает наличие у врача первого контакта настороженности в отношении этого вида неврологических расстройств, особенно при работе с пациентами с факторами риска (ФР) нарушений высших мозговых функций. Наряду с наличием общепринятых ФР в настоящее время продолжается активное изучение влияния и других факторов [4, 8–15]. Основные ФР представлены в таблице.

Нарушение КФ тесно связано с возрастом больных и ассоциируется с разными заболеваниями. Особенно часто нарушения КФ встречаются при цереброваскулярных заболеваниях [16], черепно-мозговой травме [17], депрессии [18, 19], сахарном диабете [20], артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [21–24].

В этой связи первоочередной задачей врача первого контакта являются рекомендации, направленные на устранение ФР развития КН, и соответствующая лекарственная терапия имеющихся у пациента заболеваний и состояний: АГ, дислипидемии, сахарного диабета, анемии и др.

Нормализация артериального давления (АД) – одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования КР у больных АГ на этапе оказания ПМСП. Риск развития КР значимо снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующую АД. В исследованиях PROGRESS – Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) и SYST-EUR – Systolic Hypertension in Europe (в качестве антигипертензивного средства использовался антагонист кальция нитрендипин) продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития КР [25–27]. Особенно наглядно это было показано в исследовании SYST-EUR, где применение нитрендипина достоверно снижало частоту развития деменции на 50% по сравнению с плацебо [26–28].

В соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра для постановки диагноза умеренных КР необходимо наличие жалоб пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы, снижение памяти, внимания или способности к обучению, которые не достигают степени деменции, имеют в основе органическую природу и не связаны с делирием. Необходимо отметить, что в качестве патологических симптомов не рассматриваются следующие жалобы: «не помню, зачем пришел в комнату», «не могу вспомнить фамилию политика (певца, актера), которого хорошо знал» [1, 6, 29, 30].

Жалобы больного, и/или его родственников, или ближайшего окружения (последнее предпочтительнее, поскольку самооценка пациентом состояния своих КФ не всегда объективна) на снижение памяти или уменьшение умственной работоспособности являются основанием для проведения нейропсихологического обследования.

На этапе оказания ПМСП нейропсихологическое исследование на уровне врача первого контакта может быть

ФР развития КР	
Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст: пожилой	АГ
Пол: женский	Гипер- и дислипидемия
Семейный анамнез: наличие КН у родственников	Сахарный диабет, частые гипогликемии
Генетическая предрасположенность: ген, кодирующий белок-предшественник амилоида, пресенилин-1, пресенилин-2, апополипротеин Е-4	Ожирение
Анамнез жизни: черепно-мозговая травма, инсульт и транзиторные ишемические атаки, депрессия в молодом/среднем возрасте	Гипотиреоз
	Дефицит витамина В ₁₂ или фолиевой кислоты
	Анемия
	Хронический стресс
	Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя
	Гипергомоцистеинемия
	Долгосрочные воздействия загрязнения воздуха и шума
	Гиподинамия
	Низкий уровень образования

ограничено простыми скрининговыми шкалами, такими как Краткая шкала оценки психического статуса – КШОПС (Mini-Mental State Examination – MMSE), тест рисования часов, Монреальская когнитивная шкала [31–33]. Результаты Всероссийской программы исследований эпидемиологии и терапии КР в пожилом возрасте (ПРОМЕТЕЙ) позволяют рекомендовать КШОПС и тест рисования часов для широкого применения в практической деятельности не только неврологов, но и врачей других специальностей [34].

На этапе первичной специализированной медико-санитарной помощи курацию пациента осуществляет врач-невролог. Для уточнения диагноза часто требуются динамическое наблюдение за больным и повторные клинико-психологические обследования с использованием клинических шкал, которые содержат описания наиболее типичных когнитивных, поведенческих и функциональных симптомов, характерных для ранних стадий болезни Альцгеймера (БА) и других нейрогерiatricких заболеваний, – Клиническая рейтинговая шкала деменции и Общая шкала нарушений. При необходимости проводится углубленное клиническое и инструментальное обследование больного с целью выявления причины нарушений: начальных признаков нейродегенеративного процесса, сосудистой мозговой недостаточности, других неврологических заболеваний.

Изменения КФ при соматической патологии, прежде всего при заболеваниях сердца и сосудов, приводят к ухудшению психологического статуса, качества жизни и приверженности пациентов лечению и существенно ухудшают результаты терапии, вторичную профилактику и в итоге – прогноз заболевания и жизни этих больных. Именно поэтому выявление и последующее лечение нарушений КФ становятся существенным компонентом вторичной профилактики пациентов с ССЗ [21]. В этой связи в арсенале врача первого контакта целесообразно иметь эффективный лекарственный препарат с ноотропными и нейропротекторными свойствами и благоприятным профилем безопасности.

Таким препаратом можно по праву считать разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В.Закусова» оригинальный дипептидный препарат Ноопепт® (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина), ноотропные и

нейропротективные свойства которого продемонстрированы в большом количестве экспериментальных [35–50] и клинических исследований [22–24, 51–69].

Отличительной особенностью препарата является комплексное воздействие на основные механизмы защиты нейронов от повреждающих факторов. Результаты фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, обуславливают целесообразность рассмотрения патогенеза патологических изменений нервной системы и, соответственно, восстановления нарушенных функций с учетом процессов нейропластичности – фундаментального механизма аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Особую роль в модуляции нейропластических процессов играют нейротрофические факторы (НТФ) – физиологически активные полипептиды, регулирующие рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующие формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [70]. В настоящее время установлена важная роль НТФ в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и восстановлении функций при сосудистых и травматических поражениях нервной системы [71]. В работах нобелевского лауреата R.Levi-Montalcini [72, 73] отмечено, что гибель клеток нейрональной популяции может быть связана со сниженным уровнем НТФ, а их экзогенная поддержка или стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами может открыть обещающие подходы терапии.

К числу наиболее изученных НТФ относятся фактор роста нервов – NGF (Nerve Growth Factor) и НТФ BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor), относящиеся к подсемейству нейротрофинов. У взрослых НТФ выполняют нейропротективную функцию. Клинические аспекты НТФ связывают с участием в модуляции процессов адаптации, памяти и обучения. Установлено, что дефицит НТФ в гиппокампе имеет место не только при развитой БА, но и на этапе мягких КР, предшествующих переходу в это заболевание [74, 75].

В этой связи необходимо отметить ряд экспериментальных исследований, в которых показано влияние Ноопепта на экспрессию НТФ и обоснована целесообразность применения препарата в качестве средства предотвращения перехода мягких КН в БА и лечения начальных форм этого заболевания. При изучении влияния Ноопепта на экспрессию РНК НТФ NGF и BDNF в мозге крыс отмечено, что в гиппокампе экспрессия матричных РНК обоих изученных нейротрофинов усиливается уже при однократном введении препарата. В условиях длительного введения Ноопепта не только не развивается толерантность по этому эффекту, но и, напротив, имеет место дополнительное усиление нейротрофического действия, что может играть роль в реализации нейроресторативных процессов [43]. Представление о том, что увеличение экспрессии НТФ под влиянием ноотропного препарата выражено в гиппокампе, находится в полном соответствии с представлениями о значении синтеза нейротрофинов в гиппокампе как фактора, определяющего эффективность КФ, особенно в процессах консолидации и отсроченного извлечения следа памяти [74, 75]. В другом экспериментальном исследовании при длительном введении Ноопепта на фоне усиления экспрессии матричных РНК BDNF было отмечено снижение в гиппокампе крыс митогенактивируемых протеинкиназ, являющихся важным фактором амилоидогенеза и отложения τ -белков в мозговой ткани [46].

Кроме того, важную роль в реализации нейропротекторного действия Ноопепта играют холинопозитивное действие и влияние на глутамат-кальциевую эксайтотоксичность. Известно, что избыточное высвобождение глутамата при ишемии и повреждениях головного мозга (ГМ), из-

быточном образовании свободных радикалов, сильных и/или продолжительных воздействиях стрессовых факторов, умственном и эмоциональном перенапряжении, интоксикациях (в том числе при употреблении алкоголя и курении) приводит к накоплению кальция внутри клетки и реализации токсических эффектов, приводящих к нарушению работы нейронов. Ноопепт® даже в очень низкой концентрации (10^{-7} М) блокирует кальциевые каналы мембраны нейрона, ослабляет токсические эффекты глутамата и препятствует чрезмерному накоплению кальция в клетках.

Ноопепт® также оказывает антиоксидантное действие, что имеет важное значение как при сосудистых, так и дисметаболических и нейродегенеративных нарушениях работы центральной нервной системы. В экспериментальных исследованиях показано, что Ноопепт® обладает противовоспалительной активностью, за счет чего уменьшает неблагоприятную роль провоспалительных интерлейкинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Ноопепт® также можно отнести к «сосудистым ноотропам» – он улучшает реологические свойства крови, обладая антиагрегационными, фибринолитическими, антикоагулянтными свойствами, повышает антиагрегационный потенциал стенки сосудов – что приводит к улучшению кровоснабжения ГМ и способствует ранней реперфузии очага церебральной ишемии.

Нейропротективное действие Ноопепта подтверждено в экспериментальных исследованиях на разных моделях повреждения ГМ и проявляется как в повышении устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям (травма, гипоксия, электросудорожное, токсическое), так и в ослаблении степени повреждения нейронов мозга. Ноопепт® уменьшает объем очага поражения на тромботической модели инсульта и предупреждает гибель нейронов под действием нейротоксических концентраций глутамата и свободно-радикального кислорода. За счет усиления выработки антител к β -амилоиду и ослабления его токсичности, модуляции ацетилхолиновых рецепторов (преимущественно никотинового типа) и многокомпонентного нейропротективного действия, повышения экспрессии BDNF и NGF в коре и гиппокампе Ноопепт® может быть эффективен для профилактики прогрессирования БА на ее начальной (доклинической) стадии.

Описанный комплексный механизм нейропротективного действия Ноопепта обуславливает наличие выраженного ноотропного действия. Препарат способствует восстановлению памяти и других КФ, нарушенных в результате разных повреждающих воздействий – травма мозга, локальная и глобальная ишемия, пренатальные повреждения (алкоголь, гипоксия). Как в экспериментальных, так и в ряде клинических исследований показано, что Ноопепт® облегчает не только процессы первоначальной обработки информации, ее фиксации и консолидации, но и ее извлечения. Это отличает препарат от других ноотропов, которые преимущественно влияют на начальные фазы обработки информации [51, 52, 54, 56, 59].

Препарат изучен у взрослых с нарушениями памяти, внимания и другими КР, возникшими после черепно-мозговой травмы, при органических заболеваниях ГМ сосудистого и травматического генеза, хронической цереброваскулярной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии, после перенесенного инсульта [54, 57, 58, 60, 63–65]. Результаты этих исследований подтверждают полученные в эксперименте данные о наличии у Ноопепта не только ноотропного, но и легкого стимулирующего (активирующего), антиастенического, анксиолитического, вегетонормализующего действия. Установлено, что в терапевтических дозах препарат отличается хорошей переноси-

мостью и не вызывает стимулирующего и седативного действия, бессонницы и инсомнии [54, 59].

В ходе многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования было проведено изучение эффективности и безопасности Ноопепта у больных с ЛКН при органических заболеваниях ГМ сосудистого и травматического генеза по сравнению с пирацетамом [52]. Уменьшение нарушений внимания и памяти при применении Ноопепта отмечалось со 2–4-й недели терапии, что проявлялось как в результатах целенаправленного тестирования, так и в общении и эффективности повседневной деятельности. Влияние Ноопепта на нарушения КФ проявлялось в статистически достоверной редукции показателей шкал MMSE, BPRS, CCSE, начиная с 3-й недели терапии. Достоверная положительная динамика, свидетельствующая о ноотропном эффекте Ноопепта, отмечалась, начиная со 2–3-й недели терапии по всем показателям BCRS у больных с органическим эмоционально-лабильным (астеническим) расстройством сосудистого генеза; у пациентов с посткоммоционным синдромом – по способности концентрироваться и считать, кратковременной памяти на текущие события, долговременной памяти на прошлое.

Эффективность Ноопепта, оцененная по показателю выраженности заболевания к концу курса лечения по шкале CGI – Clinical Global Impression Scale (Шкала общего клинического впечатления), достоверно превосходила результативность пирацетама у пациентов с органическим эмоционально-лабильным расстройством. Терапия Ноопептом приводила к более быстрой редукции психопатологических признаков (по шкале оценки выраженности симптоматики) по сравнению с пирацетамом – что свидетельствует о большей выраженности антиастенического и анксиолитического эффектов. Также Ноопепт® оказывал более выраженное вегетонормализующее действие. Важно отметить, что Ноопепт® характеризовался более благоприятным профилем безопасности по сравнению с пирацетамом (применение пирацетама характеризовалось большей частотой, выраженностью и спектром нежелательных явлений, в которых у больных преобладали эффекты, связанные с избыточным стимулирующим действием препарата, а также соматовегетативные нарушения).

В многоцентровом клиническом исследовании НОВАТОР (Ноопепт® в терапии умеренных когнитивных расстройств) под руководством академика Н.Н.Яхно показана эффективность Ноопепта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 и 2-й степени атеросклеротического и гипертонического генеза и УКН. По результатам проведенного исследования показано положительное влияние терапии Ноопептом на КФ обследованных больных: внимание, память, нейродинамические функции, что подтверждает достоверное улучшение общего балла по КШОПС (MMSE), показателя теста рисования часов, а также показателей теста категориальных ассоциаций. Применение Ноопепта характеризовалось хорошей переносимостью, нарастающим эффектом и сбалансированным действием, что позволяет обоснованно рассматривать Ноопепт® в качестве ноотропного препарата для симптоматической терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [58].

У пациентов, перенесших ишемический инсульт и имевших умеренные КР, включение Ноопепта в комплексную терапию (антигипертензивными, антиагрегантными, гиполипидемическими средствами) приводило к более выраженному улучшению показателей шкалы MMSE по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию [65]. Общая оценка эффективности терапии, согласно шкале общего клинического впечатления об изменении GCIC, в группе лечения Ноопептом со-

ответствовала умеренному улучшению, в то время как в контрольной группе динамики по этой шкале выявлено не было. Терапия Ноопептом хорошо переносилась, случаев досрочного прекращения терапии не зарегистрировано.

При изучении эффективности Ноопепта при КР сосудистого генеза у пациентов молодого возраста (16–45 лет), страдавших АГ 2-й степени или эссенциальной артериальной гипотензией (ЭАГ), показано, что длительное применение препарата (в течение 2 мес, 2 раза в год – весна, осень) приводило к улучшению КФ в виде нарастания среднего балла по когнитивным тестам. Общее число пациентов с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии уменьшилось на 44,5% в группе больных АГ и на 52,5% – в группе пациентов с ЭАГ [63].

Опыт применения Ноопепта для коррекции КН у больных с ССЗ позволяет рекомендовать Ноопепт® в качестве препарата 1-й линии патогенетической терапии заболеваний, требующих назначения ноотропов, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Эффект Ноопепта у больных с ССЗ проявляется в улучшении таких КФ, как мышление, внимание и кратковременная память, и в сочетании «мягкого» стимулирующего, анксиолитического эффекта и вегетонормализующего действия без нарушения сна. С учетом безопасного терапевтического профиля препарата, отсутствия синдрома «отмены» и неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными препаратами он может использоваться у больных разного возраста с мягкими КР, на фоне соматической сердечно-сосудистой патологии и может хорошо сочетаться с базисной терапией этих пациентов [21, 22].

КН в настоящее время рассматриваются большинством экспертов как частично курабельное состояние [1–3]. Хотя возможности этиотропной и патогенетической терапии заболеваний и состояний, сопровождающихся КН, часто ограничены, симптоматическая терапия в большинстве случаев способна уменьшить выраженность имеющихся расстройств и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников, продлить время активной самостоятельной деятельности. Наибольшие перспективы имеют ранняя диагностика и терапия ранних стадий когнитивной недостаточности на этапе оказания ПМСП, когда пациент еще в значительной степени сохраняет навыки самостоятельной жизни. Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемых врачами на этапе ПМСП, предполагает включение в арсенал лекарственных средств, используемых врачами первого контакта, отечественного препарата с ноотропными и нейропротективными свойствами, подтвержденными в экспериментальных и клинических исследованиях, – Ноопепта.

Литература/References

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i staryeskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- 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]
- Захаров В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. Рус. мед. журн. 2008; 12: 1645–9. / Zakharov V.V. Printsipy vedeniya patsientov s kognitivnymi narusheniyami bez dementsii. Rus. med. zhurn. 2008; 12: 1645–9. [in Russian]
- Apostolo J, Holland C, O'Connell MD et al. Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAH). Maturitas 2016; 83: 83–93.
- DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc 2000; 48: 775–82.
- 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]
- Graham JE, Rockwood K, Beattie EL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997; 349: 1793–6.
- Захаров В.В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2014; 1: 21–7. / Zakharov V.V. Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2014; 1: 21–7. [in Russian]
- Glugaj M, Winkler A, Weimar C et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. J Alzheimers Dis 2015; 49 (4): 1031–42.
- Papachristou E, Ramsay SE, Papacosta O et al. The Test Your Memory cognitive screening tool: sociodemographic and cardiometabolic risk correlates in a population-based study of older British men. Int J Geriatr Psychiatry 2015.
- Knopman DS, Beiser A, Machulda MM et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. Neurology 2015; 85 (19): 1712–21.
- Leher P, Villaseca P, Hogervorst E et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. Climacteric 2015; 18 (5): 678–89.
- Booker A, Jacob LE, Rapp M et al. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. Int Psychogeriatr 2016; p. 1–7.
- Van Rooij FG, Kessels RP, Richard E et al. Cognitive Impairment in Transient Ischemic Attack Patients: A Systematic Review. Cerebrovasc Dis 2016; 42 (1–2): 1–9.
- Tzivian L, Glugaj M, Winkler A et al. Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. Environ Health Perspect 2016.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. 2014; 1: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniyakh. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 1: 14–21. [in Russian]
- Захаров В.В., Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 4: 88–93. / Zakharov V.V., Drozdova E.A. Kognitivnye narusheniia u bol'nykh s cherepno-mozgovoi travmoi. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2013; 4: 88–93. [in Russian]
- Смуглевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. М., 2000. / Smulevich A.B. Depressii v obshchemeditsinskoi praktike. M., 2000. [in Russian]
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 18–26. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri depressii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 1: 18–26. [in Russian]
- Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2013; 7 (85): 29–35. / Strokov I.A., Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabeticheskaiia entsefalopatiia. Sovremennoe sostoianie problemy. Doktor.Ru. 2013; 7 (85): 29–35. [in Russian]
- Куимов А.Д., Ярохно Н.Н., Шилмурзаев Б.С. Лечение депрессивного синдрома у больных ишемической болезнью сердца. Рус. мед. журн. 2011; 14: 874–6. / Kuimov A.D., Iarokhno N.N., Shilmurzaev B.S. Lechenie depressivnogo sindroma u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Rus. med. zhurn. 2011; 14: 874–6. [in Russian]
- Куимов А.Д., Голубкова М.Е. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология и ревматология. 2012; 2: 49–51. / Kuimov A.D., Golubkova M.E. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Nevrologiia i revmatologiia. 2012; 2: 49–51. [in Russian]
- Чухловина М.Л. Неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний. Справ. поликлин. врача. 2012; 8: 51–3. / Chukhlovina M.L. Nevrologicheskie oslozhneniia serdechno-sosudistykh zabolevanii. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 8: 51–3. [in Russian]
- Захаров В.В., Вахнина Н.В., Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений у пациента с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью: как сделать правильный выбор. Эффективная фармакотерапия. 2014; 12: 12–8. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Ostroumova O.D. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u patsienta s arterial'noi gipertenziei i serdechnoi nedostatochnost'iu: kak sdelat' pravil'nyi vybor. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 12: 12–8. [in Russian]
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
- 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.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. Lancet 1998; 352: 1347–51.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 2046–52.
- Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint Meeting 2005; 10: 24–32.
- Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22 (5–6): 465–70.

31. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psych* 2002; 47 (8): 723–33.
32. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (2): 98–106. / Zakharov V.V. Neiropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost' i vozmozhnost' primeneniia. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (2): 98–106. [in Russian]
33. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические расстройства: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Zakharov V.V., Voznesenskaia T.G. Nervno-psikhicheskie rasstroistva: diagnosticheskie testy. M.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
34. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («ПРОМЕТЕЙ»). *Неврол. журн.* 2006; 11: 27–32. / Zakharov V.V. Vserossiiskaia programma issledovaniy epide-miologii i terapii kognitivnykh rasstroistv v pozhilom vozraste («PROMETEI»). *Nevrol. zhurn.* 2006; 11: 27–32. [in Russian]
35. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2002; 5: 66–72. / Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. Original'nyi nootropnyi i neiroprotektivnyi preparat noopept. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2002; 5: 66–72. [in Russian]
36. Бобкова Н.В., Грудень М.А., Самохин А.Н. и др. Ноопепт улучшает пространственную память и стимулирует образование антител к префронтальной структуре β-амилоида (25–35) у мышей. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2005; 5: 11–5. / Bobkova N.V., Grudeny M.A., Samokhin A.N. i dr. Noopept uluchshayet prostranstven-nuyu pamiat' i stimuliruet obrazovanie antitel k prefibrilarnoi strukture β-amiloida (25–35) u myshei. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2005; 5: 11–5. [in Russian]
37. Гаврилова С.А., Ус К.С., Островская Р.У., Кошелев В.Б. Нейропротекторный эффект пролинсодержащего дипептида ноопепта на модели мозгового инсульта, вызванного дистальной перевязкой средней мозговой артерии. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2006; 4: 16–8. / Gavrilova S.A., Us K.S., Ostrovskaya R.U., Koshelev V.B. Neiroprotektorny efekt prolinsoderzhashchego dipeptida noopepta na modeli mozgovogo insul'ta, vyzvannogo distal'noi perev'язkoj srednei mozgovoi arterii. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2006; 4: 16–8. [in Russian]
38. Ус К.С., Клодт П.М., Кудрин В.С. и др. Влияние дипептидного нейропротекторного препарата ноопепт на высвобождение глутамата срезами коры головного мозга крыс. *Нейрохимия*. 2006; 2: 122–6. / Us K.S., Klodt P.M., Kudrin V.S. i dr. Vliianie dipeptidnogo neiroprotektornogo preparata noopept na vysvobozhdenie gluta-mata srezami kory golovnogo mozga kry. *Neirokhimiia*. 2006; 2: 122–6. [in Russian]
39. Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Алексеева С.В. и др. Иммунофармакологические свойства ноопепта. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2007; 7: 54–7. / Kovalenko L.P., Shipaeva E.V., Alekseeva S.V. i dr. Immunofarmakologicheskie svoi-stva noopepta. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2007; 7: 54–7. [in Russian]
40. Бельник А.П., Островская Р.У., Поletaева И.И. Дипептидный препарат ноопепт устраняет вызванный скополamiном дефицит пространственной памяти у мышей BALB/C. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2007; 4: 407–10. / Bel'nik A.P., Ostrovskaya R.U., Poletaeva I.I. Di-peptidnyi preparat noopept ustran'iaet vyzvannyi skopolaminom defitsit prostranstvennoy pamiati u myshei BALB/C. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2007; 4: 407–10. [in Russian]
41. Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У. Оригинальный ноотропный препарат «ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2008; 7: 65–8. / Radionova K.S., Bel'nik A.P., Ostrovskaya R.U. Original'nyi nootropnyi prepa-rat «noopept» ustran'iaet defitsit pamiati, vyzvannyi blokadoi M- i N-kholinoretseptor-ov u kry. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2008; 7: 65–8. [in Russian]
42. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность препарата «ноопепт» при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением бета-амилоида 25,35 в базальные ядра Мейнerta крыс). *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2008; 7: 84–8. / Ostrovskaya R.U., Bel'nik A.P., Storozheva Z.I. Effektivnost' preparata «noopept» pri eksperi-mental'noi modeli bolezni Al'tsgeimera (kognitivnyi defitsit, vyzvannyi vvedeniem beta-amiloida 25,35 v bazal'nye yadra Meinerta kry. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2008; 7: 84–8. [in Russian]
43. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Цаплина А.П. и др. Ноопепт стимулирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2008; 9: 310–3. / Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Tsaplina A.P. i dr. Noopept stimuliruet ekspressiiu NGF i BDNF v gippokampe kry. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2008; 9: 310–3. [in Russian]
44. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Ноопепт уменьшает постischemические функционально-метаболические нарушения в головном мозге крыс с разной устойчивостью к гипоксии. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2009; 3: 311–6. / Zarubina I.V., Shabanov P.D. Noopept umen'shaet postischemicheskie funktsio-nal'no-metabolicheskie narusheniia v golovnom mozge kry. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2009; 3: 311–6. [in Russian]
45. Островская Р.У., Цаплина А.П., Вахитова Ю.В. и др. Эффективность ноотропного и нейропротекторного дипептида ноопепта на стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 1: 2–6. / Ostrovskaya R.U., Tsaplina A.P., Vakhitova Yu.V. i dr. Effektivnost' nootropnogo i neiro-protektornogo dipeptida noopepta na streptozotsinovo model bolezni Al'tsgeimera u kry. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2010; 1: 2–6. [in Russian]
46. Островская Р.У., Вахитова Ю.В., Салимгареева М.Х. и др. К механизму действия ноопепта: снижение активности стресс-индуцированных протеинкиназ и активация экспрессии нейтрофинов. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2010; 10: 2–5. / Ostrovskaya R.U., Vakhitova Yu.V., Salimgareeva M.Kh. i dr. K mekhanizmu deist-via noopepta: snizhenie aktivnosti stress-indutsirovannykh proteinkinaz i ak-tivatsiia ekspressii neutrofinov. *Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2010; 10: 2–5. [in Russian]
47. Скребицкий В.Г., Кондратенко Р.В., Поваров И.С., Деревягин В.И. Пептидгигическая модуляция синаптической активности гиппокампа. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2011; 11: 1169–78. / Skrebitskii V.G., Kondratenko R.V., Pova-rov I.S., Dereviagin V.I. Peptidgigicheskaia modulatsiia sinapticheskoi aktivnosti gip-pokampa. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M.Sechenova*. 2011; 11: 1169–78. [in Russian]
48. Романова Г.А. Нейропротекция при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. *Патогенез*. 2012; 2: 28–31. / Romanova G.A. Neiropro-teksiia pri eksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnogo mozga. *Pa-togenez*. 2012; 2: 28–31. [in Russian]
49. Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И. и др. Ноотропный дипептид «ноопепт» усиливает вызванную тормозную передачу в гиппокампе. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2014; 9: 336–8. / Povarov I.S., Kondratenko R.V., Dereviagin V.I. i dr. Nootropnyi dipeptid «noopept» usilivayet vyzvannuiu tormoznuiu peredachu v gippokampe. *Biulleten' eksperim. biologii i meditsiny*. 2014; 9: 336–8. [in Russian]
50. Антипова Т.А., Николаев С.В., Островская Р.У. и др. Дипептидный аналог пиррацетам ноопепт увеличивает жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии HT-22 на модели глутаматной токсичности. *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2016; 1: 68–71. / Antipova T.A., Nikolaev S.V., Ostrovskaya R.U. i dr. Di-peptidnyi analog piratsetama noopept uvelichivayet zhiznesposobnost' gippokam-pal'nykh neuronov linii HT-22 na modeli glutamatoi toksichnosti. *Biulleten' ekspe-rim. biologii i meditsiny*. 2016; 1: 68–71. [in Russian]
51. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Лечение психических нарушений в практике невролога. Клиническое исследование нового пептидного препарата ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 112–7. / Neznamov G.G., Teleshova E.S., Siuniakov S.A. i dr. Lechenie psikhicheskikh narushenii v praktike nevrologa. Klinicheskoe issledovanie novogo peptidnogo preparata noopept u bol'nykh s psikhoorganicheskimi rasstroistvami. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 112–7. [in Russian]
52. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Сравнительная эффективность Ноопепта и пиррацетам при терапии астенических расстройств и нарушений органического генеза. *Рус. мед. журн.* 2007; 5: 434–7. / Avedisova A.S., Iastrebov D.V. Sravnitel'naya effektivnost' Noopepta i piratsetama pri terapii astenicheskikh rasstroistv i narushenii organicheskogo geneza. *Rus. med. zhurn.* 2007; 5: 434–7. [in Russian]
53. Горшунуова Н.К., Соболева Н.И., Желтобрюх А.В. Коррекция когнитивных расстройств и нарушений первичного звена гемостаза у пожилых пациентов. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (7). http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-07-2008/ / Gorshunova N.K., Soboleva N.I., Zheltobriukh A.V. Korrektsiia kognitivnykh rasstroistv i narushenii pervichnogo звена gemostaza u pozhilykh patsientov. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (7). [in Russian]
54. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С. Результаты сравнительного изучения Ноопепта и пиррацетам при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2008; 3: 33–42. / Neznamov G.G., Teleshova E.S. Rezul'taty sravnitel'nogo izuchenii Noopepta i piratsetama pri lechenii bol'nykh s legkimi kognitivnymi narusheniami pri organicheskikh zabolevaniakh golovnogo mozga sosudistogo i travmaticheskogo geneza. *Zhurn. nevrologii i psikhii-atrii*. 2008; 3: 33–42. [in Russian]
55. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б. и др. Опыт клинического применения ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Соврем. терапия психических расстройств*. 2008; 1: 27–32. / Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B. i dr. Opyt klinicheskogo primeneniia noopepta v lechenii sindroma miagkogo kognitivnogo snizhenii. *Sovrem. terapiia psikhicheskikh rasstroistv*. 2008; 1: 27–32. [in Russian]
56. Аведисова А.С., Куликова Т.Ю., Файзуллоев А.З. и др. Адаптогенное действие Ноопепта у больных с астеническими расстройствами. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2008; 2: 29–35. / Avedisova A.S., Kulikova T.Yu., Fai-zullov A.Z. i dr. Adaptogennoe deistvie Noopepta u bol'nykh s astenicheskimi rasstroistvami. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2008; 2: 29–35. [in Russian]
57. Дамулин И.В., Антоненко Л.М. Эффективность и переносимость препарата Ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2009; 1: 31–5. / Damu-lin I.V., Antonenko L.M. Effektivnost' i perenosimost' preparata Noopept pri distir-kulatornoi entsfalopatii s kognitivnymi narusheniami. *Consilium Medicum. Ne-u-rology and Rheumatology (Suppl.)*. 2009; 1: 31–5. [in Russian]
58. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Эффективность Ноопепта при лечении умеренных когнитивных расстройств у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (9): 37–41. / Shmyrev V.I., Kryzhanovskii S.M. Effektivnost' Noopepta pri lechenii umerennykh kognitivnykh rasstroistv u bol'nykh s distir-kulatornoi entsfalopatiei. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (9): 37–41. [in Russian]
59. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Антоненко Л.М. Ноопепт в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с умеренными когнитивными нарушениями. *Лечащий врач*. 2009; 5: 70–4. / Iakhno N.N., Damulin I.V., Antonenko L.M. Noopept v lechenii distir-kulatornoi entsfalopatii s umerennymi kognitivnymi narusheniami. *Lechashchii vrach*. 2009; 5: 70–4. [in Russian]

60. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В., Стурова Ю.В. Эффективность препарата ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009; 5: 62–4. / Barantsevich E.R., Posokhina O.V., Sturova Yu.V. Effektivnost' preparata noopept pri distsirkulatornoi entsefalopatii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2009; 5: 62–4. [in Russian]
61. Островская Р.У., Цаплина А.П., Гудашева Т.А. Перспективы применения дипептидного препарата ноопепт при когнитивном дефиците. Психиатрия. 2009; 2: 30–7. / Ostrovskaya R.U., Tsaplina A.P., Gudasheva T.A. Perspektivy primeneniia dipetidnogo preparata noopept pri kognitivnom defitsite. Psikhiatriia. 2009; 2: 30–7. [in Russian]
62. Давыдова Н.Г., Кузнецова Т.П., Чеснокова Н.Б. Влияние препарата «ноопепт» на основные показатели зрительных функций и коагулограммы крови у больных хронической сердечно-сосудистой недостаточностью и открытоугольной глаукомой. Рус. мед. журн. Клин. офтальмология. 2009; 1: 12–5. / Davydova N.G., Kuznetsova T.P., Chesnokova N.B. Vliianie preparata «noopept» na osnovnye pokazateli zritel'nykh funktsii i koagulogrammy krovi u bol'nykh khronicheskoi serdechno-sosudistoi nedostatocnost'iu i otkrytougol'noi glaukomoj. Rus. med. zhurn. Klin. oftalmologiya. 2009; 1: 12–5. [in Russian]
63. Долгова И.Н., Стародубцев А.И. Когнитивные расстройства сосудистого генеза у пациентов молодого возраста. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 10: 14–6. / Dolgova I.N., Starodubtsev A.I. Kognitivnye rasstroistva sosedistogo geneza u patsientov molodogo vozrasta. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 10: 14–6. [in Russian]
64. Одинак М.М., Воробьев С.В., Лобзин В.Ю. и др. Применение Ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза. Справ. поликлин. врача. 2011; 2: 56–9. / Odinak M.M., Vorob'ev S.V., Lobzin V.Yu. i dr. Primenenie Noopepta u bol'nykh s legkimi kognitivnymi narusheniami posttravmaticheskogo geneza. Sprav. poliklin. vracha. 2011; 2: 56–9. [in Russian]
65. Амелин А.В., Илюхина А.Ю. Ноопепт в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2011; 1: 69–71. / Amelin A.V., Iliukhina A.Yu. Noopept v terapii umerennykh kognitivnykh rasstroistv u patsientov, perenessikh ishemichekii insult. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2011; 1: 69–71. [in Russian]
66. Стуров Н.В. Применение препарата ноопепт® при когнитивных нарушениях различного генеза. Трудный пациент. 2012; 11: 28–32. / Sturov N.V. Primenenie preparata noopept® pri kognitivnykh narusheniakh razlichnogo geneza. Trudnyi patsient. 2012; 11: 28–32. [in Russian]
67. Ванчакова Н.П. Клинический случай пациента с когнитивным дефицитом. Симптомы мягкого когнитивного дефицита у больной. Справ. поликлин. врача. 2012; 1: 30–2. / Vanchakova N.P. Klinicheskii sluchai patsienta s kognitivnym defitsitom. Simptomy miagkogo kognitivnogo defitsita u bol'noi. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 1: 30–2. [in Russian]
68. Долгова И., Стародубцев А. Коррекция цереброваскулярных нарушений у больных с идиопатической артериальной гипотензией. Врач. 2013; 12: 27–31. / Dolgova I., Starodubtsev A. Korrektsiia tserebrovaskuliarnykh narushenii u bol'nykh s idiopaticheskoi arterial'noi gipotenziei. Vrach. 2013; 12: 27–31. [in Russian]
69. Островская Р.У., Ягубова С.С. Общие механизмы в патогенезе болезни Альцгеймера и диабета: пути фармакологической коррекции. Психиатрия. 2014; 1: 35–43. / Ostrovskaya R.U., Iagubova S.S. Obshchie mekhanizmy v patogeneze bolezni Al'tsgeimera i diabeta: puti farmakologicheskoi korrektsii. Psikhiatriia. 2014; 1: 35–43. [in Russian]
70. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. J Neurosci 2002; 22: 629–34.
71. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? Mol Psychiatry 2007; 12: 1079–88.
72. Levi-Montalcini R, Aloe L. Tropic, trophic, and transforming effects of nerve growth factor. Adv Biochem Psychopharmacol 1980; 25: 3–15.
73. Levi-Montalcini R, Calissano P. The nerve-growth factor. Sci Am 1979; 240 (6): 68–77.
74. Seifert B, Eckenstaler R, Röncke R et al. Amyloid-Beta Induced Changes in Vesicular Transport of BDNF in Hippocampal Neurons. Neural Plast 2016; 2016: 4145708.
75. Buchman AS, Yu L, Boyle PA et al. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. Neurology 2016; 86 (8): 735–41.

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

Мазуров Андрей Львович – канд. мед. наук, доц., врач-кардиолог БУЗОО КОБ им. В.П.Выходцева. E-mail: mazurovandrey@yandex.ru

Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией

П.Р.Камчатнов^{✉1}, М.А.Евзельман²

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

²ФГБОУ ВПО Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева. 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Сахарный диабет – распространенное заболевание, одним из осложнений которого становится диабетическая полинейропатия (ДПН). ДПН проявляется двигательными и чувствительными нарушениями, причем именно нейропатический болевой синдром становится важной причиной снижения качества жизни больных. Поражение вегетативной нервной системы в рамках ДПН ассоциировано с риском жизнеугрожающих состояний (инсульт, тяжелые нарушения ритма сердца) и наступлением летального исхода. Рассматриваются возможности применения препарата тиоктовой кислоты (Октопилен®) в качестве средства патогенетической терапии ДПН. Приведены данные об эффективности габапентина (Конвалис®) для купирования болевого синдрома при ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная полинейропатия, тиоктовая кислота, габапентин, Октопилен, Конвалис.

✉pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Евзельман М.А. Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 81–84.

Complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy

P.R.Kamchatnov^{✉1}, M.A.Evzelman²

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;

²I.S.Turgenev Oryol State University. 302026, Russian Federation, Oryol, ul. Komsomol'skaia, d. 95

Diabetes mellitus is a common disease, one of the complications which becomes diabetic polyneuropathy (DPN). DPN is shown in motor and sensory disorders, and neuropathic pain is becoming an important reason for the decline in quality of life. The defeat of the autonomic nervous system in the cash flow associated with the risk of life-threatening conditions (stroke, severe heart rhythm disturbances) and the onset of death. The possibilities of application thioctic acid drug (Octopilen®) as a means of pathogenetic therapy of DPN. The data on the effectiveness of gabapentin (Convalis®) for the relief of pain in DPN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, thioctic acid, gabapentin, Octopilen, Convalis.

✉pavkam7@gmail.com

For citation: Kamchatnov P.R., Evzelman M.A. Complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 81–84.

На протяжении последних десятилетий регистрируется значительный рост числа больных сахарным диабетом (СД) типа 2. Есть основания предполагать связь роста заболеваемости с вредоносным воздействием окружающей среды, снижением уровня физической активности, нерациональной диетой с избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов, некоторыми другими факторами. Важно также отметить возросшую настороженность медиков в отношении выявления СД, совершенствование методов диагностики этого заболевания и его осложнений. Внедрение в клиническую практику современных методов ранней диагностики, коррекция нарушений углеводного обмена, эффективное предупреждение осложнений способны сделать более благоприятным течение заболевания и снизить обусловленные им летальность и утрату трудоспособности.

Патогенез диабетической полинейропатии

В силу ряда особенностей биохимических нарушений, наблюдающихся в организме при СД типа 2, одним из наиболее частых его осложнений является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической полинейропатии (ДПН). Важным патогенетическим механизмом становится активация гексозоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением в тканях промежуточных продуктов ее обмена, в частности, глюкозо-6-фосфата [1]. Последующая активация системы киназ (в частности, протеинкиназы C) ведет к образованию большого количества конечных продуктов гликирования белков и накоплению их в тканях. В результате указанных изменений развиваются эндотелиальная дисфункция с преимущественным поражением микроциркуляторного русла, диабетическая микроангиопатия, включающая поражение *vasa nervorum*, которые приводят к нарушению структуры и функции периферических нервов.

Важным звеном патогенеза ДПН является развитие оксидантного стресса и перекисного окисления липидов с образованием большого количества свободных радикалов, также ведущих к поражению мембран нейронов и их органелл, разрушению митохондриальной ДНК, индукции некоторых других патогенетических механизмов [2]. Показана связь процессов перекисного окисления с инициацией таких важных патофизиологических процессов, как митохондриальная дисфункция с дальнейшим усугублением расстройств энергетического метаболизма, нарушением кальциевого гомеостаза, активацией апоптоза. Более быстрое развитие поражения нервной системы с выраженным неврологическим дефицитом наблюдается у пациентов с недостаточностью эндогенной антиоксидантной системы. Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию ДПН, позволяющие объяснить ее развитие даже в условиях эффективного контроля гликемии [3]. Дальнейшие исследования позволят уточнить представления о патогенезе поражения нервной системы при СД типа 2 и расшифровать новые патогенетические механизмы.

При морфологическом исследовании периферических нервов при ДПН обнаруживаются признаки демиелинизации, к которым впоследствии присоединяются явления поражения осевого цилиндра. Наиболее тяжелыми и прогностически неблагоприятными формами ДПН становятся тотальное поражение нервного волокна и гибель нейронов, расположенных в спинном мозге или чувствительных и вегетативных ганглиях. Изменения выявляются в разных нервах, степень их выраженности может быть различной и модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Считается, что в первую очередь поражаются толстые миелинизированные волокна, относительно реже – тонкие медленнопроводящие. Характер и тяжесть поражения двигательных, чувствительных и вегетативных волокон в значительной степени определяют клиническую картину заболевания [4].

Клиническая картина

Проявления ДПН разнообразны и определяются комбинацией моторных, сенсорных и вегетативных проявлений, а также степенью их выраженности. Наиболее частой формой становится дистальная симметричная ДПН. Один из ярких проявлений ДПН – болевой синдром (БС), локализованный преимущественно в дистальных отделах конечностей и имеющий выраженный нейропатический характер. Отличительной его особенностью является возникновение болевых ощущений вне связи с раздражением болевых рецепторов [5]. Боль носит упорный характер, имеет неприятный, тяжело переносимый жгучий, стреляющий характер и, что принципиально важно, практически не поддается купированию при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. Устранение такой боли является сложной терапевтической задачей, зачастую требует эмпирического подбора препаратов и выбора их оптимальной дозировки, несмотря на сформулированные алгоритмы лечения пациентов с ДПН. В связи с этим значительное количество исследований посвящено проблеме разработки терапевтических подходов к лечению пациентов с болевой ДПН.

Двигательные нарушения при ДПН характеризуются вялыми парезами, которые чаще выявляются в дистальных отделах конечностей и реже – в проксимальных отделах ног. При множественной диабетической мононейропатии распространенность парезов может носить мозаичный характер. Несмотря на то что проявления периферических парезов наблюдаются у значительного числа пациентов с ДПН, они нечасто определяют тяжесть состояния больных, снижают качество их жизни и являются поводом для обращения за медицинской помощью.

Значительный практический интерес представляют вегетативные проявления ДПН (вегетативная ДПН – ВДПН). Считается, что проявления ВДПН имеются у 1/2 больных СД типа 2 и у 45% пациентов с впервые обнаруженным СД типа 2 [6]. Основными проявлениями становятся локальные трофические расстройства, которые наряду с нарушениями микроциркуляции приводят к формированию диабетической стопы, расстройства сердечного ритма вплоть до развития фатальных аритмий, артериальная гипер- или гипотензия, гастроинтестинальные нарушения, нарушения функций мочеполовой и других органов и систем организма [7, 8]. Характер клинических проявлений ВДПН в значительной степени определяется степенью поражения пре- и постганглионарных волокон симпатической и парасимпатической систем [9].

Несмотря на значительную распространенность, ВДПН диагностируется относительно редко, как правило, в тех случаях, когда имеется развернутая клиническая картина, что в значительной степени обусловлено разнообразием проявлений и отсутствием специфических симптомов. Вместе с тем ВДПН и ее раннее обнаружение имеют большое значение, так как ее наличие ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения СД типа 2, развитием ишемического инсульта, наступлением внезапной смерти, в частности, вследствие инфаркта миокарда (в том числе – безболевого) и фатальных сердечных аритмий [10]. По сути дела, ВДПН является как фактором риска развития осложненного СД типа 2, так и важным маркером поражения нервной системы при его наличии.

Вполне очевидно, что настороженность в отношении ВДПН требует раннего ее обнаружения с использованием клинических тестов (пробы Ашнера–Даньини, Вальсальвы, клино- и ортостатические пробы), интервалокардиографии, возможно, биопсии и гистологического исследования периферических нервов. Выявление признаков поражения периферических нервов может служить основанием для своевременного начала лечения и предупреждения тяжелых осложнений СД типа 2.

Принципы терапии

Основными направлениями ведения больного СД типа 2 становятся строгий контроль гликемии и устранение факторов риска прогрессирования самого заболевания и его осложнений. Наряду с этим целесообразно использование и других методов лечения. Одним из перспективных направлений терапии пациентов с ДПН является применение антиоксидантов, уменьшающих избыточное содержание свободных радикалов и предупреждающих развитие оксидантного стресса. Мощным антиоксидантным эффектом является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), широко используемая в клинической практике, лекарственным препаратом которой является Октолипен®. Антиоксидантный эффект АЛК реализуется как вследствие способности выполнять функции ловушки свободных радикалов, так и за счет участия в восстановлении окисленной формы ключевого естественного антиоксиданта организма – витамина Е. Также АЛК выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Кроме того, АЛК оказывает мощное антиоксидантное действие в нейронах, установлена способность препарата повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих формирование оболочки периферических нервов, в условиях гипергликемии [11]. Введение АЛК повышает выживаемость нейронов не только при стойкой гипергликемии и ее последствиях, но и интермиттирующей гипергликемии, связанной с резким повышением образования свободных радикалов и развитием оксидантного стресса.

Накоплен значительный клинический опыт применения препаратов АЛК у пациентов с ДПН. Результаты серии рандомизированных клинических исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY) свидетельствуют о высокой ее эффективности у данного контингента больных [12]. Положительный эффект в виде статистически значимого 50% уменьшения клинических проявлений ДПН (снижение интенсивности болевого нейропатического синдрома, уменьшение выраженности парестезий, восстановление изначально сниженной чувствительности) был зарегистрирован более чем у 1/2 включенных в исследования пациентов. Результаты клинических наблюдений были подтверждены данными электрофизиологического обследования (электромиография, электронейромиография), оценки вариабельности сердечного ритма.

Получены положительные результаты клинического исследования эффективности применения препаратов АЛК у пациентов с СД типа 2, ВДПН, в частности, с эректильной дисфункцией [13]. Парентеральное введение препарата по 600 мг/сут на протяжении 7 дней (стартовая терапия) и последующий пероральный прием по 600 мг/сут на протяжении 11 нед продемонстрировали значительный положительный эффект в виде восстановления эректильной функции, улучшение целого ряда параметров, характеризующих качество жизни.

Несмотря на то что препараты АЛК не зарегистрированы в некоторых странах в качестве средства терапии больных с ДПН, именно они могут рассматриваться в качестве препарата выбора не только для симптоматической, но и патогенетической терапии таких пациентов [14]. Результаты недавнего метаанализа серии исследований, посвященных возможностям терапии пациентов с болевой ДПН, в который были включены 11 883 больных из 58 исследований, показали, что применение АЛК оказывало противоболевой эффект (уменьшение интенсивности БС на 50%), статистически значимо не отличающийся от такового при назначении амитриптилина, при значительно лучшей переносимости [15]. Результаты другого метаанализа (включены данные 15 рандомизированных клинических исследований) показали, что назначение препаратов АЛК по 300–600 мг/сут на протяжении 2–4 нед приводило к уменьшению интенсивности так называемых «позитив-

ных» симптомов (нейропатическая боль, аллодиния, парестезии), которое подтверждалось результатами электромиографии (нарастание скорости проведения импульса по срединному и большеберцовому нервам) [16]. Достоверный положительный эффект был достигнут, несмотря на относительно короткий срок лечения, кроме того, были подтверждены хорошая переносимость и отсутствие значимых лекарственных взаимодействий с другими препаратами.

На основании результатов клинических исследований больным с ДПН лечение целесообразно начинать с внутривенного введения препарата Октолипен® по 300–600 мг/сут на протяжении 2–3 нед с последующим пероральным приемом по 600 мг/сут на протяжении 2–4 мес. Внутривенное введение более высоких доз препарата (1200 мг/сут) не продемонстрировало значимого преимущества перед использованием меньшей дозы (600 мг), в связи с чем считается обоснованным начинать терапию с введения 600 мг препарата в сутки. Что касается поддерживающей терапии, положительный эффект был отмечен при применении разных дозировок препарата, что может быть связано с индивидуальными метаболическими и генетическими особенностями пациентов, характером течения СД типа 2. Получены данные о том, что малые дозы препарата (150–300 мг/сут) оказывают меньший эффект, а оптимальным является введение препарата из расчета 10–15 мг/кг массы тела.

В качестве симптоматического лечения пациентов с нейропатическими БС широко используются антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и противоэпилептические средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин). Эти препараты подтвердили свою эффективность в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в национальные рекомендации и федеральные стандарты по оказанию помощи больным с нейропатией [17]. Перспективным в отношении купирования нейропатических БС является одно из производных γ -аминомасляной кислоты – противоэпилептический препарат габапентин (Конвалис®). Препарат связывается с высокоаффинными специфическими сайтами – субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов, а именно с α -2- δ -субъединицей кальциевого канала N-типа, который локализован преимущественно в спинальных нейронах.

Габапентин повышает синтез γ -аминомасляной кислоты и чувствительность нейронов к этому тормозному нейротрансмиттеру. Изменение соотношения действия тормозных и активирующих нейротрансмиттеров с преобладанием активности первых оказывает ингибирующее влияние на реорганизацию нервной ткани, предупреждая формирование нейропатического БС. Вследствие воздействия на периаквадуктальные ядра габапентин активирует собственные противоболевые системы организма, обеспечивающие блокирование прохождения болевых импульсов на уровне спинного мозга [18].

За время клинического изучения габапентина накоплен значительный материал, позволяющий объективно оценить эффективность и переносимость препарата при нейропатических БС. Первые же рандомизированные клинические исследования показали его эффективность при болевой ДПН [19] и постгерпетической невралгии [20]. В одном из них доза габапентина наращивалась на протяжении 1–2 нед и доводилась до максимальной (3600 мг/сут) у 65% больных, всего габапентин в дозе не менее 2400 мг/сут получали 83% пациентов [20]. В другом исследовании использовались две фиксированные дозировки препарата – 1200 и 2400 мг/сут. Больные, которые по ряду причин не могли принимать препарат в требуемой дозировке, считались выбывшими из исследования. Результаты обоих ис-

следований свидетельствуют о том, что применение габапентина сопровождалось существенным улучшением состояния пациентов.

Проведенный в последующем метаанализ, в который вошли результаты наблюдения за 559 пациентами, показал, что число больных, которых необходимо было пролечить, чтобы у одного из них добиться снижения интенсивности боли на 50% (англ.: number need to treat – NNT), составило 4,39 (3,34–6,07) [21]. Значения NNT оказались немногим выше, чем у трициклического антидепрессанта amitriptyline – широко применяемого препарата для купирования нейропатической боли, для которого NNT составило от 1,6 (1,21–2,38) до 4,15 (2,13–81,64). В Кохрановском обзоре NNT для габапентина у пациентов с болевой ДПН составляет 2,9 (2,2 – 4,3) [22].

В последующем было продолжено изучение целесообразности применения габапентина у больных с дистальной симметричной ДПН с целью устранения БС. Результаты 8-недельного рандомизированного проспективного двойного слепого исследования продемонстрировали значительное снижение интенсивности боли на фоне применения габапентина в дозе до 3600 мг/сут [23]. Наряду с купированием БС наблюдалось улучшение состояния ночного сна, нарушенного у значительной части пациентов, и повышение показателей качества жизни.

Имеющиеся данные позволяют считать габапентин препаратом выбора для лечения пациентов с болевой формой ДПН. Указанный вывод представляется исключительно ценным, так как частота выявления СД нарастает, а даже адекватный контроль гликемии не обеспечивает предупреждения поражения периферической нервной системы. В целом противоболевой эффект габапентина, назначаемого пациентам с болевой ДПН в относительно низких дозировках (900–1800 мг/сут), соответствует таковому у amitriptyline, при значительно лучшей переносимости и меньшем числе побочных эффектов [24].

Применение габапентина для лечения пациентов с нейропатическими БС характеризуется удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Следует иметь в виду, что оригинальный препарат обладает относительно высокой стоимостью по сравнению с традиционными лекарственными средствами, применяемыми для лечения таких больных (amitriptyline, карбамазепин), что не относится к генерикам габапентина.

Результаты клинического изучения применения габапентина свидетельствуют о его хорошей переносимости, отсутствии серьезных осложнений лечения, значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, об удобстве дозирования. Основными побочными эффектами являются несистемное головокружение и сонливость, которые максимально выражены в период титрации дозы и могут быть скорректированы снижением темпа наращивания дозировки препарата. Редко возникающие побочные эффекты становятся основанием для прекращения приема препарата (в среднем отказ от лечения в группе, получавшей плацебо, составил 10%, тогда как среди принимавших габапентин – 14%) [22]. Результаты статистического анализа имеющихся исследований свидетельствуют о том, что возникновение побочного эффекта у одного больного наступает при проведении лечения у 3,7 пациента (2,4–5,4; англ.: number needed to harm – NNH).

Таким образом, опубликованные на сегодняшний день результаты рандомизированных клинических исследований позволяют рекомендовать габапентин (Конвалис®) в качестве средства выбора для лечения болевой ДПН (уровень доказательности А) [25]. Дальнейшие исследования позволят уточнить показания к его применению, оптимальные сроки начала лечения, продолжительность, дозировки и эффективность в сочетании с другими препаратами, в частности, с препаратом Октолипен®. Результаты

пилотного исследования, проведенного В.Н.Храмлиным и соавт., — показали эффективность комбинации Конвалиса с Октолипином в терапии болевой ДПН [26].

Литература/References

1. Vincent A, Calabek B, Roberts L, Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 591–606.
2. Head KA. Peripheral Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Alternative Therapies. *Alternative Med Rev* 2006; 11: 294–300.
3. Witzel I-I, Jelinek H, Khalaf K et al. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 88–93.
4. Jin HY, Baek HS, Park TS. Morphologic Changes in Autonomic Nerves in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Metab J* 2015; 39(6): 461–7.
5. Tremont-Lukats I, Megeff C, Backonja M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60 (5): 1029–52.
6. Koo BK. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 346–8.
7. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–6. / Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabeticheskaja polineiropatiia. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–6. [in Russian]
8. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos D et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (6): 747–65.
9. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 205–10.
10. Cohena J, Estaciob R, Lundgren R et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci* 2003; 108 (1–2): 7–8.
11. Sun L, Chen Y, Wang X et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol* 2012; 84 (7): 961–73.
12. 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.
13. Mitkov M, Aleksandrova I, Orbetzova M. 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 (1): 55–63.
14. Tesfaye S, Boulton A, Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36 (9): 2456–65.
15. Snedecor S, Sudharshan I, Cappelleri J et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14 (2): 167–84.
16. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167 (4): 465–71.
17. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *J Am Ac Fam Physicians* 2005; 71; 3: 188–192.
18. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (Suppl. 1): S39–45.
19. Backonja M, Beydoun A, Edwards K et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831–6.
20. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–42.
21. Hempenstall K, Nurmikko T, Johnson R et al. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *PLoS Med* 2005; 2 (7): 164–9.
22. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2005; 3. Art. No.: CD005452.
23. Backonja M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (2 Suppl.): S67–72.
24. Morello C, Leckband S, Stoner C. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159 (16): 1931–7.
25. Dworkin R, O'Connor A, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl.): S3–14.
26. Храмлилин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека*. 2014; 16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камчатнов Павел Рудольфович — д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pavkam7@gmail.com

Евзельман Михаил Адольфович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГБОУ ВПО ОГУ им. И.С.Тургенева

Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения

И.А.Щукин¹, А.В.Лебедева¹, С.Г.Бурд¹, М.С.Фидлер², Р.К.Шихкеримов³, А.М.Исмаилов⁴, А.В.Болотов⁵, М.Х.Бельгушева⁶

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

²ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., д. 8;

³ГБУЗ Городская поликлиника №166 Департамента здравоохранения г. Москвы. 155551, Россия, Москва, Домодедовская ул., д. 9;

⁴ГБУЗ Городская поликлиника №218 Департамента здравоохранения г. Москвы. 129642, Россия, Москва, пр. Шокальского, д. 8;

⁵ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С.Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы. 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, д. 1;

⁶ГБУЗ Г.б. Московский Департамента здравоохранения г. Москвы. 142784, Москва, Московский, 1-й мкр., д. 54

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Приведены результаты наблюдательной программы «Фезам (пирацетам + циннаризин) для коррекции умеренных когнитивных и астенических расстройств у пациентов с ХИМ», в ходе которой выяснено, что Фезам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений. Позитивное влияние комбинации на астеническое расстройство и выраженность эмоциональных нарушений носит дозозависимый характер – наилучший эффект достигается при использовании высокодозной терапии Фезамом (2 капсулы 3 раза в день) продолжительностью 90 дней. Более молодые пациенты (от 50 до 64 лет) отвечают на высокодозную терапию Фезамом лучше, чем пациенты старшей возрастной категории (65–80 лет).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, болезнь Бинсвангера, амилоидная ангиопатия, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, циннаризин, Фезам.

✉ ivashchukin@gmail.com

Для цитирования: Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 85–94.

Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions

I.A.Shchukin¹, A.V.Lebedeva¹, S.G.Burd¹, M.S.Fidler², R.K.Shikhkerimov³, A.M.Ismailov⁴, A.V.Bolotov⁵, M.Kh.Belgusheva⁶

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

²N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 8;

³City Clinic №166 of the Department of Health of the Russian Federation. 155551, Russian Federation, Moscow, Domodedovskaia ul., d. 9;

⁴City Clinic №218 of the Department of Health of the Russian Federation. 129642, Russian Federation, Moscow, pr. Shokals'kogo, d. 8;

⁵S.S.Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 115487, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Millionshchikova, d. 1;

⁶Moskovsky City Hospital of the Department of Health of Moscow. 142784, Federation, Moscow, Moskovsky, 1-i mkr., d. 54

In the article the basic questions of clinic, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (CCI). The results of the observation program "Fezam (piracetam + cinnarizine) for the correction of moderate cognitive and asthenic disorders in patients with HIM", during which found that Fezam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disturbances. The positive impact of the combination on the severity of asthenic disorders and emotional disorders is dose dependent – the best effect is achieved by using high-dose Fezam (2 capsules 3 times a day), duration 90 days. Younger patients (50 to 64 years) respond to high-dose therapy Fezam better than patients older age category (65–80 years).

Key words: chronic cerebral ischemia, Binswanger's disease, amyloid angiopathy, fatigue, cognitive impairment, emotional disturbance, piracetam, cinnarizine, Fezam.

✉ ivashchukin@gmail.com

For citation: Shchukin I.A., Lebedeva A.V., Burd S.G. et al. Chronic cerebrovascular disease: diagnosis and treatment questions. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 85–94.

Актуальность проблемы хронических цереброваскулярных заболеваний в последние десятилетия приобретает все большую значимость. С одной стороны, существенно увеличивается число лиц пожилого и старческого возраста, в большинстве своем имеющих признаки хронической цереброваскулярной недостаточности, с другой – нарастающий в обществе темп жизни, обусловленный изменениями социально-экономической и политической ситуации, объективно приводит к увеличению количества сосудистых болезней (артериальной гипертензии, дислипидемии и т.д.), в том числе у лиц более молодого возраста. По данным отдела статистики Департамента здравоохранения Москвы, в 2014 г. в городе было зарегистрировано порядка 880 тыс. пациентов с теми или иными хроническими цереброваскулярными заболеваниями, из них 570 тыс. – пациенты старше трудоспособного возраста, соответственно 310 тыс. – это работоспособные люди [5].

Хронические цереброваскулярные заболевания представляют собой большую гетерогенную группу нозологий, что, естественно, создает определенный ряд диагностических сложностей и нередко приводит к формализованному подходу к постановке диагноза. Не секрет, что самый распространенный и стандартный диагноз, который ставится в кабинете невролога, хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). В то же время – если обратиться к

Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), то к группе хронических цереброваскулярных болезней можно отнести отдельные нозологии, отраженные в рубриках (I67–I69): церебральный атеросклероз, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера – ББ), гипертензивная энцефалопатия – ГЭ, другие уточненные поражения сосудов головного мозга, а именно ХИМ, церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) и последствия цереброваскулярных болезней.

Болезнь Бинсвангера

Отто Бинсвангер – немецкий психиатр, в 1894 г. описал группу больных, страдающих артериальной гипертензией, прогрессирующим когнитивным расстройством и нарушениями ходьбы [33]. Термин ББ был предложен чуть позже – Элоисом Альцгеймером в 1902 г. Сам Отто Бинсвангер описывал головной мозг таких пациентов как «диффузное побледнение белого вещества», «уплотнение артерий», «множественные подкорковые инсульты» и «выраженная атрофия белого вещества при умеренной атрофии серого» [33]. Традиционно до введения в рутинную клиническую практику методов нейровизуализации диагноз ББ был, как правило, патоморфологическим. В последующем широкое использование методов компьютерной томогра-

фии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к «эпидемии» радиологически диагностируемой ББ у пожилых пациентов, хотя нередко эти пациенты не имели клинических признаков ББ. В 1970–80-х годах было показано, что болезнь Альцгеймера (БА) является ведущей причиной когнитивных расстройств и деменции. В то же время патоморфологические исследования показали, что многие пациенты с диагностированной БА имеют признаки сосудистого поражения головного мозга. В настоящее время сосудистые когнитивные расстройства считаются второй причиной деменции после БА [24]. ББ – одна из форм сосудистых когнитивных расстройств, связанных с поражением мелких сосудов.

Диагностические критерии ББ были разработаны Д.Беннетом и Л.Капланом в 1994 г. [8, 12] и включают в себя:

- 1) наличие деменции;
- 2) наличие двух признаков из следующих: сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания; признаки сосудистого поражения головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика); «субкортикальные» неврологические расстройства (нарушения ходьбы – паркинсонического характера, сенильная или «магнитная походка»; паратония; недержание мочи при наличии спастического мочевого пузыря);
- 3) наличие двустороннего лейкоареоза по данным КТ или двусторонних множественных или диффузных участков в белом веществе полушарий головного мозга. При этом подчеркивается, что у пациента должны отсутствовать множественные или двусторонние корковые очаги по данным КТ и МРТ и тяжелая деменция. ББ и лакунарное состояние имеют сходную клиническую картину и нередко выявляются у одного и того же больного.

Клинически пациенты с ББ имеют нарушения со стороны когнитивной сферы разной степени выраженности, нередко в анамнезе выявляются небольшие инсульты или преходящие нарушения мозгового кровообращения. При неврологическом обследовании таких пациентов, как правило, выявляются пирамидные симптомы, гиперрефлексия и умеренные проявления паркинсонизма. Симптомы, как правило, нарастают, но имеются периоды замедления и стабилизации. Для этих пациентов типична артериальная гипертензия, при отсутствии которой диагноз ББ сомнителен. Также типичен стандартный набор факторов риска, таких как диабет, курение, дислипидемия, синдром апноэ во сне и нарушения ритма сердца. При ББ, как правило, страдают исполнительные функции и скорость мышления, нарушения памяти менее типичны, но могут присутствовать. По мнению ряда авторов, наиболее надежным инструментом диагностики когнитивных нарушений является Монреальская шкала когнитивной дисфункции (MoCA test), тогда как краткая шкала психического статуса (MMSE) малоинформативна [6].

Для постановки диагноза ББ проведение МРТ является предпочтительным. Визуализируются типичные изменения со стороны белого вещества – атрофия и небольшие субкортикальные инфаркты [20]. Традиционно изменения в белом веществе локализуются перивентрикулярно и в глубинных отделах мозга, при этом перивентрикулярные изменения, как правило, связаны с возрастом. Также характерно расширение периваскулярных пространств. Иногда выявляются признаки небольших субкортикальных кровоизлияний. Со стороны сосудистого русла, как правило, выявляются атеросклеротическое поражение и долинхотазия артерий (расширение стенки артерий с формированием мешотчатых аневризм, патологических извитостей и петлеобразований). Признаки умеренной атрофии коры гиппокампов могут быть, но не столь типичны, как при БА. Исследование перфузии в белом веществе выявляет снижение скорости мозгового кровотока, а при транскрани-

альном доплерографическом исследовании отмечаются высокие индексы сопротивления. МР-спектроскопия выявляет у пациентов с ББ снижение пиков N-ацетиласпартата и креатина [20, 42].

Амилоидная ангиопатия

В основе ЦАА лежит накопление белка β -амилоида в меди и адвентиции артерий малого и среднего диаметра, питающих оболочки и кору головного мозга [36]. ЦАА типична для пациентов с БА, но также может присутствовать и у пожилых пациентов без деменции [14, 46]. Как правило, ЦАА не имеет каких-либо клинических проявлений, но в ряде случаев может приводить к развитию деменции, преходящих нарушений мозгового кровообращения, но чаще – внутримозговых кровоизлияний, преимущественно в глубинных отделах лобных долей. Накопление амилоида в меди и адвентиции артерий приводит к истончению базальной мембраны, сужению просвета сосуда и разрушению внутренней эластической мембраны, что в итоге ведет к фибриноидному некрозу и формированию микроаневризм (аневризмы Шарко–Бущара) и, как результат, развитию внутримозговых кровоизлияний [31]. В большинстве случаев амилоидная ангиопатия – спорадическое состояние, при котором отмечается определенная генетическая предрасположенность. Выделяют два типа наследственной ЦАА: немецкий тип [9] и исландский тип [22]. Для немецкого типа характерен аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью. У страдающих данным типом ЦАА в 87% случаев происходят внутримозговые кровоизлияния, у остальных – ишемические нарушения мозгового кровообращения. Сосудистая катастрофа, как правило, возникает после 60 лет. Исландский тип также наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако внутримозговые кровоизлияния возникают на 3 и 4-м десятилетиях жизни, в отдельных случаях даже ранее. Четких эпидемиологических данных по распространенности данной патологии в популяции не существует. По данным одного из исследований, включавшего патоморфологическое исследование мозговых сосудов, ЦАА встречалась у 18,3% мужчин и 28% женщин в возрасте от 40 до 90 лет. В другом патоморфологическом исследовании пациентов с подтвержденной БА у 83% были признаки ЦАА. Каких-либо четких диагностических критериев ЦАА не существует, группа исследователей из Бостона предложила диагностировать ЦАА как возможную причину внутримозговых кровоизлияний в следующих случаях:

- Доказанная ЦАА, как правило, диагностируется посмертно, в том случае, если при проведении патоморфологического исследования выявлены внутримозговые кровоизлияния лобной, корковой или корково-подкорковой локализации и гистологические признаки ЦАА.
- Вероятная ЦАА может быть диагностирована прижизненно в случае, если внутримозговое кровоизлияние имеет описанную локализацию и при проведении нейрохирургического лечения в перифокальных тканях выявляются признаки ЦАА.
- Вероятная ЦАА также диагностируется прижизненно, если у пациента старше 60 лет выявляются кровоизлияния множественной локализации.
- Возможная ЦАА диагностируется, если у пациента старше 60 лет по данным нейровизуализации выявлено одиночное кровоизлияние лобной, корковой, или корково-подкорковой локализации, при этом не найдены какие-либо другие причины кровоизлияний.

Таким образом, очевидно, что ЦАА достаточно распространенное в популяции состояние, которое может быть причиной как геморрагического инсульта, так и прогрессирующего расстройства когнитивной функции, особенно в сочетании с БА [7].

Гипертензивная энцефалопатия

Анализ зарубежной литературы не дает ясного понимания состояния, названного ГЭ. Очевидно, что у пациента, страдающего артериальной гипертензией, рано или поздно развиваются признаки цереброваскулярной недостаточности. Однако термин ГЭ был предложен Оппенгеймером еще в 1928 г. и обозначал те клинические и морфологические изменения, которые имеются у пациентов со злокачественным течением артериальной гипертензии. При этом большинство зарубежных авторов под ГЭ подразумевают острое состояние, что идет вразрез с МКБ-10, где ГЭ отнесена к группе хронических цереброваскулярных заболеваний. В отечественной литературе под ГЭ подразумевается хроническое прогрессирующее поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым повышением артериального давления, обуславливающим дефицит кровообращения в церебральных сосудах [40].

Очевидно, что в случае следования описанной классификации хронических цереброваскулярных заболеваний постановка диагноза на основании МКБ-10 может вызвать ряд сложностей.

Подходы к терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний, с одной стороны, включает комплексный подход, подразумевающий коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови. С другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов, к которым можно отнести когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия) и очаговый неврологический дефицит. В связи с этим при назначении терапии ХИМ наиболее целесообразным представляется применение синдромального подхода, подразумевающего выделение ведущего синдрома или группы синдромов с целью прицельного воздействия на них. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать и о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т.д.

В настоящее время в арсенале невролога имеется огромное количество ноотропных препаратов. Неудивительно, что разобраться в этом массиве бывает достаточно непросто. Есть препараты с высокой доказательной базой, например, антагонисты NMDA-рецепторов или антихолинэстеразные препараты, но еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. В то же время незаслуженно забываются прекрасно зарекомендовавшие себя во всем мире и имеющие весь спектр доказательности препараты, такие как пирацетам и циннаризин.

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с ГАМК, пирацетам не обладает эффектами, характерными для этого нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [35, 17], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [29], в другом исследовании вы-

явлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием β -амилоида [27]. В исследовании пирацетама в группе пациентов с БА также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [16]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом данный эффект наблюдался только у старых крыс [29]. В исследовании W.Müller и соавт. было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [28]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама либо увеличивать количество постсинаптических рецепторов, либо модифицировать их работу [30, 44, 32, 15]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество М-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [37]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме описанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [10, 26, 34]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов [19], вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простаглицина [27, 38]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [27]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [19, 39]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [45].

Циннаризин был синтезирован в 1955 г. и выведен на рынок в 1958 г. По механизму действия относится к антигистаминным препаратам и блокаторам кальциевых каналов, кроме того, у циннаризина выявлена антихолинергическая, антисеротонинергическая и антидофаминергическая активность [43]. Циннаризин обладает селективной способностью блокировать кальциевые каналы, преимущественно в артериях, также за счет умеренной блокады Н₁-гистаминовых рецепторов обладает умеренным седативным действием. Он связывается с рецептором только в момент, когда тот открыт, что уменьшает проникновение ионов кальция внутрь клетки и обеспечивает вазодилатацию [21]. Данный эффект проявляется в том числе улучшением мозгового кровотока [11]. Эффекты циннаризина в отношении вестибулярного головокружения реализуются за счет уменьшения интенсивности проникновения ионов кальция в волосковые клетки [18]. В одном из последних исследований было выявлено, что циннаризин способен уменьшать синтез меланина [13]. Также выявлена способность циннаризина уменьшать серотонинобусловленную активацию тромбоцитов, что благоприятно сказывается в отношении показателей вязкости крови [23]. Одним из наиболее известных побочных эффектов циннаризина принято считать способность препарата усугублять проявления паркинсонизма, это реализуется за счет антагонизма к D₂-дофаминовым рецепторам. Однако надо учитывать, что проявления паркинсонизма усугубляются при

назначении доз выше 150 мг/сут (средняя терапевтическая доза составляет 75 мг), и при отмене препарата побочное действие быстро нивелируется. Доказательная база у препарата также достаточно обширная – в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлена эффективность препарата в отношении разных типов головокружения, мигрени и аллергических реакций [41].

Одним из препаратов, сочетающих в себе эффекты как пираретама, так и циннаризина, является комплексный препарат Фезам, включающий 400 мг пираретама и 25 мг циннаризина. Такое сочетание, с одной стороны, позволяет уравновесить и дополнить их действия, а с другой – повысить приверженность проводимой терапии.

С учетом всего изложенного представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Фезам.

Целью настоящей наблюдательной программы была оценка влияния курсовой терапии препаратом Фезам на течение астении, выраженность умеренного когнитивного расстройства, субъективных неврологических расстройств, динамику показателя качества жизни пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХИМ). Кроме того, в задачи входило сравнение эффективности режимов высокодозной и низкодозной терапии Фезамом в двух возрастных категориях исследуемой популяции пациентов.

Пациенты и методы

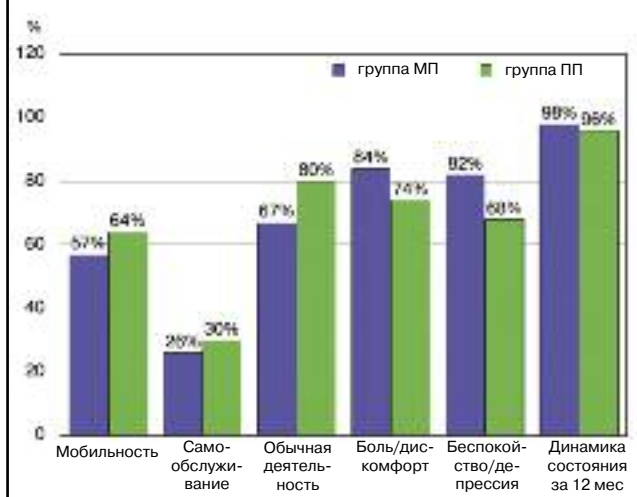
В программе приняли участие 100 пациентов (41 мужчина) с достоверным диагнозом ХИМ I–II стадии, ведущими клиническими синдромами были астенический (в соответствии с диагностическими критериями [4]) и синдром умеренного когнитивного снижения – от 20 до 26 баллов по МоСА. Возраст в исследуемой популяции составил от 50 до 80 лет ($64,24 \pm 7,56$ года). Основными критериями включения в программу были: возраст от 50 до 80 лет; достоверный диагноз ХИМ; наличие умеренного когнитивного расстройства; наличие астенического состояния; стабильный клинический, неврологический и гемодинамический статус в течение 28 дней до момента включения. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе; тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании); тяжелые депрессия/тревога, требующие консультации психиатра; повышенная чувствительность к Фезаму или его компонентам; прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

Период наблюдения за пациентами составил 90 ± 3 дня. Количество визитов – 4, при этом визит селекции и 1-й визит проводились в один день. На визите селекции проводилась оценка психического статуса пациента по МоСА для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, а также оценка степени выраженности депрессии/тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). На 1-м визите пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и Европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на 1-м визите проводилась рандомизация, в зависимости от которой пациенту назначался Фезам в виде низкодозной или высокодозной терапии. На 2 и 3-м визите и, соответственно, через 45 и 90 дней от момента включения в программу оценивались динамика жизненно важных функций, переносимость Фезама и его

влияние на показатели по опросникам и шкалам: МОСА, MIF-20, ВАШ, субъективная шкала неврологических расстройств (СШНР), шкала качества жизни EuroQoL. Все пациенты, принявшие участие в программе, были разделены на две равные группы в зависимости от их возраста – группу возрастной категории от 50 до 64 лет (1-я группа) и группу возрастной категории от 65 до 80 лет (2-я группа). Данное деление хоть и не совсем соответствует стандартам, принятым Всемирной организацией здравоохранения, но зато полностью отражает трудоспособность населения. Кроме того, в каждой группе путем рандомизации были сформированы 2 подгруппы по 25 пациентов в каждой, 1-я из которых получала высокодозную терапию Фезамом (по 2 капсулы 3 раза в сутки), тогда как 2-я получала низкодозную терапию Фезамом (по 1 капсуле 3 раза в сутки). Таким образом была сформирована возможность сравнения двух режимов терапии для определения наиболее восприимчивой к лечению Фезамом популяции пациентов с ХИМ с учетом дозировки и, соответственно, возраста.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска. В группе трудоспособного возраста 45 ($88,2\%$) пациентов имели диагноз артериальной гипертензии, у 29 ($58,8\%$) пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 ($15,7\%$) – страдали от сахарного диабета типа 2, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 2 (4%) пациентов, никотиновая зависимость отмечалась у 15 (30%) больных, инсульт в анамнезе был у 7 (14%) и 1 пациент перенес инфаркт миокарда. В группе пациентов старше трудоспособного возраста 44 (88%) имели диагноз артериальной гипертензии, у 33 (66%) была достоверная дислипидемия, 12 (24%) страдали от сахарного диабета типа 2, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 6 (12%) пациентов, курили 16 (32%) больных, инсульт в анамнезе был у 7 (14%) и 1 пациент перенес инфаркт миокарда. В обеих группах у многих больных отмечалось сочетание двух и более факторов риска. Выраженность когнитивных расстройств у пациентов в 1-й группе соответствовала умеренному когнитивному снижению – $23,75 \pm 2,5$ балла по МоСА. Во 2-й группе средний балл по той же шкале соответствовал $23,58 \pm 2,5$ балла. Статистически значимой разницы между группами не было. Степень выраженности эмоциональных расстройств по HADS на визите включения в программу в 1-й группе составила $15,80 \pm 6,48$ балла ($0-27$ баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был $7,59 \pm 3,30$ балла ($0-13$), а по подшкале тревоги – $8,22 \pm 3,16$ ($0-14$). Во 2-й группе общий балл по HADS был $15,12 \pm 6,29$ балла ($6-32$), по подшкале депрессии – $7,50 \pm 3,05$ ($1-14$), по подшкале тревоги – $7,62 \pm 3,59$ ($3-18$). Следует отметить, что указанные показатели находились на уровне пограничных значений – норма – умеренно выраженная тревога/депрессия. Также статистической значимости между группой трудоспособного и старше трудоспособного возраста найдено не было. Средний балл по MFI-20 в 1-й группе был $66,57 \pm 12,02$ балла ($36-93$), а во 2-й группе $64,84 \pm 11,52$ ($34-93$), что соответствовало выраженной астении. Данные между группами также не различались. Субъективный опросник неврологических расстройств, ранее предложенный нами для оценки стандартного набора жалоб, характерных для пациентов с ХИМ [44], включает в себя 8 ВАШ: головокружение, неустойчивость, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и качество сна. По каждому пункту возможны ответы от 0 до 10, при этом 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Соответственно, чем выше балл, тем хуже самочувствие пациента. В 1-й группе средний балл составил $38,00 \pm 16,47$ балла ($3-69$), а во 2-й группе – $44,06 \pm 12,25$ ($10-69$), что соответствовало

Рис. 1. Пациенты в обеих группах, которые испытывали трудности по шкале EQ5D на визите включения в программу (%)



средней выраженности жалоб пациентов. При этом во 2-й группе показатель был статистически значимо выше ($p=0,034$), что естественно обусловлено возрастом пациентов. Качество жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование представлено на рис. 1. Обращает на себя внимание, что в группе молодых пациентов число больных, жаловавшихся на трудности с перемещением, самообслуживанием и обычной деятельностью, было меньше, чем в группе пожилых пациентов, при этом жалобы на тревогу и депрессию, боль и дискомфорт преобладали у молодых (см. рис. 1). Общий уровень здоровья при включении в программу в 1-й группе был несколько, но статистически не значимо, выше – 52% vs 49%.

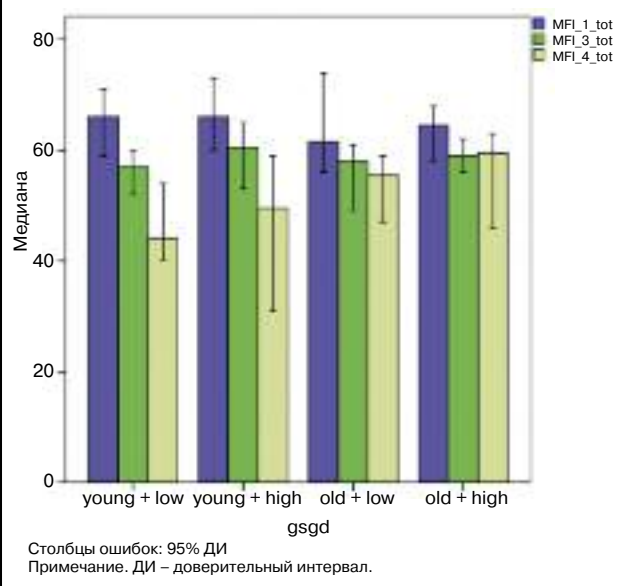
Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна–Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с применением таблиц 2x2. Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика была выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25 и 75-го процентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Когнитивные нарушения

На включении в программу в 1-й группе пациентов с ХИМ медиана балла по MoCA составила 24,00 (23,00; 25,00), что соответствовало умеренно выраженной когнитивной дисфункции. К 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое увеличение балла по когнитивной шкале ($p=0,000$ и $p=0,000$): медиана балла на 3-м визите составила 26,00 (25,00; 27,00) балла, а на визите окончания терапии – 27,00 (26,00; 28,00). Прирост медианы балла в группе пациентов, которые получали высокую дозу Фезама, был выше: 3,0 балла vs 2,0 балла (2-й визит к 3-му визиту). Во 2-й группе на визите включения в программу медиана балла по MoCA также соответствовала умеренной когнитивной дисфункции – 24,00 (22,00; 25,00), к 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое улучшение когнитивной функции на фоне лечения Фезамом, на 2-м визите медиана балла составила

Рис. 2. Динамика балла по MFI-20 в 1 и 2-й группах в зависимости от дозы Фезама.

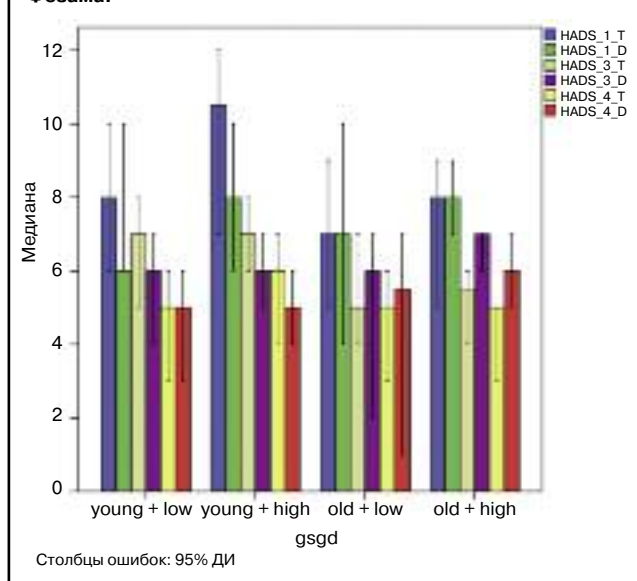


25,50 (24,00; 27,00), на 4-м – 27,00 (26,00; 27,25) соответственно. При анализе подгрупп, получавших высокую и низкую дозу препарата, на 3-м визите медиана балла в подгруппе низкой дозы составила 26,00 (25,00; 27,00), а высокой дозы – 25,00 (24,00; 26,75), на визите окончания лечения в подгруппе низкой дозы – 27,00 (26,00; 28,00) и 26,00 (26,00; 27,00) соответственно. Из представленных данных видно, что в отличие от более молодых пациентов, в старшей возрастной группе доза препарата не играла столь существенной роли. В пользу этого также свидетельствовало отсутствие статистически значимого различия между подгруппами: на 3-м визите – $p=0,225$ и на 4-м – $p=0,167$. При сравнении выраженности когнитивных расстройств между 1 и 2-й группами пациентов на 3 и 4-м визите, без учета дозы Фезама, статистической разницы между группами также найдено не было: на 3-м визите – $p=0,30$, на 4-м – $p=0,074$. При сравнении балла по MoCA в зависимости от дозы Фезама, но без учета возраста пациентов, было выявлено, что на 3-м визите медиана балла была статистически значимо выше ($p=0,032$) в группе пациентов, получавших низкую дозу Фезама, – 26,00 (25,00; 27,00) vs 25,00 (24,00; 26,25), однако следует учитывать, что в группе высокой дозы исходный балл был недостоверно, но ниже 24,00 (22,00; 25,00) vs 25,00 (23,00; 26,00), и динамика прироста медианы балла в группе пациентов, получавших высокую дозу, к 4-му визиту была выше – 4 балла vs 3 балла. При анализе связи когнитивного расстройства на визите включения в исследование было выявлено, что чем старше пациенты, тем ниже у них балл по MoCA ($r=-0,207$; $p=0,038$), при этом в старшей возрастной группе сила этой связи была выраженнее ($r=-0,341$; $p=0,015$). Кроме того, пациенты 2-й группы, перенесшие инсульт, имели более низкий балл по MoCA ($r=-0,347$; $p=0,014$). Также выявлялась обратная корреляционная связь средней силы между баллом по MoCA и общим баллом по HADS ($r=-0,349$; $p=0,000$) и баллом по шкале астении ($r=-0,265$; $p=0,007$), что свидетельствовало в пользу коморбидности данных состояний.

Астенические расстройства

На момент включения в исследование выраженность астении в группе пациентов трудоспособного возраста по MFI-20 составляла 66,00 балла (58,00; 73,00), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможным – 20 баллов, что соответствовало выраженной астении. К 3-му визиту отмечалось статистически значимое снижение: $p=0,000$ – 59,00 (49,00; 64,00) балла. Такая

Рис. 3. Динамика балла по HADS, в зависимости от дозы Фезама.

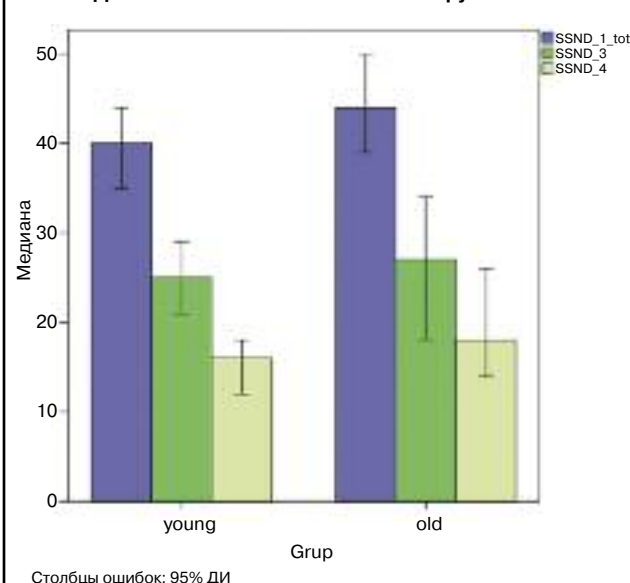


же тенденция сохранялась и к 4-му визиту – 45,00 (34,00; 57,00) балла, $p=0,000$. Во 2-й группе выраженность астении по MFI-20 на визите включения составила 64,00 (56,00; 71,75) балла, также к 3 и 4-му визиту отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности степени астении: 58,50 (51,75; 62,0) и 57,00 (45,75; 61,00) балла соответственно. При сравнении 1 и 2-й групп на 4-м визите выявлялась статистически значимая разница – $p=0,002$ (45,00 балла в 1-й группе vs 57,45 балла во 2-й). Сводные данные по группам и подгруппам пациентов представлены на рис. 2. Видно, что прирост суммарного клинического балла в 1-й группе был значительно выше, чем во 2-й, как к 3-му, так и к 4-му визиту. При анализе связей на 1-м визите выявлено, что высокий уровень астении оказывал существенное и, вероятно, взаимообразное влияние практически на все анализируемые показатели – чем выше был уровень астении, тем выше был уровень тревоги и депрессии. Была выявлена прямая, сильная корреляционная связь с баллом по шкале HADS как по общему баллу ($r=0,618$, $p=0,000$), так и по подшкалам тревоги ($r=0,605$, $p=0,000$) и депрессии ($r=0,618$, $p=0,000$). Кроме того, чем выше был уровень астении, тем большее количество жалоб неврологического характера предъявлялось – выявлялась прямая корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале MFI-20 и субъективным опросником неврологических расстройств ($r=0,473$; $p=0,000$).

Эмоциональные нарушения

На включении в программу медиана балла по HADS составила 15,00 (10,50; 21,00) балла, по подшкале тревоги медиана балла была 8,00 (5,00; 11,00), что соответствовало субклинически выраженной тревоге, а по подшкале депрессии – 7,00 (5,00; 10,00), что является верхней границей отсутствия депрессии. На фоне терапии Фезамом уже к 3-му визиту отмечена статистически значимая нормализация эмоционального состояния – общий балл по шкале HADS был 12,00 (9,00; 15,00) балла, по подшкале тревоги – 6,00 (4,00; 8,00) балла, по подшкале депрессии – 6,00 (4,00; 7,50) балла. К 4-му визиту динамика была еще более отчетливой – общий балл 10,00 (7,50; 12,00) соответственно, тревога – 5,00 (3,00; 6,00) балла, депрессия – 5,00 (3,00; 7,00) балла. При сравнении группы пациентов трудоспособного возраста и группы старше трудоспособного возраста какой-либо разницы между группами найдено не было, причем как с учетом дозы препарата, так и без учета. Также не было найдено существенной разницы при сравнении подгрупп внутри каждой группы пациентов.

Рис. 4. Динамика балла по СШНР в 1 и 2-й группе.



Сводные данные по показателям тревоги и депрессии представлены на рис. 3. В то же время у пациентов трудоспособного возраста в подгруппе, получавшей высокую дозу Фезама, динамика прироста суммарного клинического балла по подшкале тревоги была значительно сильнее, чем тот же показатель в группе пациентов старше трудоспособного возраста – 4,5 балла vs 2,5 балла. При анализе связей исследуемого показателя выявлена сильная прямая корреляционная зависимость выраженности тревоги и депрессии с баллом по субъективному опроснику неврологических расстройств и умеренная – с показателем качества жизни (ВАШ) – $r=0,476$ и $r=0,400$; $p=0,000$ и $p=0,000$ и $r=-0,222$ и $r=0,276$; $p=0,027$ и $p=0,007$.

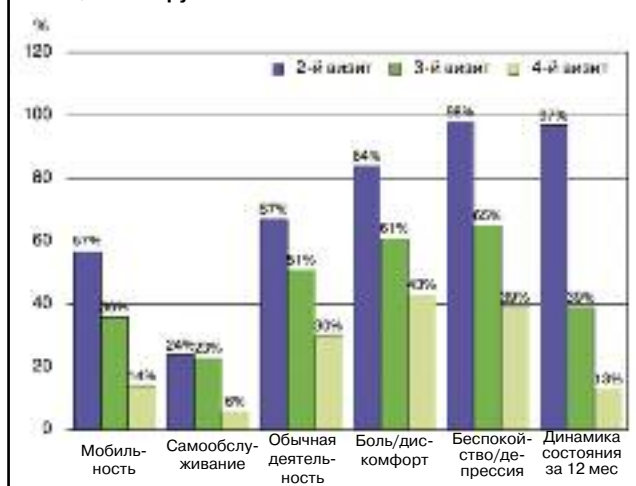
Неврологические расстройства

Медиана балла по субъективному опроснику неврологических расстройств на 1-м визите составила 42,00 (32,50; 51,50) балла. На фоне терапии Фезамом уже через 1,5 мес в общей популяции пациентов отмечалось существенное уменьшение балла по СШНР – 26,50 (17,00; 37,00) балла; $p=0,000$. Через 3 мес терапии динамика была еще более отчетливой: $p=0,000$ – 17,00 (9,50; 26,00) балла. Сводные данные по группам и подгруппам представлены в таблице.

На визите включения в программу общий балл по СШНР в 1-й группе составил 40,00 (23,00; 46,00) балла, во 2-й группе – 44,00 (36,75; 52,00) балла. Несмотря на более высокий балл на включении в группе пожилых пациентов, что очевидно, статистической значимости между группами найдено не было ($p=0,059$). При сравнении на последующих визитах также 1 и 2-я группы статистически не различались на 3-м визите ($p=0,564$), на 4-м визите – $p=0,172$ (рис. 4). При этом, как видно из предоставленной таблицы, прирост медианы балла в группе пациентов трудоспособного возраста, получавших высокую дозу Фезама, был существенно выше, чем в группе пациентов старше трудоспособного возраста, также получавших высокую дозу Фезама – 27,00 балла vs 20,50 балла. В то же время при анализе того же показателя в подгруппах, получавших низкую дозу Фезама, более выраженная динамика отмечалась у пациентов старше трудоспособного возраста. Однако это может быть связано с изначально более высоким баллом по СШНР – 46,00 (32,25; 53,75) во 2-й группе и 40,00 (20,50; 44,00).

Качество жизни

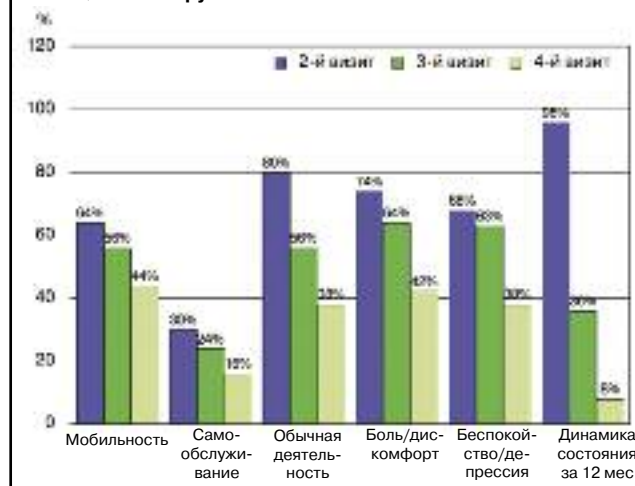
Как представлено на рис. 1, исходно практически все пациенты отмечали нарушения качественного функциони-

Рис. 5. Динамика состояния по шкале качества жизни EuroQoL в 1-й группе.

рования, при этом у пациентов старшей возрастной группы ряд показателей был более выражен – нарушения мобильности, самообслуживания, обычной деятельности. У более молодых пациентов преобладали негативные параметры качества жизни, такие как боль и дискомфорт. Кроме того, пациенты обеих групп отметили, что за последние 12 мес состояние их здоровья либо не изменилось, либо ухудшилось. На фоне терапии Фезамом во всех подгруппах по всем параметрам отмечалось значительное и статистически значимое улучшение показателей качества жизни. В группе пациентов старшего возраста несколько меньше нормализовалась сфера мобильности, что, очевидно, обусловлено наличием большего числа заболеваний опорно-двигательного аппарата в этой группе (рис. 5, 6).

Заключение

Наблюдательная программа продемонстрировала достаточно высокую эффективность препарата Фезам у пациентов с разными проявлениями хронической церебро-

Рис. 6. Динамика состояния по шкале качества жизни EuroQoL во 2-й группе.

васкулярной недостаточности. В процессе наблюдения также был отмечен оптимальный спектр безопасности препарата – в ходе программы не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений. Особенности и новизны данной наблюдательной программы были сравнение пациентов разных возрастных групп и использование разных режимов терапии Фезамом. Выявлено, что Фезам оказывает благоприятное влияние на пациентов с умеренным когнитивным расстройством, при этом данное воздействие существеннее проявляется у более молодых пациентов и имеет дозозависимый характер – прирост балла по шкале MoCA у пациентов трудоспособного возраста на фоне приема высокой дозы Фезама был несколько выше, чем при приеме низкой дозы препарата. В группе пациентов старше трудоспособного возраста такой разницы не регистрировалось. Данные различия, вероятно, имеют прямую связь с возрастом, на что указывает выявленная корреляционная связь: чем старше пациент, тем ниже балл по MoCA ($r=-0,207$; $p=0,038$). С другой стороны, при анали-

Данные по субъективному опроснику неврологических расстройств по группам и подгруппам

Визит	2-й				3-й				4-й			
Группа	1-я		2-я		1-я		2-я		1-я		2-я	
Общий балл	41,00 (27,75; 49,50)	40,00 (20,50; 44,00)	41,50 (37,00; 52,00)	46,00 (32,25; 53,75)	26,00 (19,75; 37,25)	24,00 (15,00; 29,50)	29,00 (17,25; 38,50)	25,50 (12,75; 38,00)	14,00 (10,75; 22,50)	17,00 (6,50; 23,00)	21,5 (14,50; 26,00)	14,5 (5,50; 34,5)
Доза Фезама	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая
Головокружение: медиана (25%; 75%)	5,00 (3,00; 7,00)	4,00 (2,50; 6,50)	5,50 (4,00; 6,00)	7,00 (5,75; 8,00)	3,00 (1,75; 4,25)	3,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 4,75)	3,00 (2,00; 6,00)	1,50 (0,75; 3,00)	2,00 (2,00; 2,50)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 4,25)
Шаткость: медиана (25%; 75%)	4,00 (1,00; 6,25)	4,00 (2,00; 6,50)	5,00 (4,00; 7,00)	7,00 (5,00; 8,0)	3,50 (0,00; 4,25)	2,00 (1,00; 3,50)	4,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 5,25)	1,00 (0,00; 2,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,50 (1,25; 3,00)	2,00 (0,75; 4,25)
Шум в ушах: медиана (25%; 75%)	3,50 (1,00; 6,25)	3,00 (2,00; 4,50)	5,00 (3,00; 6,00)	6,00 (3,75; 8,00)	2,50 (1,00; 4,25)	2,00 (1,00; 3,50)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (1,75; 5,25)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,50)	2,50 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 4,25)
Тяжесть в голове: медиана (25%; 75%)	5,00 (3,75; 7,00)	5,00 (3,00; 7,00)	5,00 (3,00; 5,75)	5,00 (2,00; 7,25)	3,00 (1,75; 5,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (2,00; 4,00)	3,00 (0,00; 5,00)	2,00 (1,00; 2,25)	1,00 (0,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (0,00; 5,00)
Ухудшение памяти: медиана (25%; 75%)	5,50 (4,00; 7,25)	6,00 (3,50; 7,00)	7,00 (5,00; 8,00)	6,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 5,25)	3,00 (1,5; 5,00)	4,00 (3,00; 6,00)	3,50 (2,00; 4,25)	2,00 (2,00; 3,25)	2,00 (1,00; 3,50)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 5,00)
Ухудшение внимания: медиана (25%; 75%)	5,50 (3,75; 7,25)	5,00 (2,50; 6,00)	6,00 (5,00; 8,00)	6,50 (4,00; 7,25)	4,00 (3,00; 5,00)	3,00 (1,50; 4,50)	3,50 (2,25; 5,00)	3,00 (1,75; 4,00)	3,00 (1,75; 3,25)	2,00 (1,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (0,75; 4,25)
Утомляемость: медиана (25%; 75%)	6,00 (4,00; 8,00)	5,00 (3,00; 8,00)	6,00 (4,25; 7,00)	5,50 (3,75; 7,25)	4,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 4,50)	4,00 (2,00; 5,75)	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 4,00)	2,00 (1,00; 2,50)	3,00 (1,25; 3,75)	2,50 (1,00; 5,00)
Ухудшение сна: медиана (25%; 75%)	5,50 (3,00; 7,25)	5,00 (1,00; 7,00)	5,50 (3,25; 7,00)	5,00 (3,00; 8,00)	3,50 (2,00; 6,00)	3,00 (1,00; 4,00)	4,50 (1,00; 6,00)	3,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 3,25)	3,00 (1,00; 3,50)	3,00 (1,00; 4,00)	1,50 (0,75; 4,25)

зе динамики показателя без учета возраста было выявлено, что прирост медианы балла в общей популяции на фоне приема высокой дозы Фезама был выше. Таким образом, для более эффективного воздействия на когнитивный дефицит целесообразно использовать высокодозную терапию Фезамом. Наши данные в какой-то степени перекликаются с результатами, описанными в работе А.Н.Бойко и соавт. [2, 3], которые также показали благоприятное влияние Фезама на динамику восстановления когнитивных функций, хотя набор диагностических тестов несколько отличался.

При анализе динамики астении было выявлено, что Фезам оказывает существенное стимулирующее влияние, при этом такая положительная особенность препарата более выражена в группе трудоспособного возраста. Данный эффект скорее всего реализуется за счет входящего в его состав пирацетама, тогда как циннаризин оказывает нивелирующее действие, позволяя предотвратить избыточную возбудимость и нарушения сна, иногда встречающиеся при назначении пирацетама. Похожие данные были получены в работе Т.Т.Батышевой и соавт. [1]. Также у Фезама было выявлено некоторое стабилизирующее действие в отношении эмоциональных расстройств. Несмотря на то, что исходные показатели тревоги/депрессии находились в пределах верхней границы нормы, на фоне лечения отмечалось значительное улучшение показателей. Нужно отметить, что прирост суммарного балла по шкале HADS в группе пациентов трудоспособного возраста также был существенно выше при использовании высокой дозы препарата. На фоне проведенного лечения в обеих группах пациентов отмечено уменьшение выраженности стандартных неврологических жалоб, таких как головокружение, шум в ушах, снижение внимания и памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове и утомляемость. Высокая доза Фезама в группе пациентов трудоспособного возраста также оказалась более эффективной. Необходимо отметить, что на фоне приема Фезама достоверно улучшалось качество жизни пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Таким образом, использование Фезама может быть рекомендовано в рутинной неврологической практике у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью как среднего возраста, так и старшей возрастной группы. Однако необходимо учитывать ведущий клинический синдром. В том случае, если преобладают астенические расстройства, эффективность Фезама будет максимально выражена у более молодых пациентов, что, конечно, не исключает возможности использования препарата у пациентов пожилого и старческого возраста. Если говорить о когнитивной сфере, высокая доза Фезама также эффективнее в более молодой категории больных. Фезам также обладает способностью воздействовать на легкие расстройства эмоциональной сферы, при этом также целесообразно использовать высокодозную терапию (по 2 капсулы 3 раза в день). Что касается таких неврологических жалоб, как головокружение, шум в ушах, ухудшение сна и т.д., пациентам работоспособного возраста рекомендуется назначать высокодозную терапию, результаты которой в данном случае будут лучше.

Литература/References

- Батышева Т.Т., Матвиевская О.В., Маневич Т.М., Бойко А.Н. Фезам в лечении хронической усталости у больных молодого возраста с очаговым поражением головного мозга. Справ. поликлин. врача. 2005; 4. / Batysheva T.T., Matvievskaia O.V., Manevich T.M., Boiko A.N. Fezam v lechenii khronicheskoi ustalosti u bol'nykh molodogo vozrasta s ochagovym porazheniem golovnogho mozga. Sprav. poliklin. vracha. 2005; 4. [in Russian]
- Бойко А., Лебедева А., Шуклин И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. Врач. 2014; 12: 54–9. / Boiko A., Lebedeva A., Shchukin I. i dr. Novye podkhody k vedeniiu patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogho mozga i umerennymi kognitivnymi rasstroistvami. Vrach. 2014; 12: 54–9. [in Russian]
- Бойко А.Н., Кабанов А.А., Еськина Т.А. и др. Эффективность Фезама у больных с хронической ишемией мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 105 (1): 36–4. / Boiko A.N., Kabanov A.A., Es'kina T.A. i dr. Effektivnost' Fezama u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei mozga. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 105 (1): 36–4. [in Russian]
- Дюкова Г.В. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная неврология и психиатрия. 2012; 1: 16–22. / Diukova G.V. Astenicheskii sindrom: problemy diagnostiki i terapii. Effektivnaia nevrologia i psikiatriia. 2012; 1: 16–22. [in Russian]
- Сборник среднесекторских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013–2014 гг. / Sbornik srednesektorskikh pokazatelei deiatel'nosti meditsinskikh organizatsii DZM za 2013–2014 gg. [in Russian]
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практик. медицина. 2010; 1–56. / Tabeeva G.R., Azimova Ju.E. Terebrovaskuliarnye rasstroistva v pozhilom vozraste. Prakt. meditsina. 2010; 1–56. [in Russian]
- Charidimou A et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: Evidence for different disease phenotypes. Neurology 2015; 84: 1206–12.
- Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 961–5.
- Bornebroek M et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. Neurobiol Dis 2003; 14 (3): 619–23.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP et al. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. Alcohol 1996; 13: 239–49.
- Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. Eur J Pharmacol 1979; 53 (3): 281–8.
- Caplan LR. Binswanger's disease – revisited. Neurology 1995; 45: 626–33.
- Chang T-S, Lin VC-H. Melanogenesis inhibitory activity of two generic drugs: cinnarizine and trazodone in mouse B₁₆ melanoma cells. Int J Molecular Sci 2011; 12 (12): 8787–96.
- Chung YA, Hyun O J, Kim JY et al. Hypoperfusion and Ischemia in Cerebral Amyloid Angiopathy Documented by 99mTc-ECD Brain Perfusion SPECT. J Nucl Med 2009; 50 (12): 1969–74.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. Pharmacology 1993; 47: 217–22.
- Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. J Neural Transm 1999; 106: 757–61.
- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. Acta Anaesthesiol Belg 1985; 36: 47–51.
- Haasler T, Homann G, Duong Dinh TA et al. Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2009; 380 (6): 531–8.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. MedKlin 1978; 73: 195–202.
- Ichiro Akiguchi et al. MRI features of Binswanger's disease predict prognosis and associated pathology. Ann Clin Transl Neurol 2014; 1 (10): 813–82.
- López MG, Moro MA, Castillo CF et al. Variable, voltage-dependent, blocking effects of nifedipine, verapamil, diltiazem, cinnarizine and cadmium on adrenomedullary secretion. Br J Pharmacol 1989; 96 (3): 725–31.
- Levy E, Lopez-Otin C et al. Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases. J Exp Med 1989; 169 (5): 1771–8.
- Medeiros YS, Calixto JB. Influence of calcium entry blockers and calmodulin inhibitors on 5-hydroxytryptamine-potassium- and calcium-induced contractions in human umbilical artery in-vitro. J Pharm Pharmacol 1991; 43 (6): 411–6.
- Melkas S, Putaala J, Oksala NK et al. Small-vessel disease relates to poor poststroke survival in a 12-year follow-up. Neurology 2011; 76: 734–9.
- Mingeot-Leclercq M-P, Lins L, Bensliman M et al. Piracetam inhibits the lipid destabilizing effect of the amyloid peptide Aβ C-terminal fragment. Biochim Biophys Acta 2003; 1609: 28–38.
- Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 1986; 74 (Suppl. 109): 113–6.
- Moriau M, Crasborn I, Lavenne-Pardonge E et al. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. Arzneimittelforschung 1993; 43: 110–8.
- Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. Pharmacopsychiatry 1999; 32 (Suppl. 1): 2–9.

29. Müller WE, Koch S, Scheuer K et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 135–40.
30. Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. *Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation*. Int Acad Biomed Drug Res 1992; 2: 35–40.
31. Oh U, Gupta R, Krakauer JW et al. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62 (3): 494–7.
32. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol* 1981; 33: 249–51.
33. Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Review of the literature on the so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. *World Neurol* 1962; 3: 359–75.
34. Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC et al. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 834–8.
35. Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1129–34.
36. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I et al. Cerebral amyloid angiopathy: a common cause of cerebral hemorrhage. *Curr Med Chem* 2009; 16 (20): 2498–513.
37. Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology* 1988; 94: 74–8.
38. Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol* 1979; 34: 35–6.
39. Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 790–2.
40. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159 (2): 379–83.
41. Raghuvanshi S, Pathak K. Recent Advances in Delivery Systems and Therapeutics of Cinnarizine: A Poorly Water Soluble Drug with Absorption Window in Stomach. *J Drug Delivery* 2014.
42. Staekenborg SS, van Straaten EC, van der Flier WM et al. Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol* 2008; 255: 1644–51.
43. Turner D, Lurie Y, Finkelstein Y et al. Pediatric cinnarizine overdose and toxicokinetics. *Pediatrics* 2006; 117 (5): e1067–e1069.
44. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 150–6.
45. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 217–24.
46. Weller RO, Preston SD, Subash M, Carare RO. Cerebral amyloid angiopathy in the aetiology and immunotherapy of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* 2009; 1 (2): 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щукин Иван Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ivashchukin@gmail.com

Лебедева Анна Валерьяновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Бурд Сергей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Фидлер Михаил Сергеевич – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Шихкеримов Рафиз Каирович – д-р мед. наук, ГБУЗ ГП №166, глав. невролог ЮАО г. Москвы

Исмаилов Анвар Магомедович – канд. мед. наук, филиал №3 ГБУЗ ГП №218, глав. невролог СВАО г. Москвы

Болотов Андрей Васильевич – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ им. С.С.Юдина

Бельгушева Мадина Эдуардовна – канд. мед. наук, врач-невролог ГБУЗ ГБ г. Московский

Сочетанная терапия неврастении в общей медицинской практике

О.Р.Добрушина^{✉1}, В.Э.Медведев²

¹Международный институт психосоматического здоровья. 107031, Россия, Москва, ул. Неглинная, д 14, стр. 1а;

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 1

В ходе проведенного пилотного сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминного комплекса в комплексную терапию неврастении способствует уменьшению тяжести психопатологических симптомов.

Ключевые слова: неврастения, астенические состояния, комплексная терапия.

✉medvedev_ve@pfur.ru

Для цитирования: Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Сочетанная терапия неврастении в общей медицинской практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 95–99.

Combined therapy of neurasthenia in general medical practice

O.R.Dobrushina^{✉1}, V.E.Medvedev²

¹International Institute of Psychosomatic Health. 107031, Russian Federation, Moscow, ul. Neglinnaia, d 14, str. 1a;

²People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 8, korp. 1

In the course of pilot naturalistic comparative trial, the authentic data were obtained that inclusion of polyvitaminic complex into complex therapy of neurasthenia contributes to reduction of severity of psychopathological symptoms.

Key words: neurasthenia, asthenic states, complex therapy.

✉medvedev_ve@pfur.ru

For citation: Dobrushina O.R., Medvedev V.E. Combined therapy of neurasthenia in general medical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 95–99.

Проблема лечения астенических состояний является одной из самых трудных в работе как психиатра, так и врача общей практики.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, основным проявлением которых является астения, рассматриваются в рубриках «Неврастения» (F48.0), «Психастения» (F48.8) и «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6). Другие астенические расстройства, выделенные в классификации, включают: «Синдром усталости после вирусной инфекции» (G93.3), «Недомогание и утомляемость» (R53) и «Переутомление» (Z73.0).

Частота встречаемости данной патологии достаточно высока и колеблется в общей медицинской практике в диапазоне от 15 до 57% [1, 12]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность только одного вида астенических расстройств – неврастении – среди пациентов общей медицинской практики в среднем составила 1,3–5,2%.

Определяющими для астении являются постоянные жалобы на истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия. Помимо этого клинически неврастения проявляется повышенной утомляемостью с повышенной возбудимостью и/или слезливостью, неустойчивым настроением, непереносимостью яркого света, громких звуков, резких запахов. Нередко наблюдаются головные боли, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления.

Очевидно, что клинические астенические симптомы представляют наименее специфичные из всех психических нарушений и рассматриваются некоторыми авторами как «базовые» при других расстройствах, иногда предшествующие или определяющие и почти всегда завершающие течение любого заболевания [4, 8, 11].

Современные научные представления предполагают полиэтиологическую природу астенических расстройств с вовлечением разнообразных нейробиохимических систем,

воздействие на которые может приводить к уменьшению выраженности психопатологической симптоматики.

Большое многообразие патогенетических механизмов развития неврастенических состояний способствует формированию определенных подходов к лечению и использованию лекарственных препаратов различных классов (психостимуляторов, ноотропов, антидепрессантов, транквилизаторов и т.д.), которые в разной степени эффективно воздействуют на гетерогенные проявления астенической симптоматики. Некоторые средства (бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты с седативным эффектом, антиконвульсанты и нейролептики, барбитурат- и этанолсодержащие препараты) у разных пациентов могут усиливать ощущение усталости и когнитивные дисфункции как в начале лечения, так и при длительном применении, а также при передозировке [1, 2, 13].

Сегодня в общей медицинской практике наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для терапии астений являются ноотропные препараты, которые осуществляют целенаправленное фармакологическое воздействие на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита за счет активирующего специфического влияния на высшие интегративные функции мозга [5, 9, 10]. Однако, как показывает опыт практических врачей, амбулаторное применение этих препаратов далеко не всегда является эффективным и оправданным [12].

На основании литературных данных, указывающих на то, что поливитаминные добавки могут способствовать улучшению настроения и когнитивных функций [15, 31], можно предположить, что добавление препаратов, содержащих эти нутриенты, будет способствовать уменьшению симптомов астении [14, 15, 30].

В то же время информации об эффективности и безопасности применения сочетанного (ноотропы и поливитаминные комплексы) лечения неврастении недостаточно.

Целью пилотного натуралистического сравнительного исследования являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости комплексной терапии неврастении с применением ноотропного препарата пирацетам и мультивитаминного комплекса в качестве дополнительного средства.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, соответствующие критериям неврастения по МКБ-10, обратившиеся за специализированной помощью в Международный институт психосоматического здоровья (Москва) и поликлиническое отделение городской клинической больницы им. М.Е.Жадкевича (Москва), не получавшие психотропную терапию на протяжении предшествующих 6 мес и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с психическими расстройствами, не соответствующими критериям включения, беременные и кормящие женщины, а также пациенты с тяжелыми и/или декомпенсированными на момент обращения соматоневрологическими заболеваниями.

Для исключения тревожного или депрессивного генеза психопатологической симптоматики на скрининговом визите дополнительно использовался Госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS).

С целью снижения вероятности наличия и/или влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 40 годами.

Основным методом диагностики являлся клинико-психопатологический с привлечением данных психометрического исследования (Шкала астенического состояния – ШАС, Л.Д.Майкова, Т.Г.Чертова; Субъективная шкала оценки астении – MFI-20; визуальная аналоговая шкала (ВАШ); Шкала общего клинического впечатления – CGI) для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии. Для определения динамики когнитивных нарушений использовались тесты: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Заключение о соматическом состоянии пациентов проводилось на основании данных медицинской документации, рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования с использованием, при наличии показаний, высокотехнологических технологий (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, доплерография, сцинтиграфия и т.д.)

Из включенных в исследование пациентов были сформированы 2 группы по 30 человек каждая. Терапия неврастения осуществлялась ноотропным препаратом с антиастеническим эффектом (пирацетам, 2,4 г/сут) [2, 13]. При этом в основной группе в качестве адъювантного средства

назначался поливитаминный комплекс Берокка+ (1 растворимая таблетка в сутки), состоящий из витаминов и микроэлементов, также зарекомендовавших себя в ряде исследований в качестве веществ, обладающих определенными антиастеническим, прокогнитивным, анксиолитическим и тимолептическим эффектами [3, 7, 16–29]. В группе сравнения пациенты получали монотерапию пирацетамом. Длительность терапии составляла 1 мес (30 дней).

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: неделя (Н) 0, Н1, Н2, Н3, Н4 (день 30) по ВАШ, CGI.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в положении лежа и стоя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную электрокардиографию в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки препаратов.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (по 30 в основную и контрольную группы).

Средний возраст больных в основной группе составил $31,2 \pm 3,2$ года, в контрольной – $32,4 \pm 3,1$. Средняя длительность неврастенического состояния – $1,9 \pm 1,5$ и $2,0 \pm 0,9$ мес соответственно.

Сопоставимые социодемографические (пол, средний возраст) и клинико-динамические (длительность заболевания, число госпитализаций) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Клиническая картина неврастения, развившейся на фоне перенесенного психоэмоционального стресса (затянувшийся конфликт в семье, авральные режимы работы и т.д.), характеризовалась повышенной психомоторной утомляемостью, слабостью в теле после минимальных физических усилий или умственной работы, снижением концентрации внимания, скорости ассоциативных процессов, неприятными (боль, напряженность) ощущениями в мышцах в сочетании со снижением профессиональной

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов двух групп

Параметр	Характеристика	Группа			
		основная	сравнения		
			%	абс.	%
Пол	Мужчины	11	36,7	10	35,3
	Женщины	19	63,3	20	66,7
Возраст, лет	Менее 30	11	36,7	12	40
	От 30 до 39	19	63,3	18	60
Образование	Среднее	2	6,7	3	10
	Неполное высшее	3	10	2	6,7
	Высшее	25	83,3	25	83,3
Семейный статус	В браке	14	46,7	15	50
	Одинок(а), в разводе, вдовец(ва)	16	53,3	15	50
Профессиональный статус	Работает	24	80	23	76,7
	Домохозяйка	4	13,3	3	10
	Инвалид	2	6,7	4	13,3

Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла ШАС в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

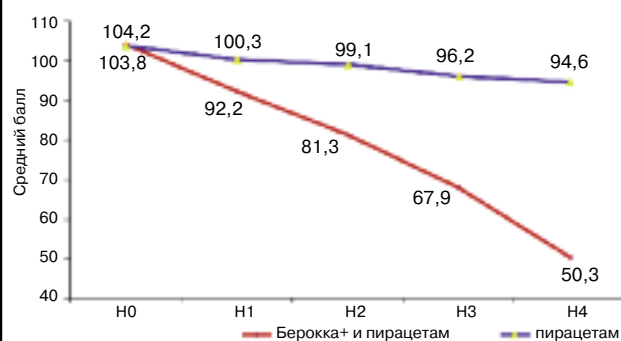


Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла MFI-20 в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

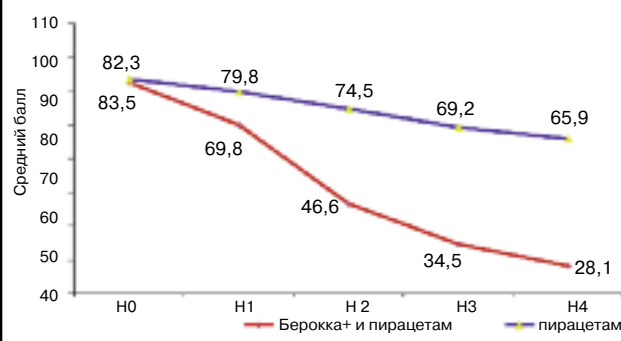


Рис. 3. Динамика среднего суммарного балла показателя «Слабость» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

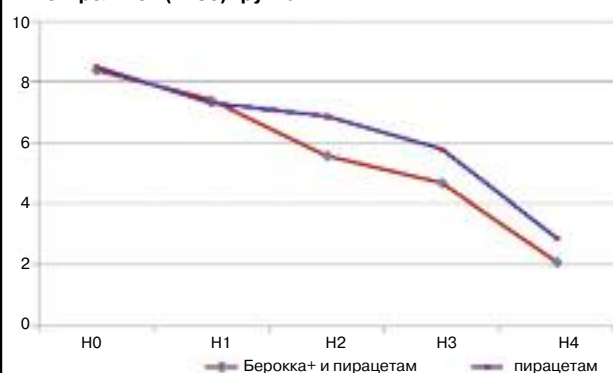


Рис. 4. Динамика среднего суммарного балла показателя «Утомляемость» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.



Рис. 5. Динамика среднего суммарного балла показателя «Психическая заторможенность» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.

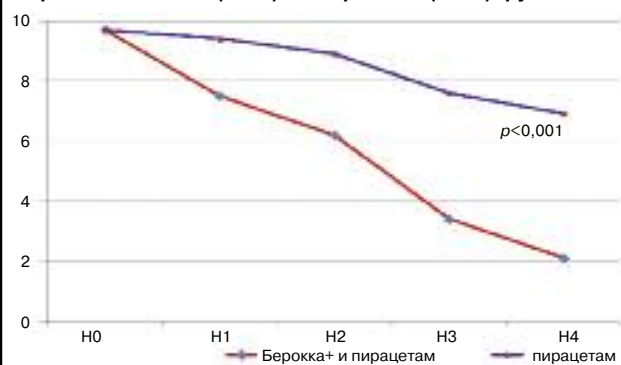
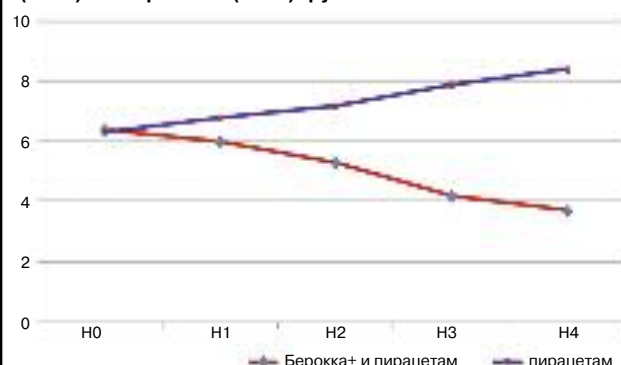


Рис. 6. Динамика среднего суммарного балла показателя «Тревожность» по ВАШ в течение 4 нед терапии в основной (n=30) и контрольной (n=30) группах.



продуктивности. Также пациентов беспокоили ощущения головокружения, диспепсия, раздражительность, снижение чувства удовольствия, эпизодическая тревога по поводу привычных бытовых событий или взаимоотношений. Нарушения сна носили неустойчивый (гипо-, гиперсомния), периодический и кратковременный характер.

Согласно ШАС отмечается различная динамика состояния пациентов двух групп (рис. 1): в основной группе редукция астенической симптоматики достоверно превосходит таковую в контрольной группе ($p<0,05$). Кроме того, к моменту окончания исследования уменьшение среднего балла в основной группе является статистически значимым ($p<0,001$) в отличие от контрольной группы, где наблюдается лишь тенденция к снижению этого показателя.

Аналогичная динамика выраженности астенической симптоматики регистрируется по MFI-20 (рис. 2). К концу исследования только в основной группе средний балл достигает значения «клинической нормы» (менее 30).

Редукция основных проявлений неврастенического синдрома (слабость, утомляемость, психическая заторможенность и тревожность) по ВАШ в группах носила разнонаправленный характер (рис. 3–6). В частности, в обеих группах наблюдается достоверное уменьшение выраженности таких симптомов, как слабость, утомляемость и психическая заторможенность, однако лишь по последним двум отмечается статистически значимое различие ($p<0,001$) по конечным показателям.

В то же время при достоверном уменьшении выраженности тревожности у пациентов основной группы (см. рис. 6) в контрольной группе, напротив, пациентами фиксируется увеличение чувства тревоги, что, возможно, обусловлено существенным психостимулирующим эффектом пирацетама [6, 10].

Некоторые отличия в изменении величины среднего балла отмечаются на протяжении исследования по шкале CGI-S. В основной группе статистически значимое умень-

Рис. 7. Динамика состояния пациентов по тесту беглости речевых ответов.

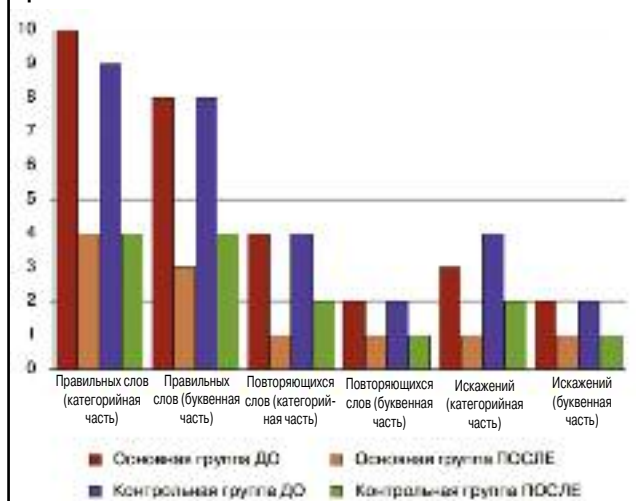


Рис. 8. Динамика состояния пациентов в двух группах по тесту Струпа.

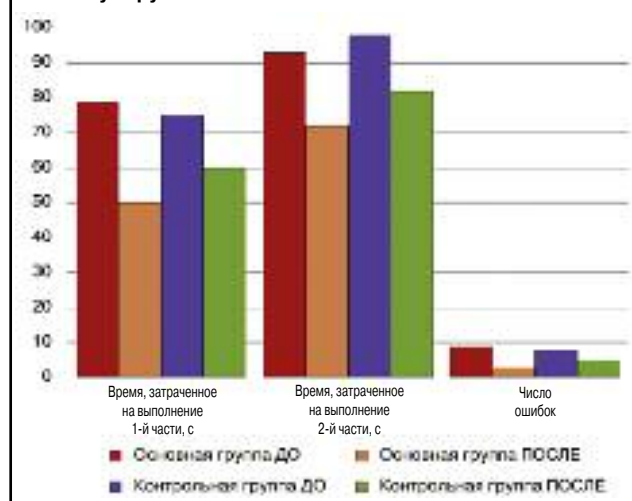


Таблица 2. Переносимость терапии в основной группе и группе сравнения

	Основная группа, %	Группа сравнения, %	p
Пациенты с НЯ	23,3	30	<0,001
Головная боль	2,9	8,6	<0,001
Ранняя инсомния	8,6	14,3	<0,05
Головокружение	2,9	0	нд
Усиление тревоги	13,3	23,3	нд
Раздражительность	16,7	26,6	<0,05

Примечание: нд – недостаточно.

шение выраженности неврастенической симптоматики регистрируется на 1-й неделе терапии, в то время как в контрольной группе – на 2-й. К окончанию исследования показатель уменьшения тяжести состояния больных в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной (-64,5% vs -52,2% соответственно, $p < 0,05$).

Также следует обратить внимание на положительное влияние присоединения терапии поливитамином комплексом на показатели нарушенных при неврастении когнитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии с применением препарата Берокка+ (рис. 7, 8).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами нежелательных явлений (НЯ), послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЯ носили транзиторный и/или дозозависимый характер. Отмена терапии не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В то же время спектр НЯ в группах отличался (табл. 2).

Исходя из данных, представленных в табл. 2, можно отметить, что дополнительный прием поливитаминового комплекса снижает вероятность возникновения таких НЯ пираретама, как головная боль, трудности засыпания, усиление тревоги и раздражительность.

Заключение

В ходе проведенного пилотного натуралистического сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминового комплекса Берокка+ (1 растворимая таблетка в сутки) в 30-дневную комплексную с пираретамом терапию неврастений, статистически достоверно способствует уменьшению тяжести психопатологических симптомов.

Эффект препарата реализуется в том числе за счет улучшения когнитивных функций больных, уменьшения утомляемости, неприятных (боль, напряжение) ощущений в теле, тревожности, нарушений сна и нивелирования НЯ ноотропного средства.

Повышение эффективности и переносимости антиастенической терапии в перспективе позволит достичь более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, препарат Берокка+ может быть рекомендован в качестве адъювантного средства при терапии неврастений ноотропными средствами [3, 6, 7].

Литература/References

1. Вельтищев Д.Ю. Прошлое и настоящее диагноза неврастения. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2013; 1. / Veltishchev D.Yu. Proshloe i nastoiashchee diagnoza nevrastenii. Psikihiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B.Gannushkina. 2013; 1. [in Russian]
2. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 60–4. / Gusev V.V., Lvova O.A. Sovremennye podkhody k terapii astenicheskogo sindroma. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 60–4. [in Russian]
3. Кардашян Р.А., Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Купирование симптомов неврастения в общей медицинской практике. Лечащий врач. 2015; 12: 63–7. / Kardashian R.A., Dobrushina O.R., Medvedev V.E. Kupirovanie simptomov nevrastenii v obshchei meditsinskoi praktike. Lechashchii vrach. 2015; 12: 63–7. [in Russian]
4. Медведев В.Э. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами. КардиоСоматика. 2012; 3 (1): 22–8. / Medvedev V.E. Psikhicheskie rasstroistva u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami: vozmozhnosti profilakticheskoi i kupiruiushchei terapii nootropnymi preparatami. Cardiosomatics. 2012; 3 (1): 22–8. [in Russian]
5. Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (9): 30–7. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Epifanov A.V. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psikhicheskikh rasstroistv u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami.

- iami. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. C.C.Korsakova. 2014; 114 (9): 30–7. [in Russian]
6. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (4): 53–9. / Medvedev V.E. Novye vozmozhnosti lecheniia astenicheskikh rasstroistv v psikiatricheskoi, nevrologicheskoi i somaticheskoi praktike. Psikiatriia i psikhofarmakoterapiia. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2013; 15 (4): 53–9. [in Russian]
 7. Медведев В.Э. Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств. Лечащий врач. 2015; 9. / Medvedev V.E. Predposylki ispol'zovaniia vitaminnykh kompleksov v ad'iuvantnoi terapii psikhicheskikh rasstroistv. Lechashchii vrach. 2015; 9. [in Russian]
 8. Медведев В.Э. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами. КардиоСоматика. 2012; 3 (1): 22–8. / Medvedev V.E. Psikhicheskie rasstroistva u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami: vozmozhnosti profilakticheskoi i kupiruiushchei terapii nootropnymi preparatami. Cardiosomatics. 2012; 3 (1): 22–8. [in Russian]
 9. Медведев В.Э., Зверев К.В., Епифанов А.В. и др. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара. Архив внутренней медицины. 2013; 1: 40–8. / Medvedev V.E., Zverev K.V., Epifanov A.V. i dr. Vozmozhnosti nootropnoi terapii pogranichnykh psikhicheskikh rasstroistv u patsientov, perenesших ostryi koronarnyi sindrom v usloviakh kardiologicheskogo stacionara. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2013; 1: 40–8. [in Russian]
 10. Медведев В.Э. Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечении психических расстройств (учебное пособие). М., 2015. / Medvedev V.E. Nootropnye preparaty i neiroprotektory v lechenii psikhicheskikh rasstroistv (uchebnoe posobie). М., 2015. [in Russian]
 11. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости. Мед. совет. 2015; 2: 48–52. / Pizova N.V. Klinika, diagnostika i lechenie sindroma khronicheskoi ustalosti. Med. sovet. 2015; 2: 48–52. [in Russian]
 12. Пизова Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 61–4. / Pizova N.V. Utomliaemost', asteniia i khronicheskaja ustalost'. Chto eto takoe? Consilium Medicum. 2012; 14 (2): 61–4. [in Russian]
 13. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. Неврология и ревматология. 2010; 1. / Putilina M.V. Osobennosti terapii astenicheskikh rasstroistv. Nevrologiia i revmatologiia. 2010; 1. [in Russian]
 14. Carroll D, Ring Ch, Suter M, Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. Psychopharmacology 2000; 150: 220–5.
 15. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208–16.
 16. Institute of Medicine (IOM). Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998.
 17. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids; National Academy Press: Washington, DC, USA, 2000.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: What is the evidence? Drugs 2011; 71: 1957–71.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003; 26: 137–46.
 24. McGarrel 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.
 25. Nelson MV, Bailie G. A survey of pharmacists recommendations for food supplements in the U.S.A. and U.K. J Clin Pharm Ther 1990; 15: 131–9.
 26. Popovic IC. Associations neurotropes de vitamines et de sels minéraux dans la thérapeutique anti-stress. Schweizer Zeitschr Ganzheits Med 1993; 3: 140–3.
 27. Ranelli PL, Dickerson RN, White KG. Use of vitamin and mineral supplements by pharmacy students. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 674–8.
 28. Rosenberg IH, Miller JW. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. Am J Clin Nutr 1992; 55: 1237–43.
 29. Selishchev GS, Petchot-Bacque J-P, Volkov AK et al. An open non-comparative study on the efficacy of an oral multivitamin combination containing calcium and magnesium on persons permanently exposed to occupational stress-predisposing factors. J Clin Res 1998; 1: 303–15.
 30. Scholey A, Bauer I, Neale Ch et al. Acute Effects of Different Multivitamin Mineral Preparations with and without Guarana3 on Mood, Cognitive Performance and Functional Brain Activation. Nutrients 2013; 5: 3589–604.
 31. Sobal J, Daly MP. Vitamin/mineral supplement use among general practice patients in the United Kingdom. Fam Pract 1990; 7: 181–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добрушина Ольга Роландовна – канд. мед. наук, Международный институт психосоматического здоровья. E-mail: dobrushina@mipz.ru

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПК МР Медицинского института ФГБОУ ВПО РУДН. E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Нимесулид: эффективность и безопасность применения

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

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

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), эффективным в лечении целого ряда заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью, в том числе и острой болью при первичной дисменорее. Нимесулид стал доступен на рынке с 1985 г. По степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) нимесулид относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2. В статье приводятся данные по эффективности и безопасности применения нимесулида.

Ключевые слова: нестероидный противовоспалительный препарат, нимесулид, эффективность, безопасность.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 100–103.

Nimesulide: efficacy and safety

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

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

Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) effective in treating a variety of diseases associated with inflammation and pain, including acute pain in primary dysmenorrhea. Nimesulide is now available on the market since 1985. According to the degree of selectivity to the isoforms of cyclooxygenase (COX) nimesulide refers to drugs which inhibit predominantly COX-2. The article presents data on the efficacy and safety of nimesulide.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide, efficiency, safety.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulide: efficacy and safety. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 100–103.

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным средством (НПВС), эффективным в лечении целого ряда заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью, в том числе и острой болью, при первичной дисменорее.

Нимесулид стал доступен на рынке с 1985 г. Препараты, содержащие нимесулид, продаются в ряде стран Европейского Союза, включая Болгарию, Кипр, Чехию, Грецию, Венгрию, Италию, Латвию, Литву, Мальту, Польшу, Португалию, Румынию, Словакию и Словению [1, 2].

Нимесулид – единственный представитель класса сульфонанилидов среди НПВС. По степени селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) нимесулид относится к препаратам, ингибирующим преимущественно ЦОГ-2, активность которых в отношении ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит активность в отношении ЦОГ-1 [3]. В исследованиях in vivo при применении нимесулида в терапевтической дозе (100 мг 2 раза в сутки) было продемонстрировано значительное снижение концентрации простагландина E₂ (ПГЕ₂) в плазме крови. Оценка индуцированной активности ЦОГ-1 показала, что нимесулид не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и на образование в желудке ПГЕ₂ и ПГI₂, которое также зависит от ЦОГ-1 [4]. НПВП могут обладать противовоспалительными свойствами, не зависящими от ЦОГ [5]. Было показано, что помимо периферического ингибирующего воздействия на ЦОГ, вносящего вклад в противовоспалительные и обезболивающие свойства нимесулида, это вещество может действовать и за счет нескольких других, не зависящих от ЦОГ механизмов: ингибирование высвобождения фактора некроза опухоли, гистамина, образования активных форм кислорода, высвобождения матриксных металлопротеаз, ингибирования апоптоза хондроцитов [6]. Нимесулид индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, а также активирует их связывание с генами-мишенями, что повышает чувствительность к эндо- и экзогенным глюкокортикоидам. Среди предполагаемых механизмов действия нимесулида имеет значение влияние на синтез факторов активации тромбоцитов, синтез лейкотриена B₄, активацию интегрина, активность эластазы, коллагеназы и стромелизина, экспрессию интерлейкина-6 и урокиназы, а также синтез ингибитора активатора плаз-

миногена и высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками [7].

Эффективность нимесулида

Оценка обезболивающего действия нимесулида была проведена на животных моделях боли для выяснения дополнительной информации о характеристиках обезболивающего действия нимесулида с особым акцентом на возможный центральный компонент.

Препарат сравнивали в группах из 4–10 крыс, которые случайным образом были включены в подгруппы с разными моделями боли. Обезболивающее действие нимесулида оценивали у самцов крыс Sprague–Dawley. В схему эксперимента также были включены исследования его влияния на нитроглицерининдуцированную нейрональную активацию. Нитроглицерин – донор окиси азота, который индуцирует состояние гипералгезии, частично опосредованного через центральные механизмы.

Нимесулид показал выраженный болеутоляющий эффект и был эффективным в борьбе с нитроглицерининдуцированной гипералгезией. В результате исследования авторы пришли к выводу, что нимесулид обладает выраженной обезболивающей и антигипералгезирующей активностью, которая реализуется частично через центральные механизмы [8].

В клинической практике показана эффективность нимесулида на нескольких моделях острой боли, в частности, при острой боли в нижней части спины (БНС). В одном из исследований было подтверждено, что нимесулид является более эффективным и хорошо переносимым препаратом в общеврачебной практике при острой БНС при приеме 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней по сравнению с ибупрофеном, который применяли по 600 мг 3 раза в день в течение 10 дней [9].

В другом клиническом испытании авторы оценивали действие лазеротерапии у больных, которые одновременно использовали нимесулид в дозе 200 мг/сут. В работе изучалась эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой БНС, сопровождающейся сдавлением седалищного нерва, – люмбоишиалгией. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших три группы: в 1-й пациенты получали нимесулид + на-

стоящую лазеротерапию, во 2-й – только нимесулид, а в 3-й – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в 1-й группе эффект был максимальным – здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. В среднем болевые ощущения уменьшились в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (визуальная аналоговая шкала – ВАШ). Переносимость лечения была очень хорошей: ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений [10].

У пациентов с острым артритом действие нимесулида характеризуется быстрым началом с ранним ингибированием образования ПГЕ₂, выбранного в качестве маркера активности ЦОГ-2 [11]. Клинические доказательства быстрого начала действия нимесулида были получены в исследованиях у пациентов с остеоартритом коленных суставов, у которых нимесулид вызывал значимо более быстрое облегчение болей, связанных с ходьбой, чем целекоксиб и рофекоксиб, с началом обезболивающего действия через 15 мин после приема нимесулида [12]. Кроме того, недавно полученные данные показали, что эффективные концентрации нимесулида в плазме крови и синовиальной жидкости обнаруживаются уже через 30 мин после его приема [13].

В отношении головной боли (ГБ) также подтверждена эффективность нимесулида. Было проведено российское исследование, в котором нимесулид назначали в дозе 200 мг/сут (по 100 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки). Курс лечения составлял 15 дней. Для определения эффективности действия нимесулида у больных с цервикогенной ГБ до начала и по окончании терапии проводилась оценка интенсивности боли по ВАШ. В исследование включены 48 пациентов (32–56 лет), страдающих цервикогенной ГБ, без указаний на черепно-мозговую или цервикальную травму в анамнезе. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международного общества по головной боли. В ходе исследования эффективности нимесулида получена положительная динамика восприятия ГБ по показателям ВАШ: 1–6 баллов (по окончании лечения), до начала терапии – 7–12 баллов. Побочные эффекты на фоне приема нимесулида не отмечены. Таким образом, подтверждено наличие выраженного анальгезирующего эффекта нимесулида в сочетании с хорошей переносимостью у данной категории больных [14].

Вопросы безопасности

Нимесулид имеет благоприятный профиль безопасности [15, 16].

Известно, что риск развития осложнений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в 4 раза, а язв – в 5 раз [17]. В то же время селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим количеством эндоскопических язв и осложнений в ЖКТ (на 59–61%) и реже подвергаются отмене в силу серьезных нежелательных явлений по сравнению с традиционными НПВП [18]. Анализ 10 608 случаев нежелательных явлений при применении НПВП по результатам популяционного исследования показал, что неблагоприятные реакции со стороны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена – почти в 2 раза чаще [19].

В 2013 г. были опубликованы результаты группового исследования и группового исследования типа «случай–конт-

роль», полученные на большой выборке пациентов, принимавших разные НПВП, из региональной базы данных системы здравоохранения в итальянском районе Фриули-Венеция-Джулия за 2001–2008 гг., на предмет развития у этих больных нежелательных явлений со стороны ВОЖКТ. Медицинские случаи идентифицировали путем рассмотрения специфических и неспецифических диагнозов из больничных выписок. Оценку скорректированных значений относительного риска (ОР) проводили с использованием метода условной логистической регрессии и 95% доверительных интервалов (ДИ) [20].

Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначение разных НПВП в период между 2001 и 2008 г. Нимесулид был наиболее часто используемым НПВП. В общей сложности для проведения группового анализа был использован 3031 случай развития осложнений со стороны ВОЖКТ, связанных с приемом НПВП. Случаи развития осложнений со стороны ВОЖКТ определяли у пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с кровотечением, прободением и/или обструкцией, локализованными в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, или в связи с язвенной болезнью, которая привела к кровотечению, перфорации и/или обструкции, что было подтверждено клиническими данными (кровяная рвота, мелена, данные эндоскопии, рентгенологического исследования, хирургии или аутопсии). Наиболее часто встречающимся типом осложнений было кровотечение (86,9%), и данное осложнение в 83,5% случаев развивалось в желудке или двенадцатиперстной кишке. В 79,0% случаев поражение представляло собой язвенную болезнь; в 7,6% случаев – эрозии и воспалительные процессы; прочие поражения составили 2,8% случаев и неизвестные поражения – 10,7%. Среди валидизированных случаев (n=840) 81,8% были подтверждены данными эндоскопии, хирургии, рентгенологического исследования и/или аутопсии. Из случаев, подтвержденных данными эндоскопии (n=663), в 37,5% присутствовали клинические признаки кровотечения. В общей сложности 153 (18,2%) случая были подтверждены только клиническими данными (мелена и/или кровавая рвота). Общий показатель 30-дневной смертности составил 9,1%.

Частота развития осложнений с возрастом повышалась как у пациентов, принимавших НПВП, так и не получавших данные препараты, как у мужчин, так и женщин. Среди пациентов, не принимавших НПВП, значение коэффициента частоты развития осложнений на 1 тыс. пациенто-лет составило 0,60 (95% ДИ 0,55; 0,64) у женщин и 0,97 (95% ДИ 0,90; 1,03) – у мужчин; среди больных, в настоящее время принимающих НПВП, значение коэффициента частоты развития осложнений составило 2,71 (95% ДИ 2,41; 3,01) у женщин и 4,47 (95% ДИ 3,92; 5,02) – у мужчин. Среди пациентов, принимающих данные лекарственные препараты в настоящее время, коэффициент частоты развития осложнений на 1 тыс. пациенто-лет снизился с 4,45 случая в 2001 г. до 2,21 случая в 2008 г. ОР (95% ДИ) для больных, принимающих в настоящее время разные НПВП, составил 3,28 (2,86; 3,76): для препаратов рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид – менее 2; для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама – $> \text{ОР} > 2$; для кетопрофена, пироксикама и кеторолака – $\text{ОР} > 5$.

Исследователи не наблюдали устойчивого дозозависимого эффекта среди всех пациентов, в настоящее время принимающих один из НПВП. Среди отдельных НПВП устойчивый дозозависимый эффект суточной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, диклофенак, эторикоксиб и кетопрофен. Дозозависимый эффект кумулятивной дозы наблюдали для препаратов рофекоксиб, нимесулид, диклофенак, эторикоксиб, кетопрофен, пироксикам и кеторолак.

В результате этого большого исследования авторы делают два очень важных вывода:

- Значения коэффициента частоты развития осложнений со стороны ВОЖКТ в районе Фриули-Венеция-Джулия между 2001 и 2008 г. снизились приблизительно на 50% в данный период, что авторы объясняют повышением частоты использования ингибиторов протонной помпы в исследуемой группе в течение периода проведения исследования. Так, доля пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, в исследуемой группе увеличилась с 22,8% в течение периода времени с 2001 по 2002 г. до 50,7% – в 2007–2008 гг.
- Нимесулид как наиболее часто используемый НПВП в Италии относится к препаратам, которые характеризуются низким/средним повышением риска развития осложнений со стороны ВОЖКТ.

Гепатотоксичность присуща всем НПВП, но в большей степени – сулиндаку, диклофенаку и рофекоксибу, а также нимесулиду, хотя в отношении последнего это мнение представляется спорным. По данным солидного исследования, в котором проведен анализ 397 537 больных, принимавших НПВП, оказалось, что чаще всего гепатотоксическая недостаточность наблюдалась при приеме флурбипрофена, ибупрофена и кеторолака (97,8; 44,6 и 33,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет соответственно), для нимесулида этот показатель составил 33,1. Серьезные реакции возникают у 1 из 10 тыс. пациентов, при этом суммарная частота подобных осложнений составляет всего 0,0001%. Проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами анализ безопасности нимесулида позволил сделать вывод, что гепатотоксичность данного препарата не выше, чем у других НПВП [21]. При сравнительном анализе побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, включающем рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования, было показано, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще, чем традиционные НПВП [22]. С 1985 по 2000 г. зарегистрировано 192 значимых осложнения со стороны печени, ассоциированных с приемом этого препарата, причем серьезным был признан только 81 эпизод. С учетом того, что к 2000 г. нимесулидом были пролечены 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций при его назначении составила 0,1 на 100 тыс. курсов терапии [23].

Результаты проспективных исследований эффективности и переносимости нимесулида демонстрируют, что отрицательная динамика изменений лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о повреждении печени, отмечается с такой же частотой, как и при использовании других НПВП. В частности, при назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение аланин- и аспартатаминотрансфераз в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном (до года) приеме препарата частота подобных изменений не превышает 1,5% [24].

Если говорить о безопасности длительного лечения нимесулидом, то можно привести данные работы W.Kriegel и соавт., которые оценивали эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 пациентов с остеоартрозом в течение 12 мес. Эффективность обоих НПВП оказалась сопоставимой с некоторым преимуществом нимесулида: снижение индекса WOMAC в конце периода наблюдения составило 22,5 и 19,9% соответственно. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании нимесулида также оказалась ниже – суммарно 47,5% против 54,5% у получавших напроксен [25].

В последнем обзоре по оценке безопасности и эффективности лекарств, содержащих нимесулид, Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для человека (Committee of Human Medicinal Products), пришел к выводу, что польза от нимесулида превышает риски от его исполь-

зования при условии, что этот НПВП применяется надлежащим образом [1]. Данная организация рекомендует применять нимесулид для лечения острой боли и первичной дисменореи в максимальной суточной дозе 100 мг 2 раза в день и не более 15 дней подряд. Европейская комиссия также подтвердила положительный профиль польза/риск нимесулида при упомянутом нами режиме приема [1].

Ниже представлены результаты исследования, проведенного в 9 европейских странах, по оценке целесообразности использования нимесулида у пациентов с болью [26].

Спонсором данного исследования стала фармацевтическая компания, производящая оригинальный препарат нимесулида (Helsinn Healthcare, Лугано, Швейцария).

Телефонное интервью проводили среди 1277 врачей общей практики, выписывающих нимесулид своим пациентам (примерно 31 719 человек), из Болгарии, Чехии, Греции, Венгрии, Италии, Польши, Португалии, Румынии.

Результаты этого исследования показывают, что нимесулид, как правило, назначается в соответствии с рекомендованными показаниями: для лечения острой боли и краткосрочных эпизодов боли при хронических заболеваниях. В большинстве случаев предписания по приему нимесулида не превышали рекомендуемую суточную дозу 200 мг (по 100 мг 2 раза в день) с диапазоном доз от 161 (Греция) до 190 мг (Словакия); 15-дневный период лечения был отмечен в более чем 90% случаев. Среднее количество дней лечения всегда было менее чем 15, с диапазоном от 5,4 (Италия) до 13,6 дня (Чехия). Средняя продолжительность терапии составляет менее 15 дней в 98–100% случаев в Италии, Португалии, Болгарии, Румынии и Греции, в 91–92% случаев – в Словакии и Польше. Наличие желудочно-кишечных заболеваний, в том числе язвы, было наиболее частой причиной неназначения нимесулида в 6 из 9 стран. Общие результаты этого опроса показывают, что нимесулид используется у пациентов с острой болью, связанной с хроническим заболеванием; лечение, как правило, в пределах рекомендуемого предела 15 дней и в рекомендуемой дозе, что поддерживает идею его симптоматического использования. В заключение авторы делают вывод о том, что нимесулид целесообразно использовать и его применение безопасно.

В статье H.Kress и соавт. суммируются результаты международной консенсусной встречи, которая проходила в Вене 4 ноября 2014 г. Целью встречи было обсуждение вопросов патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на применение нимесулида. В частности, обсуждались механизмы возникновения острой боли, эффективность и безопасность нимесулида у пациентов, страдающих разными формами такой боли. Обсуждались результаты новых эпидемиологических данных и обширного клинического опыта, подтверждающие положительный профиль польза/риск нимесулида в лечении некоторых форм острой боли. Члены этой встречи признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВП (вследствие быстрого наступления обезболивающего эффекта) при лечении многих заболеваний, сопровождающихся острым воспалением, включая первичную дисменорею [2].

Сегодня на российском рынке представлено несколько генериков нимесулида от разных производителей. Основными критериями выбора конкретного препарата становятся доверие к производителю, более удачная лекарственная форма и длительный позитивный опыт применения в российской клинической практике. Этим критериям соответствует препарат Нимесил®, выпускаемый в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь. Нимесил® характеризуется быстрым началом анальгетической активности, особенно подходящим для лечения острой боли, связанной с воспалением [6]. Нимесил® хорошо известен российским врачам как весьма эффективный и обладающий хорошей переносимостью анальгетик.

Следует отметить, что существенная часть наиболее важных и интересных исследований нимесулида в России была проведена именно с применением препарата Нимесил®.

Как и все НПВС, нимесулид должен назначаться после тщательной оценки состояния пациента и его анамнеза. Нимесулид в настоящее время рекомендуется при патологии, связанной с острым воспалением и болью в дозе 100 мг 2 раза в день в течение максимум 15 дней, и не должен использоваться у пациентов с риском гепатотоксических реакций или желудочно-кишечного кровотечения. Как и все НПВС, нимесулид не должен назначаться при тяжелой сердечной и почечной недостаточности [27, 28].

Литература/References

- European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. [Accessed July 28, 2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a. Updated January 20, 2012.
- Kress HG, Baltov A, Basi ski A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (1): 23–36.
- Warner TD, Giuliano E, Vojnovic I et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8.
- Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339–46.
- Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2: 1859–76.
- Rainsford KD and Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1161–70.
- Bennet A, Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1: 277–6.
- Tassorelli C, Greco R, Sandrin IG, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 9–22.
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25 (12): 1579–85.
- Konstantinovic I, Kahjun Z, Milovanovic A et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28 (4): 555–60.
- Duffy T, Belton O, Bresnihan B et al. Inhibition of PGE2 production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamed joint of patients with arthritis. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 31–6.
- Bianchi M, Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003; 63 (Suppl. 1): 37–46.
- Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res* 2006; 34: 348–54.
- Чухловина М.Л. Использование препарата Найз (нимесулид) при лечении цервикогенной головной боли. *Препараты та технологий*. 2009; 1 (57): 53–5. / Chukhlovina M.L. Ispol'zovanie preparata Naiz (nimesulid) pri lechenii tservikogennoi golovnoi boli. *Preparati ta tekhnologii*. 2009; 1 (57): 53–5. [in Russian]
- Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 79–82. / Kotova O.V. Naznachenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: sootnoshenie effektivnost'/bezopasnost'. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 79–82. [in Russian]
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Острые болевые синдромы в неврологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 31: 40–5. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ostrye bolevye sindromy v nevrologicheskoi praktike. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 31: 40–5. [in Russian]
- Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data gastroenterologist's perspective. *Rheumatology* 2010; 49 (Suppl. 2): 3–10.
- Rostom A, Muir R, Dube C et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Health Patient Saf* 2009; 1: 47–71.
- Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001; 24: 16.
- Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75.
- Traversa G, Bianchi C, DaCas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *DMJ* 2003; 327: 18–22.
- European Medicines Evaluation Agency. Committee for Proprietary Medical Products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>.
- Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 431–54.
- Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract* 2002; 128: 30–6.
- Kriegel W, Korff K, Ehrlich J et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (8): 510–14.
- Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Health Patient Saf* 2015; 7: 51–5.
- Котова О.В. Вопросы безопасности длительной терапии нимесулидом. *Фарма-тека*. 2013; 9 (262): 54–8. / Kotova O.V. Voprosy bezopasnosti dlitel'noi terapii nimesulidom. *Farmateka*. 2013; 9 (262): 54–8. [in Russian]
- Котова О.В. Остеоартроз: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 45–9. / Kotova O.V. Osteoartroz: voprosy diagnostiki i lecheniia. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 45–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии

Р.Г.Есин^{1,2}, О.Р.Есин², И.Х.Хайруллин²

¹ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11;

²ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет. 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

В обзоре рассмотрены клинические и нейровизуализационные критерии состояний, объединяемых в группу болезней мелких сосудов головного мозга, и отличия терапевтических возможностей их лечения для профилактики прогрессирования неврологических симптомов, когнитивного снижения от иных причин острой и хронической ишемии головного мозга. Авторы рассматривают потенциал новой формы выпуска – диспергируемые таблетки винпоцетина (Кавинтон Комфорт) как препарата, способного оказать воздействие на разные патогенетические факторы, содействующие прогрессированию болезни мелких сосудов.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов, магнитно-резонансная томография, винпоцетин, Кавинтон, нейропротекция.

✉ ksmami@mi.ru

Для цитирования: Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 104–108.

Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies

R.G.Esin^{1,2}, O.R.Esin², I.Kh.Khairullin²

¹Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;

²Kazan (Volga region) Federal University. 420008, Russian Federation, Kazan, ul. Kremlevskaia, d. 18

In this review the clinical and neuroimaging criteria states are united in a group of diseases of small vessels of the brain, and unlike the therapeutic possibilities of their treatment for the prevention of progression of neurological symptoms, cognitive impairment from other causes of acute and chronic brain ischemia. The authors examine the potential of a new form of release - dispersible tablets vinpocetine (Cavintonum comfort) as a drug that can have an impact on different pathogenetic factors contributing to the progression of small vessel disease.

Key words: small vessel disease, magnetic resonance imaging, vinpocetine, Cavintonum, neuroprotection.

✉ ksmami@mi.ru

For citation: Esin R.G., Esin O.R., Khairullin I.Kh. Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 104–108.

В настоящее время накопленные знания о цереброваскулярных болезнях (ЦВБ), в частности, острой и хронической церебральной ишемии, позволяют выделить отдельную группу патологических состояний, патогенез которых еще недостаточно изучен, но подразумевает зачастую иные, отличные от традиционных, подходы к их лечению. Эта группа патологических состояний получила название «болезнь мелких сосудов» (БМС). В группу БМС включают лакунарный инсульт (ЛИ), гиперинтенсивность белого вещества – ГИБВ (у 17% лиц старше 70 лет), лакуны, микрокровоизлияния и расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена [1]. БМС обнаруживаются посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ), и многие из них развиваются без явных клинических симптомов. БМС ассоциированы с когнитивным снижением, удвоением риска деменции и трехкратным увеличением риска инсульта.

Свежий мелкий субкортикальный инфаркт определяется на основании нейровизуализационных признаков недавнего инфаркта в бассейне одной перфорантной артерии с МРТ-признаками или клиническими симптомами повреждения в течение последних нескольких недель [2].

Лакуна, предположительно сосудистой этиологии, определяется как субкортикальная круглая или овальная полость, заполненная жидкостью (сигнал, идентичный спинномозговой жидкости, – СМЖ), диаметром 3–15 мм, соответствующая области предыдущего острого мелкого субкортикального инфаркта или кровоизлияния в бассейне одной перфорантной артерии [2].

ГИБВ диагностируется на основании аномальных сигналов разных размеров в белом веществе мозга со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях без образования полости (сигнал, отличный от СМЖ). Повреждения субкортикального серого вещества или ствола мозга не включаются в данное определение до получения однозначного подтверждения сосудистой этиологии. Если присутствует и гиперинтен-

сивность глубоких отделов серого вещества и ствола мозга, следует использовать собирательный термин – «субкортикальная гиперинтенсивность» [2].

Расширение периваскулярных пространств – пространств, заполненных жидкостью, расположенных вдоль сосудов серого и белого вещества. Пространства имеют сигнал, аналогичный СМЖ во всех последовательностях. Поскольку они следуют параллельно пенетрирующим сосудам, то на изображениях могут выглядеть линейными, округлыми или овальными, диаметром обычно не более 3 мм, когда изображение перпендикулярно сосуду [2].

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) – мелкие гипointенсивные повреждения, которые видны на T2-взвешенных градиент эхо- (GRE) или чувствительно-взвешенных последовательностях (SWI). Чаще всего ЦМК локализируются в кортико-субкортикальном переходе, глубоких отделах серого или белого вещества полушарий, ствола мозга и мозжечка. Предполагают, что ЦМК соответствуют макрофагам, нагруженным гемосiderином в периваскулярной ткани вследствие диапедеза крови из сосуда [3–5].

Атрофия ГМ в контексте БМС – уменьшение объема вещества мозга, не связанное с макроскопическими фокальными повреждениями, такими как травма или инфаркты. Потеря ткани замещается увеличением периферических (борозды) и центральных (желудочки) пространств СМЖ. Потери ткани в результате изолированного фокального повреждения, такого как кортикальные инфаркты, легче визуализировать в перекрестных проекциях и не следует путать с генерализованной глобальной или региональной атрофией, которая в свою очередь является вторичной по отношению к диффузному процессу [2].

БМС обуславливают 1/4 всех ишемических инсультов, являются наиболее частой причиной сосудистой деменции (45% всех возрастзависимых деменций), а их причина не до конца установлена [6–8]. Четверть ишемических инсультов является лакунарными или мелкими субкортикальными [6]. Они обычно обуславливают мягкий или уме-

ренный неврологический дефицит с низкой ранней летальностью, но могут вызывать и инвалидизирующие симптомы, обуславливать в дальнейшем повышенный риск инсульта или когнитивное снижение [9, 10]. ЛИ с субкортикальными изменениями вызывает повреждение мозга со скрытыми физикальными и когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией [11], снижение социального функционирования, необъяснимого малым размером инфаркта [2].

Сосудистая профилактика, одобренная для заболеваний крупных артерий и кардиоэмболий, включающая антитромбоцитарные препараты, гипотензивные и статины, может быть неэффективной для БМС и препятствовать детальным исследованиям. Интенсивная антитромбоцитарная терапия может быть опасна при БМС из-за увеличения риска кровоизлияний. Потенциальные методы профилактики могут включать воздействие на эндотелий мелких сосудов, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), микроциркуляцию и нейровоспаление. Медленное прогрессирование БМС, их хроническое течение требуют длительного мероприятия (вмешательств) для их лечения. Популяция лиц с БМС включает много пожилых пациентов, принимающих несколько лекарств по иным показаниям (сосудистые, суставные, желудочно-кишечные заболевания), что может вызывать нежелательные лекарственные взаимодействия и делает предпочтительным одно- или двукратное назначение препаратов. Клинические задачи включают снижение риска первого или повторного инсульта, профилактику когнитивного снижения или физической инвалидизации (нарушение равновесия или ходьбы) и нейропсихиатрических симптомов. МРТ-критерии эффективности включают предупреждение появления новых лакун, микрокровоизлияний и атрофии мозга, задержку прогрессирования БМС.

Потенциальные терапевтические стратегии лечения БМС

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такрин, ривастигмин, галантамин и донепезил) и неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов) мемантин в краткосрочных исследованиях сосудистой деменции дали неоднозначные результаты с наличием незначительного эффекта у донепезила, мемантина и галантамина. Хотя пациенты с БМС неизбежно участвовали в этих исследованиях, их число неизвестно. По галантамину не получено значимых результатов. Эти препараты оказывают положительное влияние на когнитивные функции, но значимых данных по профилактике и лечению БМС не получено, не имеют модифицирующего действия при болезни Альцгеймера [12].

Антикоагулянты (варфарин, дабигатран, апикабан и ривароксабан) снижают риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Хотя кардиоэмболии являются нечастой причиной ишемических ЛИ, больные, имеющие источник кардиоэмболий, перенесшие ЛИ, должны получать профилактическое лечение, как и пациенты с иными кардиоэмболическими инсультами. К сожалению, проведенные исследования не дали ответ на результаты исходов в подгруппах пациентов с БМС, а также динамику когнитивных функций и исходы у больных с иными ЦВБ. В исследовании SPIRIT высокие дозы варфарина (международное нормализованное отношение 3,0–4,5) ассоциировались с высоким риском внутричерепных геморрагий, особенно у пациентов с обширной ГИБВ [12].

Считается, что в патогенезе БМС может играть роль и воспаление в ткани ГМ. Рассмотрение противовоспалительных стероидных и нестероидных препаратов (НПВП) показывает, что дискуссия о стероидах нецелесообразна ввиду того, что при длительном применении их побочные эффекты (гипертензия, гипергликемия, остеопороз) пере-

вешивают возможное улучшение церебральных функций. Неселективные НПВП (ацетилсалициловая кислота – АСК, ибупрофен, напроксен) действуют, ингибируя циклооксигеназу и снижая синтез провоспалительных простагландинов (ПГ). Их осложнениями являются желудочноинтестинальные кровотечения. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы) повышают риск сосудистых событий. Многие другие препараты обладают противовоспалительным эффектом, подавляя клеточный компонент воспаления (активация лейкоцитов, обычно нейтрофилов и моноцитов) и/или растворимых биомаркеров (С-реактивный белок, цитокины и интерлейкины). К ним можно отнести донаторы, оксид азота, простагландин (ПГ₂), ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ), статины [12]. В аспекте эффективности противовоспалительных препаратов для профилактики некоторых БМС интересен факт обнаружения такого эффекта у много лет используемого для лечения ЦВБ винпоцетина (Кавинтон®) [13], что делает его весьма перспективным препаратом в купе с иными эффектами, изложенными ниже.

Обычно используемые для профилактики повторного инсульта антиагреганты включают АСК, цилостазол, клопидогрел, дипиридамол, трифлузал. АСК и клопидогрел рассматриваются как препараты с умеренным антиагрегантным эффектом, а цилостазол, дипиридамол и трифлузал – с мягким. Сильные пероральные антитромбоцитарные препараты (лотрафибан и антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa) не используются из-за высокого риска смерти и кровотечений [14]. Клопидогрел имеет только антитромбоцитарный эффект, а другие антиагреганты – экстратромбоцитарные эффекты, в частности – влияние на эндотелиальную дисфункцию и активность лейкоцитов и гладкомышечных клеток артерий. Данные всех рандомизированных исследований подтверждают эффективность антиагрегантов в профилактике повторного инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА). В большинстве проведенных исследований не указаны различия между пациентами с ЛИ и другими подтипами инсульта или результаты не представлены отдельно. Рандомизированное исследование «Вторичная профилактика малого субкортикального инсульта» (SPS3) имело цель изучить эффект антиагрегантов у пациентов с ЛИ: сравнивался длительный прием комбинации АСК и клопидогрела с монотерапией АСК у 3020 больных с МРТ-подтвержденным ЛИ. Двойная терапия вызывала больше геморрагий и летальных исходов, и исследование было досрочно остановлено. Недостаточное количество положительных данных по антитромбоцитарной профилактике ЛИ сочетается с результатами лабораторных исследований, определявших тромбоцитарный гемостаз, который не нарушался при БМС [15, 16]. Эффект антиагрегантов при иных БМС (ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния, атрофия белого вещества) не был детально изучен. Функция ГЭБ нарушается при метаболических расстройствах, таких как гипергликемия и гипоксия, что показано в экспериментальных исследованиях [17–19]. Повышение проницаемости ГЭБ отмечается уже в среднем возрасте [20] и увеличивается при ГИБВ и ЛИ [2].

Статины снижают риск первичного и повторного инсульта. Хотя не было широкомасштабных исследований статинов при ЛИ, аторвастатин (по результатам исследования SPARCL) снижает риск повторного инсульта как при БМС, так и заболеваниях крупных артерий. Отсутствие эффекта на когнитивное снижение показано у симвастатина в мегаисследовании HPS, правастатина – на прогрессирование ГИБВ у 535 пациентов в исследовании PROSPER, симвастатина (20 мг в день в течение 24 мес) – на прогрессирование ГИБВ у 208 больных в исследовании ROCAS, аторвастатина (80 мг в день в течение 3 мес) – на церебральную вазореактивность и эндотелиальную функцию у 94 пациентов с ЛИ.

Артериальная гипертензия – наиболее важный модифицируемый фактор риска инсульта и васкулярного фактора БМС. Исследование SHEP показало эффективность снижения артериального давления – АД (хлорталидон с/без ателнолола или резерпина) на уменьшение риска ишемического инсульта, включая лакунарный подтип. В отличие от антиагрегантной терапии (достаточно 2 лет лечения для демонстрации влияния терапии на исходы) гипотензивные препараты могут потребовать более длительного назначения и наблюдения для установления влияния на снижение риска инсульта при БМС. Кроме самой величины АД, контролируемого гипотензивными препаратами, иные параметры также связаны с риском инсульта, когнитивного снижения и инвалидизации: частота сердечных сокращений, пиковое АД и его вариабельность, произведение частоты сердечных сокращений на АД. Гипотензивные препараты разных классов, вероятно, будут оказывать различный эффект на предупреждение инсульта и кардиоваскулярных событий, но эта информация пока отсутствует [21, 22].

ИФДЭ рассматриваются как важная группа препаратов для лечения сосудистых заболеваний и терапии пациентов с инсультом. Одним из наиболее известных ИФДЭ является винпоцетин, впервые синтезированный в конце 1960-х годов, представляющий собой этиловый эфир аповинкамина (оригинатор – компания «Гедеон Рихтер», оригинальное название – Кавинтон®) [23]. С момента появления на фармацевтическом рынке Кавинтон® широко используется для лечения ЦВБ, так как увеличивает мозговой кровоток и обладает нейропротективным эффектом [24]. Первые же экспериментальные исследования показали 5 механизмов действия винпоцетина (Кавинтона):

- 1) селективное увеличение мозгового кровотока и утилизация кислорода без значимого негативного влияния на параметры системной циркуляции;
 - 2) повышение толерантности мозговой паренхимы к гипоксии и ишемии;
 - 3) антиконвульсантная активность;
 - 4) ингибирование фосфодиэстеразы;
 - 5) улучшение реологических свойств крови и угнетение агрегации тромбоцитов [25].
- Последующие исследования, подтвержденные разными лабораторными тестами, подтвердили предположение о значимом прямом нейропротективном эффекте винпоцетина (Кавинтона), обусловленном подавлением активности потенциалзависимых Na^+ -каналов, непрямым угнетением некоторых молекулярных механизмов, вызывающих увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и угнетение обратного захвата аденозина. Установлено, что винпоцетин (Кавинтон®), снижая концентрацию внутриклеточного гуанидинмонофосфата, вызывает релаксацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, которая обуславливает снижение сосудистого сопротивления и увеличение мозгового кровотока. Этот эффект может делать вклад в нейропротекцию [26, 27].

Позитронно-эмиссионная томография показала, что винпоцетин (Кавинтон®) хорошо проникает через ГЭБ и накапливается преимущественно в таламусе, базальных ганглиях, затылочной, теменной и височной коре (зонах, обеспечивающих когнитивные функции) [28].

Отмечено положительное влияние Кавинтона на метаболизм перинфарктной зоны при инсульте с наибольшими изменениями в базальных ганглиях, таламусе и затылочной коре [29]. Более того, доказанный нейропротективный эффект Кавинтона позволяет рекомендовать его для длительного лечения с профилактической целью на ранних стадиях ЦВБ, которые не проявляются значимой симптоматикой [30]. Более масштабное 10-летнее наблюдательное исследование 967 пациентов с разными ЦВБ показало, что Кавинтон® наиболее эффективен при раннем назначении, на стадии первых проявлений ЦВБ [31].

В исследовании, включавшем 87 пациентов с хронической церебральной ишемией, показано, что Кавинтон® способен восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию и угнетать активность фактора фон Виллебранда, что улучшает перфузию ГМ. Восстановление неврологического дефицита коррелировало со степенью восстановления эндотелийзависимой вазодилатации [32]. На 100 больных показана способность Кавинтона ускорять восстановление церебральных функций при таких ЦВБ, как гипертоническая энцефалопатия, ТИА и ранние стадии церебрального атеросклероза [33].

Клиническое плацебо-контролируемое исследование 40 пациентов с разными ЦВБ показало, что как парентеральное, так и последующее энтеральное назначение Кавинтона (30 мг/сут) в течение 3 мес значительно снижает вязкость крови и агрегационную способность эритроцитов [34]. Похожее исследование 30 больных с хроническими ЦВБ показало, что высокие дозы парентерального Кавинтона (70 мг/сут) значительно уменьшают вязкость крови, гематокрит и агрегацию эритроцитов, а низкие дозы Кавинтона (30 мг/сут) влияют на агрегацию эритроцитов. Результаты исследования позволили авторам рекомендовать высокие дозы парентерального Кавинтона для инициации лечения [35], что подтвердилось способностью Кавинтона при 3-месячном приеме улучшать способность эритроцитов к деформации (для обеспечения микроциркуляторного кровотока) без побочных эффектов [36].

Усилия клиницистов при терапии острой церебральной патологии (инсульт, травма) направлены на ограничение активности нейронов для предотвращения их преждевременной гибели (гипотермия, медикаментозная кома). Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что Кавинтон®, обладая способностью инактивировать Na^+ -каналы нейрональной мембраны, снижает электрическую активность нейронов, что имеет несомненное отношение к нейропротекции, особенно в острой и хронической стадии ЦВБ [37]. Перечисленные полиаспектные нейропротективные свойства Кавинтона позволили включить его в Клинические рекомендации Российской Федерации для лечения пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками [38].

Винпоцетин широко используется более чем в 40 странах мира, в том числе в Японии, Венгрии, Германии, Польше и России, для лечения пациентов с цереброваскулярной патологией [39]. Проведенные многочисленные исследования подтверждают эффективность винпоцетина (Кавинтона) как нейропротектора, ноотропа и антиконвульсанта [40, 41]. Препарат прошел свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний в Японии, России (СССР), США, Великобритании, Германии, Франции, Италии, Португалии с участием более 50 тыс. пациентов.

Говоря об удобстве приема препарата, следует особенно выделить инновационную форму Кавинтона – Кавинтон® Комфорте, которая представляет собой диспергируемые таблетки, быстро растворяющиеся при проглатывании либо во рту, если пациент испытывает трудности с проглатыванием таблеток.

Разумеется, в одной публикации невозможно перечислить результаты всех проведенных исследований как за рубежом, так и в РФ [42], которые подтверждают целесообразность назначения мультимодального нейропротектора Кавинтон® (Кавинтон® Комфорте) при БМС.

Механизм действия винпоцетина: улучшает мозговой кровоток и обмен веществ, оказывает благоприятное воздействие на реологические свойства крови. Нейропротективное действие реализуется за счет снижения неблагоприятного влияния возбуждающих аминокислот. Блокирует Na^+ - и Ca^{2+} -каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы. Винпоцетин стимулирует метаболизм в ГМ: увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода, повышает обмен серо-

тонина и норадреналина в ГМ, стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему и оказывает антиоксидантное действие, улучшает микроциркуляцию в ГМ за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения патологически повышенной вязкости крови, увеличения деформируемости эритроцитов и ингибирования обратного захвата аденозина, избирательно увеличивает мозговой кровоток за счет снижения церебрального сосудистого сопротивления без существенного влияния на системные показатели кровообращения, не вызывает эффект «обкрадывания» [43].

Заключение

1. В настоящее время термины «хроническая ишемия мозга», «дисциркуляторная энцефалопатия» нуждаются в пересмотре и/или уточнении, так как в формировании этих состояний могут участвовать разные патогенетические механизмы. В настоящее время предложено объединить эти патогенетические варианты собирательным термином БМС.
2. Лечение и профилактика БМС могут весьма отличаться от терапии повреждений ГМ при иных васкулярных и кардиальных заболеваниях.
3. Кавинтон® имеет установленные механизмы действия, в том числе с установлением структур-мишеней ГМ, имеет подтверждение своего нейропротективного действия в эксперименте на культурах клеток, в клинике на пациентах с разными формами ЦВБ и в длительных наблюдательных исследованиях, показавших эффективность препарата в повседневной практике. Вкупе с высокой эффективностью Кавинтон® имеет благоприятный профиль переносимости и может быть рекомендован для лечения пациентов с разными вариантами БМС.
4. В соответствии с современной теорией БМС лечение больных должно быть не курсовым (1–3 мес), а более длительным, как терапия любого хронического сосудистого заболевания.

Литература/References

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701.
2. Wardlaw J, Smith E, Biessels G et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12 (8): 822–38. Doi: 10.1016/s1474-4422(13)70124-8.
3. Gouw A, Seewann A, Van der Flier W et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 82 (2): 126–35. Doi: 10.1136/jnnp.2009.204685.
4. Shoamanesh A, Kwok C, Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32 (6): 528–34. Doi: 10.1159/000331466.
5. De Reuck J, Auger F, Cordonnier C et al. Comparison of 7.0-T T2*-Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Bleeds in Post-Mortem Brain Sections of Alzheimer Patients with Their Neuropathological Correlates. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (5): 511–7. Doi: 10.1159/000324391.
6. Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–24.
7. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666.
8. Morris Z, Whiteley WN, Jr. Longstreth WT et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2009; 339: b3016.
9. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS et al. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke* 2009; 40: 3679–84.
10. Makin SD, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 893–900.
11. Windham BG, Griswold ME, Shibata D et al. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2012; 43: 1218–23.

12. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015; 10 (4): 469–78.
13. Фисенко В.П. Кавинтон (винпоцетин): новые возможности клинического применения. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2015; 78 (10): 31–9. / Fisenko V.P. Kavinton (vinpocetine): novye vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Eksp. i klin. farmakologiya*. 2015; 78 (10): 31–9. [in Russian]
14. Topol E, Easton D, Harrington R et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist tirofiban in coronary and cerebrovascular disease. *Am Heart Assoc* 2003; 108: 399–406.
15. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, p-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998; 9: 155–9.
16. Lavalley PC, Labreuche J, Faillie D et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 131–8.
17. Allen CL, Bayraktutan U. Antioxidants attenuate hyperglycaemia-mediated brain endothelial cell dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 480–90.
18. Allen C, Srivastava K, Bayraktutan U. Small GTPase RhoA and its effector rho kinase mediate oxygen glucose deprivation-evoked in vitro cerebral barrier dysfunction. *Stroke* 2010; 41: 2056–63.
19. Shao B, Bayraktutan U. Hyperglycaemia promotes cerebral barrier dysfunction through activation of protein kinase C-beta. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 993–9.
20. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 337–52.
21. Böhm M, Cotton D, Foster L et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability and cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2012; 33: 2804–12.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
23. Козловский В.И., Фисенко В.П. Кавинтон (Винпоцетин): фармакологические эффекты, принципы действия и применение в клинической практике. М.: Коти-Принт, 2014. / Kozlovskii V.I., Fisenko V.P. Kavinton (Vinpocetine): farmakologicheskie efekty, printsipy deystviia i primeneniye v klinicheskoi praktike. M.: Koti-Print, 2014. [in Russian]
24. Bereczki D, Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 349–52.
25. Kiss B, Kárpáti E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66 (5): 213–24.
26. Milusheva E, Sperlagh B, Kiss B et al. Inhibitory effect of hypoxic condition on acetylcholine release is partly due to the effect of adenosine released from the tissue. *Brain Res Bull* 1990; 24: 369–73.
27. Yan C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 and vascular aging. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129 (12): 1077–81. Doi: 10.1042/CS20150605.
28. Vas A, Christer H, Sóvágó J et al. Human positron emission tomography with oral ¹¹C-vinpocetine. *Orv Hetil* 2003; 144 (46): 2271–6.
29. Szakáll S, Boros I, Balkay L et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: A PET study. *J Neuroimaging* 1998; 8: 197–204.
30. Hadjiev D. Asymptomatic ischemic cerebrovascular disorders and neuroprotection with vinpocetine. *Ideggyogy Sz* 2003; 56: 166–72.
31. Бурцев Е.М., Савков В.С., Ширах В.В., Бурцев М.Е. 10-летний опыт применения кавинтона при цереброваскулярных нарушениях. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 1992; 92 (1): 56–60. / Burcev E.M., Savkov V.S., Shira
- rah V.V., Burcev M.E. 10-letnij opyt primeneniya kavintona pri cerebrovaskuljarnyh narushenijah. *Zhurn. nevropatologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 1992; 92 (1): 56–60. [in Russian]
32. Ваизова О.Е., Венгеровский А.И., Алифиров В.М. Влияние винпоцетина (Кавинтона) на эндотелиальную функцию у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 16: 46–50. / Vaizova O.E., Vengerovskij A.I., Alifirova V.M. Vlijaniye vinpocetina (Kavintona) na jendotelial'nuju funkciu u bol'nyh s hronicheskoi nedostatochnost'ju mozgovogo krovoobrashhenija. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 16: 46–50. [in Russian]
33. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincamine therapy in neurovascular diseases. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 1984–9.
34. Feher G, Koltai K, Kesmarky G et al. Effect of parenteral or oral vinpocetine on the hemorheological parameters of patients with chronic cerebrovascular diseases. *Phytomedicine* 2009; 16: 111–7.
35. Szapary L, Horvath B, Marton Zs et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 1–9.
36. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 425–7.
37. Sitges M, Aldana BI, Reed RC. Effect of the Anti-depressant Sertraline, the Novel Anti-seizur Drug Vinpocetine and Several Conventional Antiepileptic Drugs on the Epileptiform EEG Activity Induced by 4-Aminopyridine. *Neurochem Res* 2016. [Epub ahead of print].
38. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов. 17.02.2015. (Под ред. Л.В.Стаховской). М., 2015. / Klinicheskie rekomendatsii po vedeniu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami. Uтверzhdeny resheniem Prezidiuma Vserossiiskogo obshchestva nevrologov. 17.02.2015. (Pod red. L.V.Stakhovskoi). M., 2015. [in Russian]
39. Карпов А.В. Применение препарата кавинтон Форте у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_kavinton_Forte_u_bolnykh_s_discirkulyatornoj_encefalopatiey/707/ / Karpov A.V. Primeneniye preparata kavinton Forte u bol'nykh s distsirkulyatornoi entsefalopatiei. http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_kavinton_Forte_u_bolnykh_s_discirkulyatornoj_encefalopatiey/707/ [in Russian]
40. Танашян М.М., Домашенко М.А. Опыт применения винпоцетина (Кавинтона) в клинической ангионеврологии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2011; 2: 12–4. / Tanashian M.M., Domashenko M.A. Opyt primeneniia vinpocetina (Kavintona) v klinicheskoi angionevrologii. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011; 2: 12–4. [in Russian]
41. Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63 (3): 618–28.
42. Табеева Г.Р. Клиническая феноменология, механизмы формирования и патогенетическая терапия ранних проявлений хронической ишемии мозга. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (4): 11–7. / Tabeeva G.R. Klinicheskaja fenomenologiya, mekhanizmy formirovaniia i patogeneticheskaja terapiia rannikh proiavlenii khronicheskoi ishemii mozga. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2015; 24 (4): 11–7. [in Russian]
43. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кавинтон® Комфорт. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=143680&t=1 / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instruktisiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Kavinton® Komforte. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=143680&t=1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Есин Радий Германович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО КГМА, проф. каф. русского языка и прикладной лингвистики Института филологии и межкультурной коммуникации ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: ksm@mi.ru

Есин Олег Радиевич – канд. мед. наук, врач-невролог МСЧ ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. русского языка и прикладной лингвистики Института филологии и межкультурной коммуникации, ассистент каф. фундаментальной медицины ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: Unclinic@kpfu.ru

Хайруллин Ильшат Хамзевич – врач-невролог МСЧ ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: Unclinic@kpfu.ru

Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней

О.Ю.Климова^{✉1}, Н.Г.Бердникова^{1,2}, Р.Е.Казakov³

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

²ГБУЗ Городская клиническая больница №23 им. И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 119027, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11;

³ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8

Витамин D не только занимает важнейшее место в регуляции кальциево-фосфорного гомеостаза, но и обладает множеством «внекостных» эффектов. Выявленная в эпидемиологических исследованиях взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием разных заболеваний в настоящее время проходит изучение в рандомизированных клинических исследованиях. Выраженность клинических эффектов витамина D может зависеть от генетического полиморфизма VDR (рецепторов витамина D), экспрессирующихся более чем в 40 тканях-мишенях. Для профилактики и лечения витамин D-дефицитных состояний рекомендуются инсоляция и применение препаратов витамина D, в частности, его активного метаболита альфакальцидиола.

Ключевые слова: витамин D, паратиреоидный гормон, кальцитриол, кальцитриол, VDR, остеопороз, холекальциферол, эргокальциферол, альфакальцидол.

✉oklimova2009@gmail.com

Для цитирования: Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казakov Р.Е. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 109–116.

Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets

O.Yu.Klimova^{✉1}, N.G.Berdnikova^{1,2}, R.E.Kazakov³

¹I.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;

²I.M.Davidovskiy City Clinical Hospital №23. 119027, Russian Federation, Moscow, ul. Iauzskaya, d. 11;

³Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8

Vitamin D not only occupies an important place in the regulation of calcium-phosphorus homeostasis, but also has many "non-bone" effects. Revealed in epidemiological studies the link between vitamin D deficiency and the development of various diseases is currently under study in randomized clinical trials. Severity of clinical effects of vitamin D may be dependent on the genetic polymorphism of VDR (vitamin receptors D), over-expressed in the 40 target tissues. For the prevention and treatment of vitamin D-deficient conditions and insolation recommended application of vitamin D, in particular, its active metabolite alfacalcidol is used.

Key words: vitamin D, parathyroid hormone, calcidiol, calcitriol, the VDR, osteoporosis, cholecalciferol, ergocalciferol, alfacalcidol.

✉oklimova2009@gmail.com

For citation: Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 109–116.

В последние годы не утихает дискуссия о необходимости применения витаминов; обсуждаются вопросы не только их эффективности, режимов дозирования и потенциальных профилактических возможностей, но и профиля их безопасности. Неудивительно, что под пристальным вниманием оказался и витамин D.

Ранее витамину D отводилась довольно пассивная роль в обеспечении всасывания кальция в кишечнике и эффективного действия паратиреоидного гормона (ПТГ). В настоящее время витамин D рассматривается как гормон, отвечающий за кальциевый гомеостаз и обладающий многочисленными эффектами, не связанными с обменом кальция. Наличие рецепторов к витамину D (vitamin D receptor – VDR) не только в тканях-мишенях (кишечнике, костях, почках), но и других органах и тканях позволяет предположить наличие дополнительных функций витамина D, выходящих за пределы регуляции кальция.

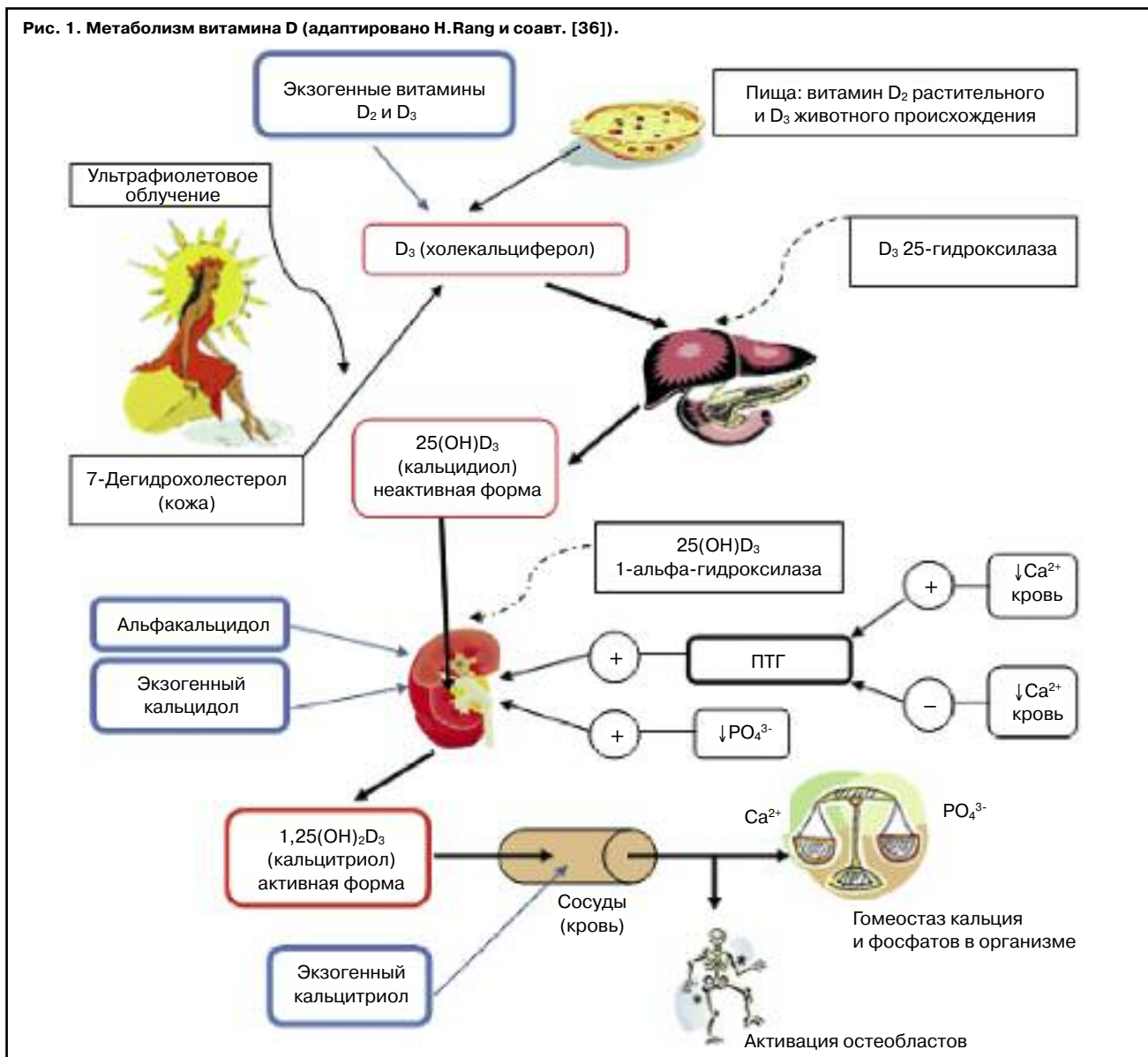
Метаболизм витамина D и кальциевый обмен

Хорошо известно, что кальций является основным структурным компонентом костной ткани: содержание кальция в костях – 99% (~1 кг), и только 1% (~1,2 г) находится во внеклеточной жидкости. Именно ионы кальция играют ключевую роль в мышечном сокращении, нервно-мышечной передаче, увеличивают проницаемость мембраны клеток для ионов калия, влияют на натриевую проводимость клеток, работу ионных насосов, способствуют секреции гормонов, служат важнейшими посредниками во внутриклеточной передаче сигналов, участвуют в кас-

кадном механизме свертывания крови, а также во многих других процессах. Уровень общего и ионизированного кальция зависит от функционального состояния костной системы, почек и тонкого кишечника. Функционирование этих органов-мишеней контролируется преимущественно тремя гормонами: кальцитриолом, кальцитонином и ПТГ, от уровня которых зависят интенсивность обмена и поддержание жизненно важного гомеостаза кальция.

Как поступающий с пищей, так и синтезируемый в коже витамин D приобретает активность только после ряда превращений. Основной активный метаболит – кальцитриол – образуется только после двух последовательных реакций гидроксилирования витамина D. На I этапе происходит гидроксилирование собственно витамина D. Неактивные формы витамина D, наиболее важными из которых являются эргокальциферол – D₂ и холекальциферол (колекальциферол) – D₃, проходят гидроксилирование в печени с превращением в 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D, или кальцитриол. Второй этап – гидроксилирование кальцитриола. Из печени кальцитриол поступает в кровь, где соединяется с витамин D-связывающим белком плазмы. Конечный этап активации витамина D происходит в почках с участием фермента 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D₃ – 1,25(OH)₂D₃ – кальцитриола. Именно кальцитриол, являясь активной формой витамина D, связывается с VDR, который выступает в качестве посредника сигнала кальцитриола. VDR непосредственно взаимодействует с регуляторными последовательностями

Рис. 1. Метаболизм витамина D (адаптировано Н. Rang и соавт. [36]).



ДНК, регулируя транскрипцию разных генов, обуславливая множество биологических костных и внескостных эффектов (рис. 1).

Активность 1-альфа-гидроксилазы регулируется таким образом, чтобы уровень секреции кальцитриола был оптимальным для поддержания нормальной концентрации кальция в крови. При пониженном потреблении витамина D, кальция и фосфата активность фермента возрастает, при повышенном – снижается. К факторам, повышающим активность 1-альфа-гидроксилазы, относятся половые гормоны, кальцитонин и гормон роста. Ингибируют 1-альфа-гидроксилазу глюкокортикоидные гормоны, а также фактор роста фибробластов 23 [1–3]. Кальцитриол по механизму обратной связи снижает активность 1-альфа-гидроксилазы. Таким образом, гомеостаз кальция находится под контролем нескольких механизмов.

Поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза осуществляется на уровне трех органов-мишеней, в которых экспрессируется VDR: кишечник, почки и скелет. Кальцитриол, связываясь с VDR, усиливает синтез специфических белков, с помощью которых обеспечивается активное всасывание кальция и неорганического фосфата в тонкой кишке и повышается реабсорбция фосфатов в канальцах почек. В отсутствие витамина D способно абсорбироваться только 10–15% кальция и 60% фосфатов, поступающих с пищей, в то время как достаточное потребление витамина D приводит к увеличению всасывания кальция на 30–40%

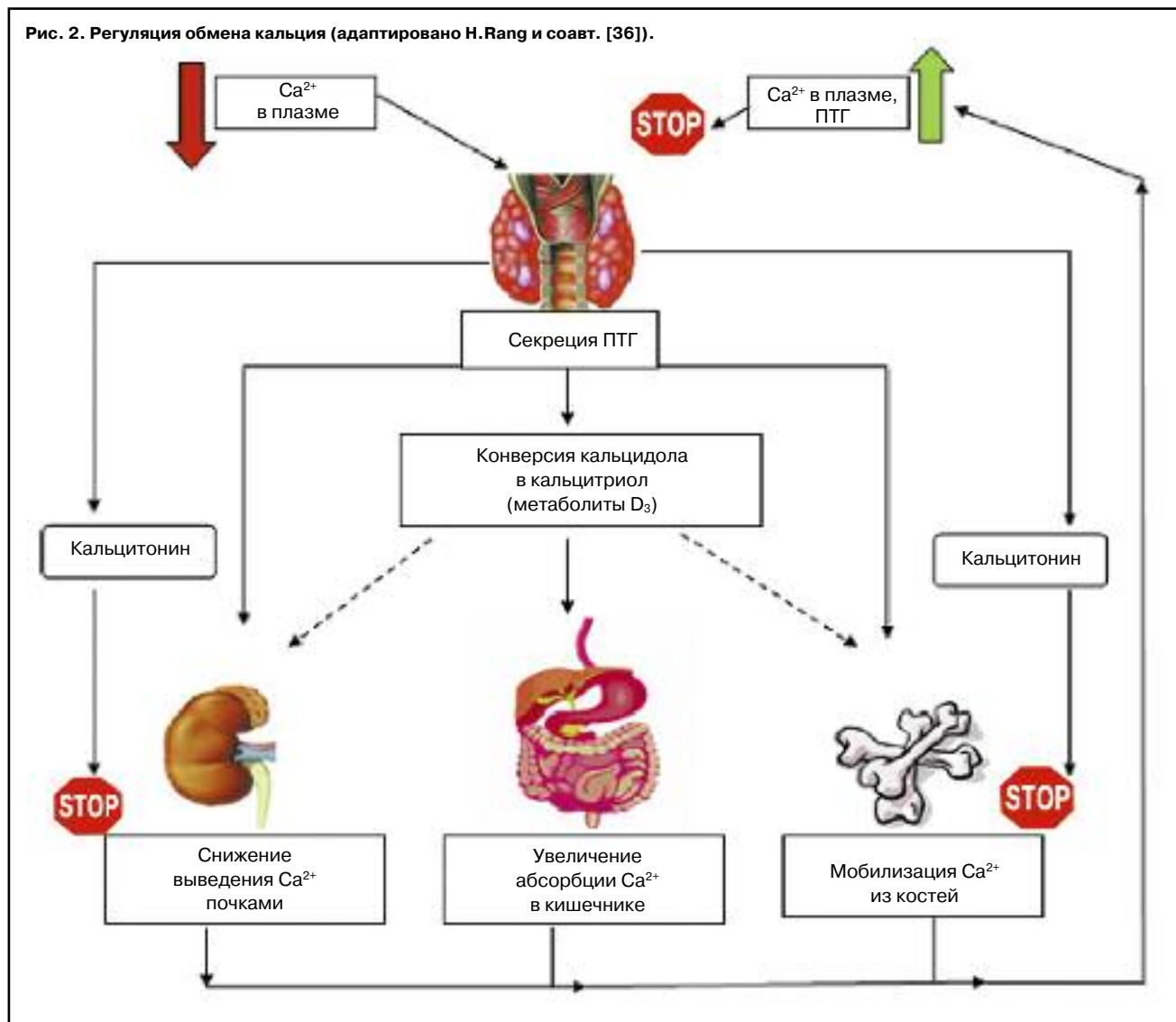
и фосфора – до 80% [4–6]. Ранее считалось, что участие витамина D в остеогенезе ограничивается только поддержанием необходимого уровня кальция и фосфата, однако в настоящее время обнаружены многочисленные прямые и косвенные влияния витамина D на клетки, участвующие в этом процессе. Например, известно, что витамин D усиливает пролиферацию остеобластов, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты, стимулирует хондроциты, способствует синтезу коллагена в эпифизах трубчатых костей.

Наиболее мощное воздействие на уровень кальция оказывает ПТГ. Концентрация ионов кальция в плазме крови регулирует образование ПТГ по принципу обратной связи. ПТГ быстро повышает количество кальциевых ионов посредством действия на почки, кости и кишечник:

- увеличивая скорость резорбции кости, что обеспечивает переход кальция во внеклеточную жидкость (быстрый эффект);
- повышая реабсорбцию кальция в почечных канальцах, что увеличивает его содержание во внеклеточной жидкости и, блокируя реабсорбцию фосфатов в канальцах почек, что снижает содержание фосфатов в плазме (быстрый эффект);
- стимулируя активность 1-альфа-гидроксилазы, что приводит к образованию кальцитриола и увеличению всасывания кальция в кишечнике (медленный эффект).

В свою очередь, кальцитриол регулирует выработку ПТГ посредством двух механизмов. Высокая концентрация

Рис. 2. Регуляция обмена кальция (адаптировано Н. Rang и соавт. [36]).



кальцитриола может напрямую ингибировать синтез ПТГ на уровне транскрипции гена. Кроме того, кальцитриол действует через концентрацию кальция, повышая его уровень за счет усиления всасывания кальция в кишечнике. Постоянная стимуляция ПТГ на фоне низкого содержания кальцитриола приводит к гиперплазии парашитовидных желез и вторичному гиперпаратиреозу.

Кальцитонин секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы. Синтез и секреция этого гормона регулируются концентрацией ионизированного кальция в плазме по принципу обратной связи. Являясь антагонистом ПТГ, кальцитонин снижает концентрации кальция и фосфатов за счет прямого угнетающего действия на остеокласты, а также способствует экскреции этих электролитов почками, угнетая канальцевую реабсорбцию (рис. 2).

Эффекты витамина D, не связанные с регуляцией фосфорно-кальциевого обмена

В последние годы все больше внимания уделяется влиянию витамина D не только на костную ткань, но и на другие органы и системы. Было установлено, что VDR экспрессируется более чем в 40 тканях-мишенях [4, 7]. Благодаря наличию 1-альфа-гидроксилазы в разных органах и тканях кальцитриол может синтезироваться локально, что приводит к различным эффектам, не связанным с обменом кальция. Считается, что эти кальцийнезависимые механизмы обусловлены образованием кальцитриола в разных органах и тканях (эндотелий сосудов, иммуннокомпе-

тентные клетки, кишечник, поджелудочная железа, молочная железа и др.), где экспрессируется 1-альфа-гидроксилаза, преобразующая кальцидиол в кальцитриол. Последний, связываясь с VDR, оказывает специфические локальные эффекты в месте своего образования (ауто- и паракринная регуляция). Таким образом, учитывая большую распространенность 1-альфа-гидроксилазы и VDR в разных типах клеток, возможен целый ряд «внекостных» эффектов витамина D: антипролиферативный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антидепрессивный, гипотензивный, антидиабетический, липопротективный, анаболический и др. [15, 34] Эти эффекты были подтверждены в многочисленных исследованиях, объектом которых стали пациенты, не требовавшие профилактики и лечения остеопороза. Так, в 2008 г. был опубликован обзор, посвященный зависимости онкологических заболеваний от дефицита витамина D [9, 10]. Имеются сообщения, свидетельствующие об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, хондромы и неходжкинской лимфом на фоне дефицита витамина D [9–12]. В исследовании профилактики заболеваемости раком среди женщин в постменопаузе было показано, что применение витамина D в дозе 1100 МЕ/сут способствует снижению риска всех видов рака на 60% [13].

У больных с ожирением обнаружена обратная зависимость между уровнем витамина D и процентом жировой ткани. Поскольку витамин D является жирорастворимым,

часть его попадает в жировые депо, при этом биодоступность снижается [15, 18]. Пациенты с недостатком витамина D в большей степени подвержены нарушению толерантности к глюкозе и развитию сахарного диабета типа 2 [15, 19, 20]. Антидиабетические эффекты кальцитриола предположительно реализуются путем увеличения транскрипции гена инсулина в В-клетках поджелудочной железы [21].

По некоторым данным, влияние витамина D на иммунокомпетентные клетки наблюдается в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет типа 1 [21], рассеянный склероз, ревматоидный артрит [9]. VDR экспрессируется в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах. Взаимодействуя с ними, витамин D способствует подавлению провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ , интерлейкин-17, интерлейкин-21 [15, 23], и стимуляции противовоспалительных цитокинов. Эти механизмы актуальны при таких процессах, как дислипидемия, инсулинорезистентность, атеросклероз, онкологические заболевания [15, 22].

В ходе эпидемиологических исследований было доказано, что дефицит витамина D способствует развитию таких инфекционных заболеваний, как туберкулез [17], острая респираторная вирусная инфекция, грипп и др. [9]. По некоторым данным, применение витамина D повышает иммунитет при СПИД [24]. Дефицит витамина D распространен среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что может быть связано с недостаточной инсоляцией и системным влиянием провоспалительных цитокинов. Тем не менее результаты клинических исследований профилактики обострений ХОБЛ с помощью препаратов витамина D противоречивы [25, 26]. Не исключено, что одной из причин дефицита витамина D является генетический полиморфизм VDR, поскольку носительство определенных аллелей может влиять на выраженность остеопороза у пациентов с ХОБЛ. В частности, одним из генетических факторов риска развития остеопороза при ХОБЛ было признано носительство аллеля С полиморфизма rs7975232, другим таким фактором может быть носительство определенного «неблагоприятного» гаплотипа, т.е. сочетание нескольких отдельных полиморфизмов [44].

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что препараты кальция совместно с витамином D входят в обязательную схему лечения остеопороза (уровень доказательности: А) [37].

По-прежнему отсутствует единое мнение о влиянии применения витамина D на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, наблюдается ассоциация между гиповитаминозом D и частотой кардиоваскулярных заболеваний. В частности, в 2009 г. J.Kendrick и соавт. представили работу с участием более 16 тыс. человек, в которой была выявлена зависимость между низкой концентрацией сывороточного кальцитриола и распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта [14]. Показательны результаты крупного общенационального исследования с участием 3258 пациентов в возрасте от 55 до 70 лет, наблюдавшихся более 7,5 года, в котором была показана ассоциация между сниженными значениями витамина D и общей смертностью, включая сердечно-сосудистые события. Выводы представляют практический интерес, так как авторы подтверждают полученные результаты исследованием уровней кальцитриола, кальцитиола, липидного профиля, С-реактивного белка, интерлейкина-6, ПТГ, а также оценкой результатов коронарографии [34]. Интересна взаимосвязь между дефицитом витамина D и активацией ренин-ангиотензиновой системы, что может способствовать развитию артериальной гипертензии [15, 16].

В рутинной клинической практике определенные опасения вызывает тот факт, что применение витамина D, в том числе совместно с препаратами кальция, способствует обострению атеросклеротических бляшек, кальцинозу стенок сосудов, и, следовательно, прогрессированию ишемической болезни сердца. Однако в настоящее время этот процесс не связывают с избыточным потреблением кальция или увеличением его концентрации в крови, а считают результатом эндотелиальной дисфункции [9, 45, 46].

Таким образом, на основании полученных данных, можно предположить, что витамин D способен оказывать протективное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Не менее важным вопросом является наличие взаимосвязи между потреблением витамина D совместно с препаратами кальция и процессом камнеобразования. Было установлено, что адекватное потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [38]. Этот факт нашел подтверждение в сравнительных исследованиях по оценке зависимости риска образования камней от количества потребления кальция. При применении кальция в дозе, несколько превышающей 1200 мг/сут, риск камнеобразования ниже, чем при назначении более низких доз кальция (43 и 683 мг/сут) как у мужчин, так и женщин [39, 40]. Данные 12 рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии риска камнеобразования при применении препарата кальция в дозе, не превышающей 2000 мг/сут [37]. Разумеется, что определенную роль в механизмах камнеобразования в почках играют нарушения обмена веществ: фосфорно-кальциевого, щавелевой кислоты, мочевой кислоты, режа аминокислот. Однако следует учитывать, что для запуска процесса камнеобразования в почках должно совпасть много условий: наличие мочевой инфекции, нарушение уродинамики, изменения pH мочи, нарушение тонкого коллоидного равновесия, удерживающего соли в растворенном состоянии.

Тем не менее, несмотря на достаточно убедительные данные эпидемиологических исследований об эффективности лечения препаратами витамина D, остается много нерешенных вопросов, касающихся методов лечения и профилактики не только сердечно-сосудистых, но и других заболеваний [17]. Несомненно, что «внекостные» эффекты витамина D требуют дальнейшего изучения и подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Генетические факторы, связанные с эффективностью витамина D

Индивидуальные особенности влияния витамина D обусловлены разными факторами, среди которых генетический полиморфизм в наибольшей степени привлекает исследователей, поскольку генетические факторы передаются по наследству, оказывают продолжительное воздействие на протяжении всей жизни человека, их относительно легко определять и исследовать. С развитием остеопороза связывают носительство определенных аллелей генов VDR, кальцитонина *CALCR*, коллагенов 1-го типа, эстрогеновых рецепторов.

С индивидуальными особенностями влияния витамина D прежде всего связывают полиморфизм гена VDR, для которого описан ряд однонуклеотидных полиморфизмов, часто называемых по наименованию применяющихся для их идентификации эндонуклеаз рестрикции (FokI, ApaI, BsmI, Tru9I, TaqI) [41]. Также известны микросателлитный полиморфизм poly-A в 3'-некодируемой области гена VDR и полиморфизм Cdx2 в промоторной области, названный по наименованию транскрипционного фактора, связывающегося с данным участком ДНК. В ряде работ было продемонстрировано наличие ассоциаций генетического полиморфизма VDR (прежде всего FokI, BsmI, Cdx2) с минеральной

Интерпретация уровня кальцитриола в крови [9].

Состояние	Уровень кальцитриола	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатий, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, отсутствие влияния на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление ПТГ и потери костной ткани, снижение падений и переломов
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

*Рекомендуемый референсный интервал для лабораторий составляет 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

плотностью костной ткани, остеопорозом, а также заболеваемостью туберкулезом, однако наблюдаемые корреляции не всегда четко выражены, поскольку их фенотипическое проявление зависит от целого ряда факторов, как внутренних, так и внешних (например, от этнической принадлежности, питания, образа жизни и т.д.) [42, 43].

Поскольку генетический полиморфизм может в значительной степени влиять на индивидуальные особенности выраженности эффектов витамина D, при проведении клинических исследований необходимо учитывать генотип пациентов. Генетические причины наряду с факторами внешней среды могут быть ответственными за «размытие» клинического эффекта и стать причиной неубедительности конечных результатов.

Изучение отдельно взятого фактора, например, генотипа пациента по *VDR*, смуглости кожи, времени нахождения на солнце, особенности питания, мало что могут дать практической медицине, поскольку для этого необходима разработка многофакторной модели с индивидуальным

учетом многих параметров. В настоящее время основными задачами исследователя при изучении генетической составляющей являются установление и изучение всех генетических факторов, в той или иной степени воздействующих на применение витамина D. Охарактеризованные генетические факторы необходимо обязательно учитывать в ходе любых клинических исследований использования витамина D, а одним из критериев включения в клиническое исследование должно быть наличие у пациента определенного генотипа.

Методы оценки статуса витамина D

Для оценки статуса витамина D в настоящее время предлагается контроль концентрации кальцитриола в сыворотке, при этом концентрация кальцитриола не считается показателем, объективно указывающим на статус витамина D, поскольку уровень кальцитриола подвержен значительным колебаниям и не отражает реального состояния дефицита витамина D (см. таблицу) [8, 9].

Основные причины дефицита витамина D [9]:

- Недостаточная инсоляция.
- Снижение синтеза витамина D в коже (применение солнцезащитных кремов, высокая пигментация кожи, зимний период, сокращение светлого времени суток).
- Недостаток в питании продуктов, содержащих витамин D.
- Снижение синтеза кальцидиола при печеночной недостаточности.
- Снижение синтеза кальцитриола при почечной недостаточности.
- Применение лекарственных средств, таких как антиконвульсанты, рифампицин, изониазид.
- Нарушение всасывания (муковисцидоз, синдром мальабсорбции, болезнь Крона и др.).
- Повышение экскреции кальцидиола и витамин D-связывающего белка при нефротической протеинурии, уремической интоксикации.
- Врожденная патология (витамин D-резистентный рахит).
- Ожирение.

В настоящее время не рекомендуется широкий популяционный скрининг дефицита витамина D [9], однако он показан в группах пациентов, имеющих факторы риска его развития.

Группы риска развития тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг уровня кальцидиола [9]:

- Лица с заболеванием костей (рахит, остеопороз, гиперпаратиреоз).
- Пожилые лица (старше 60 лет; падение либо низкоэнергетический перелом в анамнезе).
- Лица с ожирением (взрослые с индексом массы тела 30 кг/м² и более).
- Беременные и кормящие женщины (беременные с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные, не получающие добавки витамина D).
- Дети и взрослые с темным оттенком кожи (жители или выходцы из Азии, Индии, Африки).
- Лица с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
- Лица с печеночной недостаточностью II–IV стадии.
- Лица с синдромом мальабсорбции, муковисцидозом, гранулематозным заболеванием, туберкулезом.
- Лица, принимающие лекарственные препараты (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, холестирамин, противоэпилептические препараты, противогрибковые препараты).

Профилактика и лечение дефицита витамина D

Для профилактики и лечения витамин D-дефицитных состояний рекомендуются инсоляция и использование препаратов витамина D. Препараты витамина D могут обладать умеренной активностью (нативные витамины D – холекальциферол и эргокальциферол, аналог витамина D₃ – ди-гидротахистерол). Препаратами с высокой активностью считаются активные метаболиты витамина D и его аналоги: кальцитриол и альфакальцидол.

Альфакальцидол представляет собой пролекарство, являющееся синтетическим предшественником кальцитриола. Биологические эффекты альфакальцидола подобны биологическим эффектам кальцитриола. Альфакальцидолу требуется только одно гидроксирование в печени с помощью 25-гидроксилазы, чтобы превратиться в кальцитриол. В отличие от нативных витаминов D ему не требуется второе гидроксирование в почках, что позволяет его применять у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе обусловленной возрастными изменениями. Биологические эффекты альфакальцидола проявляются

быстрее и интенсивнее, чем у нативного витамина D, так как скорость превращения его в кальцитриол намного выше.

При приеме нативного витамина D внутрь концентрация кальцитриола никогда не переходит верхнюю границу нормы, поскольку превращение витамина в почках регулируется механизмом обратной связи. Следовательно, если у больного нет дефицита витамина D, то эффекта можно достичь только при приеме его активных метаболитов. В частности, активные метаболиты витамина D показаны при стероидном остеопорозе.

Основные патогенетические механизмы стероидного остеопороза включают:

- уменьшение абсорбции кальция в кишечнике;
- снижение почечной канальцевой реабсорбции и усиление потери кальция с мочой;
- уменьшение экспрессии рецепторов витамина D;
- усиление синтеза ПТГ;
- подавление синтеза половых гормонов, простагландина E₂, коллагена и неколлагеновых белков, локальных факторов роста костной ткани.

В клинических исследованиях, проводимых у пациентов, получающих глюкокортикоиды на фоне терапии альфакальцидолом или нативным витамином D, наблюдались увеличение минеральной плотности костной ткани, уменьшение частоты переломов, в том числе и вертебральных, а также боли в спине. Все эти эффекты были более выражены у больных, получающих альфакальцидол [27, 28].

Профилактика и лечение постменопаузального остеопороза включают использование витамина D в условиях адекватного поступления кальция с пищей или лекарственными препаратами. В результате метаанализа исследований по применению витамина D с добавлением кальция и без него было установлено, что риск межпозвоночных переломов, в том числе шейки бедра, снижается только при совместном использовании витамина и кальция. Похожие результаты были получены в исследовании WHI (Women's Health Initiative), проводившемся в течение 9 лет, где было показано снижение риска переломов бедра на 29% у лиц, принимавших витамин D и кальций [35].

Крайне важным представляется применение активных метаболитов у пожилых пациентов (старше 65 лет), для которых актуальным считается профилактика падений, способных привести к перелому. В метаанализе, объединившем 14 рандомизированных клинических исследований, было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) снижают риск падений на 21% по сравнению с холекальциферолом [29, 30]. Поскольку одной из причин падения лиц пожилого возраста становится снижение мышечной силы, особенно важным представляется влияние применения альфакальцидола на увеличение мышечной массы пациентов [31].

Поскольку нарушение метаболизма витамина D характерно для пациентов с хронической болезнью почек, показано применение альфакальцидола в этой группе больных. Эффективность такого лечения была подтверждена в двойном слепом рандомизированном исследовании, проводимом в 17 нефрологических центрах, в результате которого применение альфакальцидола способствовало улучшению показателей обмена костной ткани у больных с нарушениями функции почек [32]. Эффект от лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут был замечен у пожилых людей с возрастным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 65 мл/мин, у них отмечалось уменьшение риска падений на 71% [37].

По сравнению с альфакальцидолом, действие кальцитриола развивается быстрее, но при этом вероятность развития гиперкальциемии выше. Кальцитриол, в связи с узким терапевтическим окном и более высоким риском побочных эффектов, используется по особым показаниям

(тяжелое поражение печени). К побочным эффектам альфакальцидола относятся гиперкальциемия и гиперфосфатемия, связанные с усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Клинически они проявляются тошнотой, рвотой, болями в эпигастриальной области, запором или поносом, сухостью во рту, болями в мышцах и суставах, тахикардией, головокружением, утомляемостью, слабостью. В этом случае рекомендуется регулярно проводить контроль общего и ионизированного кальция в крови, содержания кальция в моче, уровня ПТГ. Однако частота возникновения нежелательных явлений при применении альфакальцидола невелика. Так, по данным проведенного в Японии постмаркетингового исследования, среди 13 550 пациентов частота побочных явлений составила 1,1%, из них частота гиперкальциемии – 0,22% [33]. Количество побочных эффектов может быть сведено к минимуму при условии контроля содержания кальция в сыворотке крови.

Альфакальцидол может менять свою эффективность при одновременном применении с другими препаратами. Использование индукторов микросомальных цитохрома P450, например, рифампицина, изониазида, барбитуратов и некоторых противосудорожных препаратов, способствует ускорению метаболизма и как следствие – снижению эффекта альфакальцидола. Антациды нарушают абсорбцию кальция в кишечнике. Кроме того, на фоне применения антацидов или слабительных средств, содержащих магний, может развиваться гипермагниемия. Тиазидные диуретики ингибируют экскрецию кальция в почках, повышая тем самым риск развития гиперкальциемии, что при одновременном лечении дигоксином и альфакальцидолом может способствовать развитию аритмий. При одновременном применении альфакальцидола и комбинированных препаратов, содержащих кальций и нативные витамины D, доза холекальциферола не должна превышать суточные профилактические дозы 800–1000 МЕ/сут [9].

Указанные свойства позволяют рекомендовать альфакальцидол к применению для терапии дефицита витамина D. Учитывая появившиеся в последние годы исследования, позволяющие применять витамин D не только для лечения остеопороза, но и коррекции «внекостных» нарушений, показания к использованию витамина D и его активных метаболитов могут быть со временем расширены.

Заключение

Среди множества эффектов, регулируемых в организме витамином D, управление регуляцией кальциевого обмена и поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза имеют ключевое значение. Дефицит витамина D может быть связан с большим количеством факторов, включая заболевания печени и почек, недостаточную инсоляцию, нехватку содержания в пище, прием спутствующих препаратов и т.д. Дефицит витамина D может быть разной степени тяжести и приводить к рахиту, остеопении, остеопорозу и связанными с ним переломами. Учитывая патофизиологическую роль дефицита витамина D в развитии других соматических заболеваний, следует полагать, что применение препаратов витамина D полезно не только в профилактике и лечении остеопороза, но и в стратегии ведения пациентов с соматической полиморбидностью. По-видимому, со временем список показаний для применения этих препаратов, прежде всего альфакальцидола, обладающего высокой эффективностью и доказанной безопасностью, будет расширен.

Литература/References

1. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (5): 230–6.
2. Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н. и др. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. *Курский научно-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2014; 3: 102–9. / Melent'eva A.A., Barysheva O.Yu., Vezikova N.N. et al. Role of factor of growth fibroblasts 23 and factor Klotho in development of mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease. *Kurskiy nauchno-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2014; 3: 102–9. [in Russian]
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т. и др. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015; 1: 28–37. / Grebennikova T.A., Belaia Zh.E., Tsoiriev T.T. et al. Endocrine function of bone tissue. Osteoporosis and osteopathy. 2015; 1: 28–37. [in Russian]
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
5. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6): 1706S–1709S.
6. Holick MF, Binkley NC et al. Weaver Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 6: 1911–30
7. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–8.
8. Holick MF, Binkley NC, Heike A et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1153–8.
9. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская Ассоциация Эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр Министерства здравоохранения РФ». М., 2015 http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf / Klinicheskie rekomendatsii. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Rossiiskaya Assotsiatsiya Endokrinologov. FGBU «Endokrinologicheskii Nauchnyi Tsentr Ministerstva zdravookhraneniia RF». M., 2015 http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf [in Russian]
10. IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Report number 5. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
11. Peterlik M, Boonen St, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and Calcium Insufficiency – Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem. *J Environ Res Public Health* 2009; 6 (10): 2585–607. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph6102585>
12. Grant WB, Mohr SF. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–54.
13. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. And calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (6): 1586–91.
14. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Exam Surv Atheroscler 2009; 205 (1): 255–60.
15. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Остеопороз и остеопатии. 2014; 1: 27–30. / Egshatian L.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. Role of vitamin D in pathogenesis of chronic non-infectious diseases. Osteoporosis and osteopathy. 2014; 1: 27–30. [in Russian]
16. Li C, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J of Steroid Biochem and Molec Biol* 2004; 89–90 (1–5): 387–92.
17. Afzal S, Nordestgaard BG. Low vitamin D and hypertension: a causal association? 2014. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70119-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70119-6)
18. Konraden S, Ag H, Lindberg F et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47 (2): 87–91.
19. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–8.
20. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad ME. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 820–5.
21. Harinarayan Ch.V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones* 2014; 13 (2): 163–81.
22. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилум. 2008; 2 (21): 37–48. / Vel'kov V.V. S-reaktivnyi belok – v laboratornoi diagnostike ostrykh vospalenii i v otsenke riskov sosudistykh patologii. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2008; 2 (21): 37–48. [in Russian]
23. Liu PT, Stenger S, Li H et al. Vitamin D3-Triggered Antimicrobial Response – Another Pleiotropic Effect beyond Mineral and Bone Metabolism. *Science* 2006; 311: 1770–3.
24. Chun RF, Liu NQ, Lee T et al. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 8: 148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.07.013>

25. Skaaby T, Nystrup Husemoen LL, Thuesen BH. Vitamin D Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective General Population Study. 2014; <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090654>
26. Malinowski A, Masoero M, Bellocchia M. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. <http://respiratory-research.com/content/15/1/131>
27. Ringe JD et al. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 76: 33–40.
28. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int* 2013; 33 (3): 637–43.
29. Скрипникова И.А. Предотвращение падений – один из способов профилактики переломов, связанных с остеопорозом. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.).* 2014; 16 (2): 66–70. / Skripnikova I.A. Predotvrashchenie padenii – odin iz sposobov profilaktiki perelomov, svyazannykh s osteoporozom. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2014; 16 (2): 66–70. [in Russian]
30. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
31. Ito S, Harada A, Kasai T et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 122–8.
32. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310 (6976): 358–63.
33. Schacht E, Richey F. Reduction of Falls in Elderly. The central role of Alfacalcidol in a multi-dimensional paradigm. *Internet J Epidemiol* 2008. <http://ispub.com/IJE/7/1/5839>
34. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168 (12): 1340–9. <http://archinte.jamanetwork.com/>
35. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. СПб., 2014; с. 30–5. / Iarmolinskaya M.I. Postmenopauzal'nyi osteoporoz: klinika, diagnostika, profilaktika, lechenie. SPb., 2014; s. 30–5. [in Russian]
36. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang and Dale's Pharmacology. 6th Revised edition 2007.
37. Бердникова Н.Г. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяющихся при остеопорозе. Глава 33. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Berdnikova N.G. Klinicheskaya farmakologiya lekarstvennykh sredstv, primeniyushchikhsia pri osteoporozе. Glava 33. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya: uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa, A.K.Starodubtseva. 3-e izd., dop. i pererab. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
38. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr* 1999; 18 (5 Suppl.): 373S–378S.
39. Hall WD, Pettinger M, Oberman A et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci* 2001; 322 (1): 12–8.
40. Curban GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and risk symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833–8.
41. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб., 2009; с. 527. / Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Pod red. V.S.Baranova. SPb., 2009; s. 527. [in Russian]
42. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 98.
43. Xu C, Tang P, Ding C et al. Vitamin D Receptor Gene FOKI Polymorphism Contributes to Increasing the Risk of HIV-Negative Tuberculosis: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One*. Doi:10.1371/journal.pone.0140634 October 20, 2015.
44. Sei Won Kim, Jong Min Lee, Jick Hwan Ha et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and osteoporosis in patients with COPD. *Int J COPD* 2015; 10: 1809–17.
45. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification. *Postgrad Med* 2014; 126 (2): 54–64.
46. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark et al. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res* 2014. Doi: 10.1002/jbmr.2311.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Оксана Юрьевна – врач-эндокринолог, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oklimova2009@gmail.com

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ №23 им. И.В.Давыдовского. E-mail:berdnad@mail.ru

Казаков Руслан Евгеньевич – канд. биол. наук, нач. отд. персонализированной медицины и клин. фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: rustic100@rambler.ru

Инсомнические нарушения при тревожных расстройствах: клиника и терапия

В.В.Ястребова¹, Д.В.Ястребов²

¹ФГБУ Научный центр психического здоровья. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34;

²ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

В статье рассматриваются основные характеристики расстройств сна. Предлагаются типологические варианты клинических форм симптоматических и реактивных инсомний. Излагается алгоритм диагностики инсомний разного генеза и даются рекомендации по их медикаментозной коррекции. Приводится обзор эффективности, переносимости и безопасности основных представителей гипнотических препаратов. Указаны результаты клинического применения нового анксиолитика Афобазола для лечения инсомний при тревожных расстройствах.

Ключевые слова: Афобазол, инсомния, тревожные расстройства.

✉ dvyastrebov@gmail.com

Для цитирования: Ястребова В.В., Ястребов Д.В. Инсомнические нарушения при тревожных расстройствах: клиника и терапия. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 117–123.

Sleep disorders in anxiety disorders: clinical aspect and therapy

V.V.Yastrebova¹, D.V.Yastrebov²

¹Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34;

²Federal State Budgetary Institution "V.P.Serb'sky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Kropotkinskii per., d. 23

The article presents basic characteristics of sleep disorders. Typological variants of clinical forms of symptomatic and reactive insomnia are proposed. The authors present an algorithm for diagnosis of insomnia of various origins and provide recommendations for their medication therapy. The review of the efficacy, tolerability and safety of principal hypnotic drugs is presented. The results of clinical application of a new anxiolytic Afobazole for the treatment of insomnia in anxiety disorders are included.

Key words: Afobazole, insomnia, anxiety disorders.

✉ dvyastrebov@gmail.com

For citation: Yastrebova V.V., Yastrebov D.V. Sleep disorders in anxiety disorders: clinical aspect and therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 117–123.

Сон оказывает решающее действие на психическую активность человека. Отсутствие или нарушение сна приводит к раздражительности, сонливости, появлению трудностей в решении социальных и профессиональных задач. Также существует и обратная зависимость: соотношение времени чередования сна и бодрствования в значительной мере зависит от эмоционального состояния человека (А.М.Вейн, 1989; Г.И.Каплан, 1994).

Расстройства сна стоят в ряду наиболее часто встречающихся нарушений в клинике пограничной психиатрии: до 80% всех пациентов с психическими расстройствами невротического уровня страдают инсомнией неорганического генеза (Ю.А.Александровский, 1995). По данным популяционных исследований, 1,5–3% всего населения постоянно и 25–29% – эпизодически принимают снотворные препараты (C.Guillemineault, 1983; P.Lemoine, 1994).

По данным клинко-эпидемиологических исследований, при психогенно обусловленных невротических расстройствах частота встречаемости разных форм нарушений сна колеблется от 65 до 100% (Я.И.Левин, 1996; Ю.А.Александровский, 1998). Этот факт обуславливает интерес исследователей к нарушениям сна в рамках пограничных психических состояний.

Некоторые характеристики инсомнических расстройств

Сам термин «бессонница» (синоним – инсомния) традиционно трактуется достаточно широко: «расстройство сна, проявляющееся нарушением засыпания, прерывистым поверхностным сном и/или преждевременным пробуждением» (Международная классификация расстройств сна – ICD-10, 2001). Также в числе основных признаков находится неудовлетворенность ночным сном (глубиной, длительностью, непрерывностью), обусловленная объективно имеющимися его нарушениями либо субъективным восприятием самим пациентом.

Общими клиническими признаками инсомнии, необходимыми для постановки диагноза, являются (рис. 1):

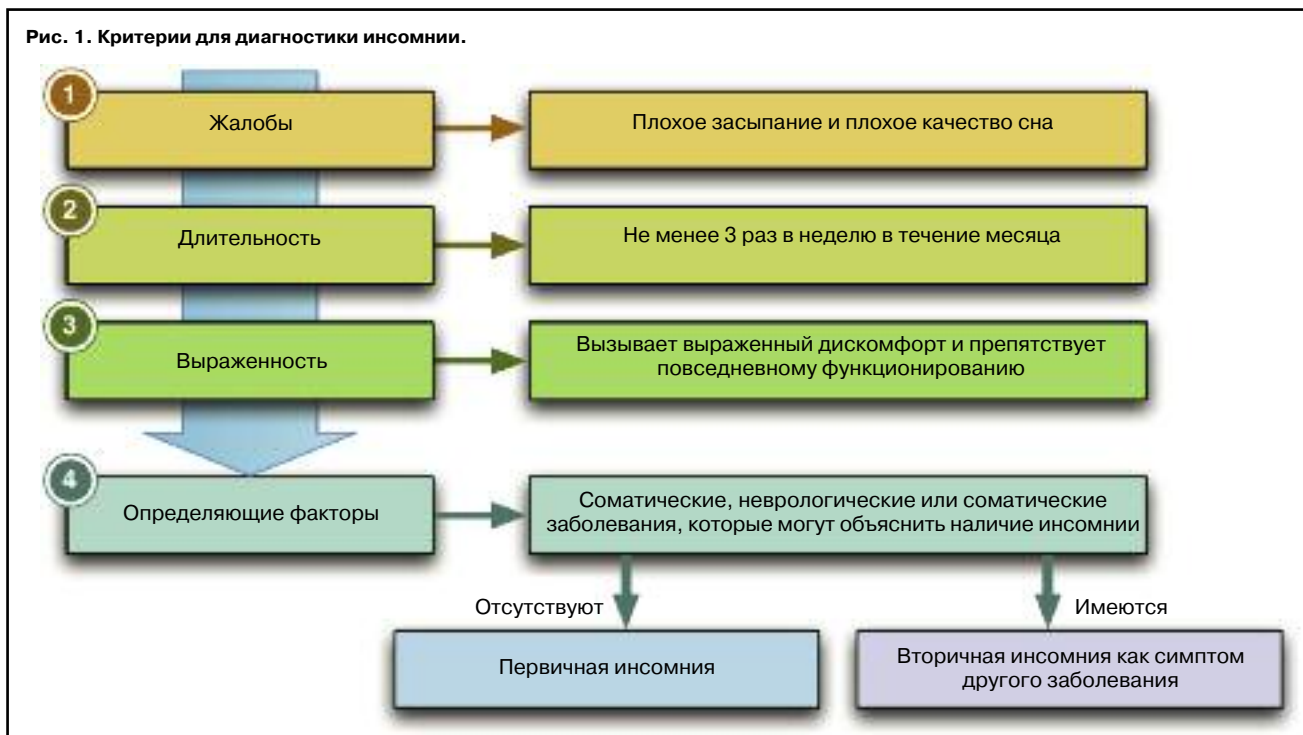
- 1) жалобы на плохое засыпание и плохое качество сна;
- 2) нарушения сна не реже 3 раз в неделю на протяжении как минимум 1 мес;
- 3) озабоченность бессонницей и ее последствиями (как ночью, так и в течение дня);
- 4) тяжелое недомогание либо нарушение социального и профессионального функционирования вследствие недостаточной продолжительности и/или неудовлетворительного качества сна (Международная классификация 10-го пересмотра – МКБ-10, 1994).

В последнее время предложено множество классификаций нарушений сна. Международные классификации ICD-10 (1990, 2001 г.), МКБ-10 (1994 г.) и Руководство по диагностике и статистике психических расстройств – DSM-IV-TR (2000 г.) приводят разные, подчас противоречивые определения и клинко-патогенетические описания вариантов инсомнических расстройств. В частности, в МКБ-10 среди нарушений сна наряду с инсомнией выделяются гиперсомния и нарушения ритма сна/бодрствования. Все эти расстройства в совокупности характеризуются как «первичные психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна».

Объединяющим моментом указанных подходов является признание того, что расстройства сна могут быть как первичными (эссенциальными, идиопатическими), так и вторичными, т.е. выступать симптомом и синдромом других заболеваний. Так, например, в МКБ-10 содержится положение о том, что «наличие других заболеваний, таких как депрессия, тревога, не исключает диагноза инсомнии, если она является первичной жалобой или ее хронический характер и тяжесть заставляют больного считать ее первичным расстройством».

В группе психогенных нарушений сна в свою очередь также могут быть дополнительно выделены первичные и вторичные формы (Ю.А.Тупицын, 1971). Первичной считается бессонница, возникающая в самом начале невротической декомпенсации, а вторичной – присоединившаяся к уже имеющемуся комплексу невротических нару-

Рис. 1. Критерии для диагностики инсомнии.



шений. По мнению большинства авторов, именно расстройства группы вторичных психогенных инсомний распространены наиболее широко (T.Ustun, 1996; C.Shapiro, 2000). В рамках такого рода вторичной бессонницы выделяются два типичных варианта: психогенные расстройства сна, возникающие в связи с первично развившимися аффективными реакциями, и нарушения сна вследствие первичных психогенных вегетативно-соматических расстройств. Стоит отметить, что в клинической практике эти две формы чаще всего оказываются взаимосвязанными.

Еще одной дополнительной характеристикой, позволяющей более точно квалифицировать конкретный вариант инсомнии, является ее динамика (рис. 2). Нарушения сна принято подразделять на:

1) эпизодические и кратковременные (преходящие, острые реактивные), возникающие в связи с факторами, действующими в течение ограниченного времени (например, нарушения суточного биоритма, эпизоды злоупотребления алкоголем или другими психоактивными веществами, смена временных поясов, изменения ритма «сон–бодрствование», внешние воздействия физического или эмоционального характера);

2) хронические (персистирующие), имеющие каузальную связь с конституциональными особенностями (например, повышенной тревожностью), психическими заболеваниями либо хронифицирующиеся в результате ятрогении или по другим причинам (M.Engelmeier, 1965).

Считается, что острым, преходящим расстройствам сна на начальных этапах их развития в большей степени свойственны нарушения засыпания (Ю.А.Александровский, 1994).

Среди диссомний в рамках пограничных психических расстройств условно выделяются (Ю.А.Тупицын, 1973):

- 1) незначительно выраженные нарушения засыпания, длительности и качества сна;
- 2) вялость, разбитость при пробуждении, отсутствие чувства отдыха после сна;
- 3) отсутствие чувства сна при достаточной его глубине и длительности, неполное ощущение ночного сна при пробуждении.

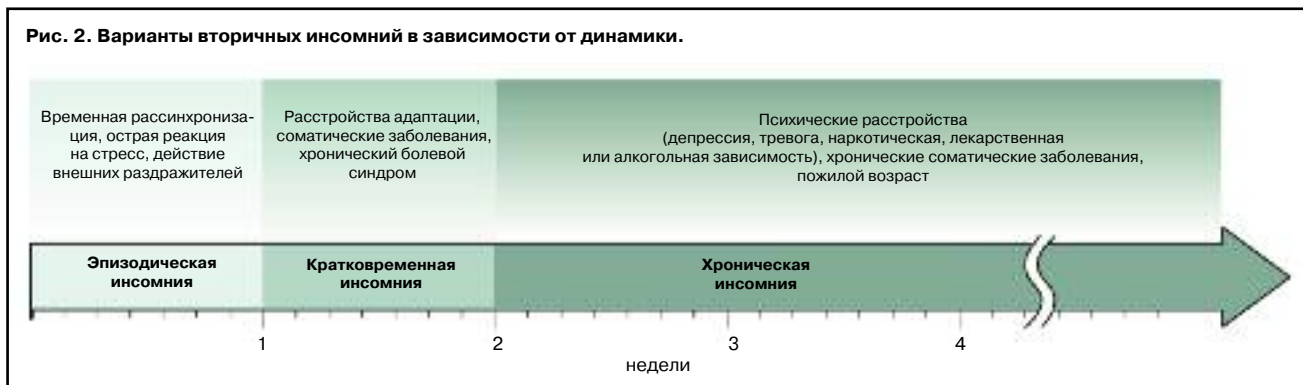
Аналогичным образом выделены варианты нарушений уровня бодрствования при указанных расстройствах сна (В.М.Шпак, 1968):

- 1) гипнолептический (недостаточность ночного сна сочетается с дневной сонливостью);
- 2) экзальгированный (недостаточность ночного сна сочетается с повышенной возбудимостью);
- 3) гипореактивный (недостаточность ночного сна сочетается с трудным утренним пробуждением и вялостью днем).

Сочетание разных подходов к феноменологической характеристике нарушенного сна позволяет определить следующие ключевые проявления инсомний:

- расстройство засыпания;
- поверхностный сон с частыми ночными пробуждениями;

Рис. 2. Варианты вторичных инсомний в зависимости от динамики.



- поверхностный сон с частыми неприятными сновидениями;
- раннее окончательное пробуждение.

В практических целях показала себя удобная классификация расстройств сна по периоду цикла «сон–бодрствование», в котором они регистрируются. В зависимости от клинической структуры сомнологических проявлений инсомнии расстройства подразделяются (Н.А.Власов, 1983; О.В.Красноперов, 1991):

- 1) на пресомнические;
- 2) интрасомнические;
- 3) постсомнические.

Диагностика инсомний в соответствии с этой классификацией позволяет определять препараты, адекватно воздействующие на тот или иной вариант инсомнии (В.В.Андросова, 2004).

К пресомническим расстройствам относятся прежде всего расстройства засыпания, определяемые такими тревожными феноменами, как идеаторные руминации (переживания) тревожного содержания, или чувство напряжения в теле, или другие проявления соматизированной тревоги (соматической ажитации), возбужденности. Как следствие, отмечается относительно частое развитие пресомнических инсомний на фоне невротических расстройств.

Первичные пресомнические расстройства могут приводить к фиксации расстройств сна по механизму тревожно-ожидания с развитием «агрипнофобии», или «страха сна» (Ю.А.Тупицын, 1971; А.М.Вейн, 1989). Вариантом этого нарушения является «феномен парадоксальной сонливости» – непреодолимое желание спать, которое мгновенно исчезает, стоит больному лечь в постель (В.М.Шпак, 1968).

Интрасомнические расстройства включают ночные пробуждения, трудности засыпания после них, ощущение недостаточно глубокого сна.

Ночные пробуждения могут не иметь непосредственной видимой причины, при этом они нередко сопровождаются интенсивными тревожными переживаниями в связи с актуальной психогенией.

Основными же причинами ночных пробуждений являются:

- а) неприятные сновидения, обычно сопровождающиеся тревогой или страхом;
- б) интерорецептивные и экстерорецептивные раздражители.

Среди последних можно указать «бытовые причины» (А.М.Вейн, 1974), например тактильные, звуковые раздражители, а также алгические феномены наряду с вегетативными дисфункциями. При этом ночные пробуждения часто сопровождаются экзаксациями аффекта (чаще – тревожного, реже – дисфорического) с последующей ретенцией по циклическому механизму. Постсомнические расстройства включают нарушения, возникающие в ближайший период после пробуждения:

- затрудненное утреннее пробуждение;
- раннее окончательное пробуждение;
- отсутствие ощущения отдыха после сна;
- так называемая утренняя астения.

Описан феномен «компенсирующего сна» – сон под утро после плохо проведенной ночи (В.М.Шпак, 1968; А.М.Вейн, 1974). В ряде случаев при повторном пробуждении из утреннего компенсаторного сна больные медленно достигают среднего уровня дневного бодрствования, выполняя свои дела «в полусне» (феномен «сонного опьянения»).

Указанные варианты нарушений сна зачастую совмещаются в структуре единого инсомнического расстройства. Также стоит отметить, что индивидуальная удовлетворенность сном в большей степени зависит от состояния эмоционально-аффективной сферы, чем от физиологиче-

ских параметров сна. Поэтому при оценке результатов терапии нарушений сна приоритет отдается именно субъективным методам оценки динамики инсомнических расстройств; инструментальные методы при этом чаще используются как вспомогательные (В.В.Андросова, 2004).

Сами жалобы на «плохой сон» подчас не верифицируются не только нейрофизиологическими, а нередко и клиническими методами. Это принято объяснять тем, что большинству больных с нарушениями сна при пограничных состояниях свойственно особое, сверхценно-ипохондрическое отношение ко сну и они обычно преувеличивают выраженность его нарушения. Этому способствует тот факт, что субъективная длительность засыпания зачастую превышает объективную, а длительность сна большинством пациентов оценивается неадекватно с перевесом в ту или иную сторону (В.В.Андросова, 2004).

Вопросы терапии

с учетом дифференцированного подхода

С начала 1960-х годов в число препаратов выбора для лечения инсомнических расстройств входят представители класса бензодиазепинов.

Бензодиазепины являются препаратами избирательного рецепторного действия, характеризуются высоким терапевтическим эффектом в широком диапазоне доз и практически нетоксичны. Помимо снотворного бензодиазепины обладают седативным, анксиолитическим (противотревожным), центральным миорелаксантным и противосудорожным действием; указанные компоненты у отдельных представителей этого класса выражены в разной степени. Сочетание выраженного анксиолитического действия со снотворным делает их особенно значимыми при лечении вторичных инсомний у пациентов с невротическими расстройствами. В качестве снотворных традиционно назначают те бензодиазепины (темазепам, нитразепам, диазепам, феназепам), в профиле действия которых снотворный эффект выражен в достаточной степени и преобладает над другими эффектами. Преобладание в спектре действия препарата таких эффектов, как миорелаксация и седация, в сочетании с достаточно длительным периодом действия (более 12–18 ч) приводят к тому, что его использование в качестве снотворного оказывается нежелательным из-за нарушения функционирования пациента в дневные часы (феномен так называемой «поведенческой токсичности»). Противотревожное действие бензодиазепинов, напротив, может улучшать качество снотворного действия.

Несмотря на указанные преимущества, применение бензодиазепинов ограничивается из-за довольно широкого круга проблем, возникающих при их назначении. Наличие таких особенностей, как потенцирование проявлений синдрома апноэ сна, дневная сонливость и нарушение когнитивных функций, а также феномен «лекарственного рикошета» («рикошетная инсомния») и взаимодействие со многими другими лекарствами или алкоголем по типу потенцирования, поставили вопрос о дальнейшем совершенствовании класса гипнотиков. Необходимость поиска новых препаратов была связана и с тем, что инсомния в большинстве случаев является амбулаторным расстройством и лекарство для ее лечения, помимо эффективного восстановления сна, не должно обладать явлениями «поведенческой токсичности» и последствий, т.е. в наименьшей степени должно вмешиваться в привычное дневное функционирование, не влиять на привычки обыденной жизни, не ухудшать дневное самочувствие и, как следствие, не снижать качество жизни пациентов (Я.И.Левин, 1995).

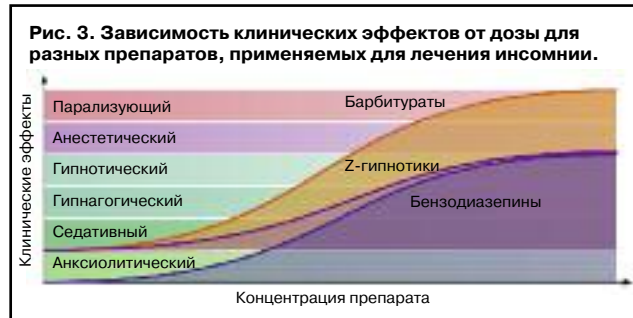
В соответствии с этими требованиями с конца 1980-х годов стали появляться новые препараты с усовершенствованным профилем действия и отсутствием нежелательных эффектов, свойственных бензодиазепинам. Они

получили название селективных Z-гипнотиков. Представителями этого класса снотворных препаратов являются соединения разных групп: циклопирролонов (зопиклон и эзопиклон), имидазопиридинов (золпидем) и пиразолопиримидинов (залеплон). Однако и данные препараты не лишены недостатков. В частности, для зопиклона характерна высокая распространенность такого побочного эффекта, как чувство горечи во рту, на всем протяжении приема препарата. Короткий период полувыведения золпидема и в особенности залеплона делает эти препараты предпочтительными для купирования расстройств засыпания (пресомнических), но малоэффективными при нарушениях сна, которые характеризуются уменьшением его глубины и снижением длительности (интрасомнических). Кроме того, эти лекарственные средства подобно многим бензодиазепинам внесены в список сильнодействующих, что, с одной стороны, подразумевает возможность злоупотребления, а с другой – значительно уменьшает их назначаемость врачами (А.С.Аведисова, 2009).

Сравнение спектра действия различных гипнотиков показывает, что у барбитуратов профиль эффектов смещен в сторону седативного, гипнотического и анестетического, со снижением реакции на раздражители и глубоким торможением деятельности ряда нервных центров с увеличением дозы. Анксиолитическое (противотревожное) действие свойственно им в незначительной степени. В противоположность барбитуратам торможение при назначении бензодиазепинов ограничивается седацией и гипнотическим (потенцирование сна) с гипнагогическим (потенцирование засыпания) эффектами (рис. 3).

В последнее время благодаря целенаправленному поиску стали появляться новые ГАМКергические соединения, включая производные меркаптобензимидазола, обладающие селективным анксиолитическим потенциалом. В опытах *ex vivo* эти соединения предотвращали падение бензодиазепиновой рецепции в нейрональных мембранах, полученных от животных с выраженной реакцией страха, и восстанавливали нарушенную эндогенную регуляцию связывания лиганда бензодиазепинового рецептора. Таким образом, общий механизм действия этих соединений характеризуется как регуляция мембранно-рецепторных взаимодействий в процессе формирования эмоционально-стрессовой реакции. В результате этого блокируются изменения, ведущие к снижению связывающей способности бензодиазепинового рецептора, и, таким образом, предотвращается падение ГАМК-трансмиссии и реализуется анксиогенный эффект. По данным экспериментов, клинические эффекты исследованных производных меркаптобензимидазола определяются анксиолитическим действием, не сопровождающимся выраженными седативными проявлениями и миорелаксацией в широком диапазоне доз.

В нашей стране прошли клинические исследования и зарегистрирован для практического применения представитель описанного класса соединений – препарат Афобазол (международное непатентованное наименование фабомотизол). Фармакокинетические параметры позволяют определить его как препарат короткого действия. Афобазол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации менее чем через 1 ч. Период полувыведения препарата также составляет около 1 ч. При этом после приема Афобазола его действие лишь частично напрямую зависит от текущей концентрации в плазме крови – в основном это касается стимулирующего эффекта. В то же время уровень ситуационной тревожности (отражающей анксиолитическое действие) после однократного приема препарата не обнаруживает тенденции к прямому нарастанию на фоне снижения содержания Афобазола в крови (Д.В.Чумаков, 2004).



При сравнении с эталонными бензодиазепиновыми транквилизаторами в экспериментальных исследованиях было показано, что собственно анксиолитический эффект Афобазола уступает действию диазепама и феназепама, но превосходит эффект медазепама. Отмечается определенное сходство соотношения анксиолитического действия тестовых доз Афобазола с выявленным у анксиолитиков «дневного» типа действия – например гидазепама (Г.Г.Незнамов, 2006). Согласно результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования, сравнивающего эффективность и переносимость Афобазола и диазепама при генерализованном тревожном расстройстве и расстройстве адаптации, по выраженности анксиолитического действия Афобазол сравним с диазепамом, но при этом лишен свойственных последнему побочных эффектов и практически не вызывает ухудшения состояния при отмене препарата (А.Б.Смулевич, 2006).

В серии клинических исследований также была показана эффективность препарата в отношении таких показаний, как: неврастения, ипохондрические нарушения, тревога при соматических заболеваниях (А.С.Аведисова, 2006; В.Э.Медведев, 2006; А.Б.Смулевич, 2006). В рекомендованной дозе (30–60 мг/сут) Афобазол, обладая анксиолитическим эффектом, сравнимым с рядом бензодиазепиновых транквилизаторов, имеет ряд преимуществ. В их числе необходимо отметить: отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий, явлений «поведенческой токсичности», миорелаксации и выраженной седации, хорошую переносимость. Важной особенностью является минимальная представленность клинически значимых нежелательных явлений в результате одномоментной отмены препарата (Д.В.Ястребов, 2010).

Исследование применения Афобазола в широком диапазоне доз для лечения нарушений сна в выборке из 30 пациентов (средний возраст 48,5 года) с тревожными расстройствами показало, что оптимальная дозировка препарата составляет 20 мг (Д.В.Ястребов, 2013). Дальнейшее увеличение курсовой дозы не приводит к значимому сокращению времени засыпания.

Наиболее выраженное действие Афобазола отмечено при применении за 30–40 мин до планируемого сна. Прием препарата заранее, за 1–4 ч до сна (с целью возможной минимизации активирующего действия препарата), равно как и прием Афобазола непосредственно перед отходом ко сну, были связаны с несколько более длительным засыпанием.

Из всех параметров инсомнии (длительность периода засыпания, продолжительность сна, частота ночных пробуждений, частота сновидений, качество сна, качество пробуждений) Афобазол оказывает наиболее заметное влияние на длительность периода засыпания, частоту ночных и качество утренних пробуждений (рис. 4).

Влияние на количественные параметры сна

Длительность засыпания у большинства больных до начала лечения оценивалась как «большая» или «очень большая» (81% пациентов). Положительная динамика отмечалась уже в первые дни приема Афобазола и сохранялась на

протяжении терапии (длительность засыпания оценивалась как «минимальная» и «небольшая» у 65% пациентов на 3-й день терапии и у 93% – на 10-й).

Продолжительность сна в начале лечения оценивалась пациентами как «минимальная» или «небольшая» в 77% случаев. Применение Афобазола позволило улучшить эти показатели: к концу лечения «минимальной» или «небольшой» продолжительность сна оставалась только у 6% пациентов, при этом у 66% больных показатели продолжительности сна достигли значений «очень большая» и «большая».

Кроме того, на протяжении курса терапии наблюдалось резкое сокращение частоты пробуждений в ночное время. Если исходно частота пробуждений оценивалась пациентами как «частая» и «очень частая» в большинстве наблюдений (87%), то после проведения терапии Афобазолом преобладающими (83%) оценками ночных пробуждений стали «отсутствуют» или «редко».

Также проведение терапии Афобазолом приводило к изменению показателя «частота сновидений». Число больных, оценивавших этот параметр терминами «отсутствуют» или «небольшая», увеличилось с 17% в начале лечения до 57% – в конце.

Влияние на качество сна и пробуждения

Важно отметить, что именно качество сна, а не такие его количественные показатели, как длительность сна или частота пробуждений, имеет первостепенное влияние на показатели «самочувствия следующего дня» (нормальное дневное функционирование больных при отсутствии дискомфорта). Таким образом, именно эта характеристика сна оперирует аспектами, на которых фокусируется понятие качества жизни. Аналогичным образом качество пробуждения влияет на дневное психофизиологическое функционирование человека – наличие или отсутствие повышенной утомляемости, сонливости, нарушений координации, когнитивных функций и др. В отличие от барбитуратов или бензодиазепинов длительного действия и подобно Z-гипнотикам Афобазол в меньшей степени влияет на дневное функционирование, функции памяти и внимания, скорость психомоторных реакций, т.е. его применение не сопровождается явлениями последствия.

Показатели качества сна при проведении терапии Афобазолом претерпели следующие изменения: у 84% больных к концу терапии качество сна было оценено как «высокое» или «очень высокое» (по сравнению с 0% перед началом терапии), а число пациентов, оценивающих качество сна как «низкое» или «очень низкое», снизилось с 87 до 8%.

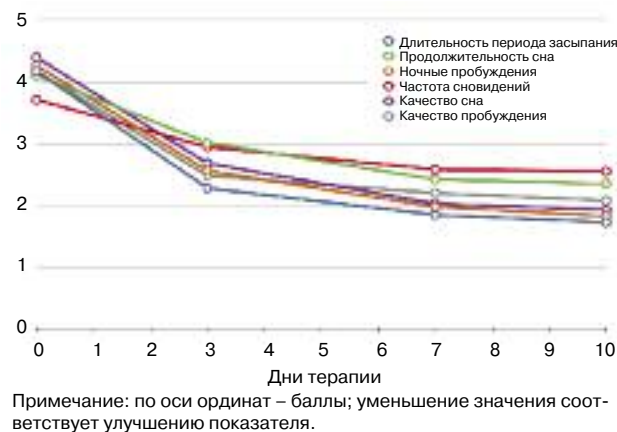
Достаточно наглядному изменению в процессе терапии подверглось значение показателя «качество пробуждения», которое к моменту окончания терапии достигло значения «очень высокое» или «высокое» у 80% пациентов.

Оценка эффективности сна и переносимости

В результате терапии Афобазолом происходило заметное восстановление эффективности сна. Оценка этого показателя осуществлялась на основании определения соотношения параметров «общее время сна» и «время, проведенное в постели», стремящегося в идеальном своем представлении к единице. До начала терапии значение показателя «эффективность сна» составляло 0,58 и в процессе терапии достигло 0,79 – на 7-й день и 0,94 – на 10-й.

Важной особенностью Афобазола являются низкая частота и транзиторный характер побочных эффектов, выраженность которых, как правило, не вынуждает досрочно прерывать курс терапии. Помимо этого такой фактор переносимости препарата, как оценка степени сонливости на следующий день, демонстрирует тенденцию к линейной редукции на всем протяжении приема с итоговым

Рис. 4. Динамика средних значений показателей разделов шкалы оценки эффективности сна при назначении Афобазола.



3-кратным улучшением по сравнению с начальным уровнем.

Заключение

Препарат Афобазол, назначаемый в дозе 20 мг за 30–40 мин до сна, является достаточно эффективным средством терапии инсомнических нарушений неорганического генеза. У 73% пациентов проведенные курсы терапии были эффективными. Менее чем у 1/3 (27%) больных было достигнуто незначительное улучшение или же их первоначальное состояние не изменилось.

Из всех параметров сна наиболее выраженное влияние Афобазол оказывал на длительность времени засыпания, частоту ночных и качество утренних пробуждений. Также отмечены повышение индекса эффективности сна и улучшение самочувствия в дневное время с восстановлением способности к концентрации внимания.

Несомненным преимуществом Афобазола является отсутствие явлений последствия, которые могли бы нарушить обычный уровень повседневной деятельности. Дневное самочувствие при применении Афобазола находится на высоком уровне с сохраненной способностью к концентрации внимания. В отличие от производных бензодиазепина Афобазол отличается хорошей переносимостью, улучшает качество пробуждения и дневной деятельности. С учетом данных характеристик селективный анксиолитик Афобазол можно рассматривать как эффективное и безопасное средство терапии инсомнических нарушений неорганического генеза, которое способно найти широкое применение в клинике пограничных психических расстройств.

Литература/References

1. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик афобазол при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом). Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (3). / Avedisova A.S., Chakhava V.O., Less Yu.E., Malygin Ya.V. Novyi anksiolitik afobazol pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroistv (rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniia s diazepamom). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (3). [in Russian]
2. Аведисова А.С., Ястребов В.В., Ястребов Д.В. Клиника, диагностика и лечение инсомнических расстройств. Доктор.Ру. 2009; 3: 7–15. / Avedisova A.S., Iastrebova V.V., Iastrebov D.V. Klinika, diagnostika i lechenie insomnicheskikh rasstroistv. Doktor.Ru. 2009; 3: 7–15. [in Russian]
3. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. и др. Современная психофармакотерапия психогенных расстройств сна. Пособие для врачей. М., 1998. / Aleksandrovskii Ju.A., Avedisova A.S., Pavlova M.S. i dr. Sovremennaiia psikhofarmakoterapiia psikhogennykh rasstroistv sna. Posobie dlia vrachei. M., 1998. [in Russian]
4. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. Инсомния и некоторые особенности действия современных гипнотиков. Клин. фармакология и терапия. 1994; 4: 82–4. / Aleksandrovskii Ju.A., Avedisova A.S., Serebriakova T.V. Insomnia

- ia i nekotorye osobennosti deistviia sovremennykh gipnotikov. Klin. farmakologiya i terapiia. 1994; 4: 82–4. [in Russian]
5. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. Сравнительные характеристики современных гипнотиков. В кн.: Расстройства сна. Под ред. проф. Ю.А.Александровского. М., 1995: 44–55. / Aleksandrovskii Yu.A., Avedisova A.S., Se-rebriakova T.V. Sravnitel'nye kharakteristiki sovremennykh gipnotikov. V kn.: Rasstroistva sna. Pod red. prof. Yu.A.Aleksandrovskogo. M., 1995: 44–55. [in Russian]
 6. Андросова В.В. Особенности действия гипнотиков при лечении сна у больных с невротическими расстройствами: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004; с. 31–54. / Androsova V.V. Osobennosti deistviia gipnotikov pri lechenii sna u bol'nykh s nevroticheskimi rasstroistvami: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2004; s. 31–54. [in Russian]
 7. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974. / Vein A.M. Narusheniia sna i boдрstvovaniia. M.: Meditsina, 1974. [in Russian]
 8. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989. / Vein A.M., Khekht K. Son cheloveka. Fiziologiya i patologiia. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
 9. Власов Н.А., Вейн А.М., Александровский Ю.А. Регуляция сна. М.: Наука, 1983. / Vlasov N.A., Vein A.M., Aleksandrovskii Yu.A. Reguliatsiia sna. M.: Nauka, 1983. [in Russian]
 10. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. М.: Медицина, 1994; с. 530–7. / Kaplan G.I., Sedok B.Dzh. Klinicheskaiia psikhiaitriia. M.: Meditsina, 1994; s. 530–7. [in Russian]
 11. Красноперов О.В., Панченко А.Л. Субъективные характеристики сна и свойства личности. Вopr. psikhologii. 1991; 6: 139–42. / Krasnoperov O.V., Panchenko A.L. Sub'ektivnye kharakteristiki sna i svoistva lichnosti. Vopr. psikhologii. 1991; 6: 139–42. [in Russian]
 12. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И. и др. Фармакотерапия инсомнии. М., 1995; с. 56–61. / Levin Ia.I., Eligulashvili T.S., Posokhov S.I. i dr. Farmakoterapiia insomnii. M., 1995; s. 56–61. [in Russian]
 13. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблема инсомнии в общемедицинской практике. Рос. мед. журн. 1996; 3: 16–9. / Levin Ia.I., Vein A.M. Problema insomnii v obshchemedit-sinskoi praktike. Ros. med. zhurn. 1996; 3: 16–9. [in Russian]
 14. Медведев В.Э., Добровольский А.В., Троснова А.П. Опыт применения афобазола у кардиологических больных с невротическими, соматизированными и связанными со стрессом расстройствами. Психические расстройства в общей медицине. 2006; 1 (2). / Medvedev V.E., Dobrovol'skii A.V., Trosnova A.P. Opyt primeneniia afobazola u kardiologicheskikh bol'nykh s nevroticheskimi, somatizirovannymi i sviazannymi so stressom rasstroistvami. Psichiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 1 (2). [in Russian]
 15. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4). / Neznamov G.G., Siuniakov S.A., Chumakov D.V. Novyi anksiolitik afobazol: rezul'taty sravnitel'nogo klinicheskogo issledovaniia s diazepamom pri generalizovannom trevozhnom rasstroistve. Psichiatry and Psychopharmacotherapy. 2006; 8 (4). [in Russian]
 16. Смуглевич А.Б., Андрищенко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта афобазола и оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством). РМЖ. Неврология и психиатрия. 2006; 9. / Smulevich A.B., Andriushchenko A.V., Romanov D.V. Psikhofarmakoterapiia trevozhnykh rasstroistv pogrannichnogo urovnia (sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskogo effekta afobazola i oksazepam u bol'nykh s rasstroistvami adaptatsii i generalizovannym trevozhnym rasstroistvom). RMZh. Nevrologiya i psikhiaitriia. 2006; 9. [in Russian]
 17. Тупитин Ю.Я. Особенности клиники и патогенеза психогенных нарушений сна. Журн. невропатологии и психиатрии. 1971; 8: 1220–4. / Tupitsin Yu.Ia. Osobennosti kliniki i patogeneza psikhogennykh narushenii sna. Zhurn. nevropatologii i psikhiaitrii. 1971; 8: 1220–4. [in Russian]
 18. Тупитин Ю.Я. Лечение психогенных нарушений сна. Журн. невропатологии и психиатрии. 1973; 5: 742–6. / Tupitsin Yu. Ia. Lechenie psikhogennykh narushenii sna. Zhurn. nevropatologii i psikhiaitrii. 1973; 5: 742–6. [in Russian]
 19. Шпак В.М. Расстройства сна и их лечение при неврозах и некоторых неврозоподобных состояниях: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1968: 14–29. / Shpak V.M. Rasstroistva sna i ikh lechenie pri nevrozakh i nekotorykh nevrozopodobnykh sostoi-niakh: Dis. ... d-ra med. nauk. M., 1968: 14–29. [in Russian]
 20. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика Афобазола. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. / Chumakov D.V. Kliniko-farmakologicheskaiia kharakteristika novogo anksiolitika Afobazola. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2004. [in Russian]
 21. Ястребов Д.В., Кошелев В.В. Одномоментная отмена терапии Афобазолом. Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (6): 26–9. / Iastrebov D.V., Koshelev V.V. Odnomomentnaia otmena terapii Afobazolom. Psikhiaitriia i psikhofarmakoterapiia. 2008; 10 (6): 26–9. [in Russian]
 22. Ястребов Д.В., Михайлова О.И., Костычева Е.А. Применение препарата Афобазол при нарушениях сна у больных с тревожными расстройствами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (5): 32–35. / Iastrebov D.V., Mikhailova O.I., Kostycheva E.A. Primenenie preparata Afobazol pri narusheniakh sna u bol'nykh s trevozhnymi rasstroistvami. Psichiatry and Psychopharmacotherapy. 2013; 15 (5): 32–35. [in Russian]
 23. Engelmeier M. Schlafstorungen und ihre behandlung. Dt Med Wschr 1965; 90 (26): 1182–4.
 24. Guilleminault C, Lugaseri E. Sleep-wake disorders: natural history, epidemiology and long-term evaluation. Raven Press NY, 1983.
 25. ICSID – International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. 1990; 396 p.
 26. ICSID – International classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. 2001.
 27. Lemoine P. Auytres approches therapeutiques des dissomnies de l'age. Psychol Med 1992; 24: 843–8.
 28. Shapiro CM., Kennedy SH. Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: comorbidity and treatment consequences. Can J Psychiatry 2000; 45 (2): 66–72.
 29. Ustun T, Privett M, Lecruber Y. Form, Frequency and burden of sleep problems in general health care: a report from WHO Collaborative study on Psychological Problems in General Health Care. Eur Psychiatry 1996; 11: 5–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ястребова Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-психиатр ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: pol-ncpz@ncpz.ru

Ястребов Денис Васильевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ФМИЦПН им. В.П.Сербского. E-mail: dvyastrebv@gmail.com

Современные рекомендации по лечению остеоартроза

Н.В.Чичасова✉

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

В статье представлены современные национальные и международные рекомендации по ведению больных остеоартрозом. Учитывая высокую multimorbidность больных остеоартрозом, представлены данные по предупреждению осложнений лекарственной терапии и усугубления течения сопутствующих заболеваний. Показаны анальгетические и противовоспалительные возможности симптоммодифицирующих медленнодействующих препаратов (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis – SYSADOA) в лечении остеоартроза. Представлены данные отечественных и зарубежных авторов по эффективности комбинированных препаратов из группы SYSADOA.

Ключевые слова: остеоартроз, алгоритм лечения, multimorbidность, симптоммодифицирующие медленнодействующие препараты.

✉ kafedrarheum@yandex.ru

Для цитирования: Чичасова Н.В. Современные рекомендации по лечению остеоартроза. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 124–133.

Current recommendations for the treatment of osteoarthritis

N.V.Chichasova✉

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 presents the current national and international guidelines on the management of patients with osteoarthritis. Given the high multimorbid patients with osteoarthritis, presented data on the prevention of complications of drug therapy and worsening current comorbidities. Showing analgesic and anti-inflammatory capabilities symptom-modifying slow-acting medications (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis – SYSADOA) in the treatment of osteoarthritis. The data of domestic and foreign authors on the effectiveness of the combined preparations of SYSADOA group.

Key words: osteoarthritis, treatment algorithm, multimorbid, symptom-modifying slow release formulations.

✉ kafedrarheum@yandex.ru

For citation: Chichasova N.V. Current recommendations for the treatment of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 124–133.

Остеоартроз (ОА) – наиболее часто встречающееся заболевание опорно-двигательного аппарата. Распространенность клинически значимого ОА в большинстве стран, включая и Российскую Федерацию (проскринированы 76 136 человек в 12 регионах РФ), составляет более 10% [1–3], а частота его выявления у больных старше 65 лет достигает 60% и более [4]. Основными клиническими проявлениями ОА являются боль и нарушение функции суставов вплоть до инвалидизации, доля которой в структуре инвалидности в нашей стране, по данным Федеральной службы государственной статистики в 2015 г., занимает 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии. В целом ОА является одной из самых частых причин нетрудоспособности [5]. Хотя факторы риска развития ОА хорошо известны (основными являются возраст, увеличение массы тела и травматизация сустава, в том числе и малая травматизация, например вследствие плоскостопия), профилактика данного заболевания практически не проводится. В этой связи, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. частота встречаемости ОА может удвоиться [4]. В США за период с 2002 по 2010 г. отмечено нарастание болей в коленных суставах в среднем по всем возрастным группам с 16,5 до 19,6% (табл. 1), в каждой из 9 возрастных групп и за каждый год нарастание болей достоверно [6]. Сложности ведения больных ОА в первую очередь связаны с наиболее частым развитием заболевания у лиц пожилого возраста, а частота симптоматического ОА нарастает с каждым годом жизни. В большом длительном популяционном исследовании, включившем 5500 пациентов 65 лет и старше с ОА тазобедренных или коленных суставов, было показано, что к началу наблюдения предъявляли жалобы на боль 40,7% пациентов, а через год – уже 82,1% [2].

Основной терапевтической мишенью при ОА является боль, которую при всех успехах фармацевтической промышленности испытывают большинство больных ОА, что, безусловно, ухудшает качество жизни и может негативно влиять на функцию внутренних органов и систем. Применение наиболее распространенных в клинической практике препаратов с анальгетическим действием – парацета-

мола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА затруднено вследствие наличия у этих больных сопутствующих заболеваний, нередко множественных [7, 8]. Хотя ОА может развиваться у людей разного возраста, но отчетливое нарастание его частоты именно у лиц пожилого возраста сопряжено с трудностями терапевтических подходов: ухудшение переносимости многих обезболивающих средств, наличие сопутствующих заболеваний и необходимость в использовании лекарств для их лечения. По мнению экспертов Общества по изучению ОА (OARSI), именно коморбидность приводит к снижению эффективности лечения [9].

Трудности лечения ОА заключаются также не только в пожилом возрасте большинства пациентов, но и в необходимости, что связано с особенностями патогенеза ОА, длительного многолетнего лечения при трудности оценки эффекта терапии.

Многие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако патогенез ОА намного сложнее. Данная патология рассматривается как гетерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующих поражений других компонентов сустава (синовialная оболочка, связки, капсула и периартикулярные мышцы) [10]. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом, образованием кист и неровными костными контурами.

Основными звеньями патогенеза ОА являются дегенеративные процессы в хрящевой ткани, развитие воспаления в синовиальной оболочке и субхондральной кости с повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов [11]. Нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими. В основной ткани суставного хряща (матриксе) изменяется соотношение протеогликанов, воды, коллагена и неколлагеновых гликопротеинов. А хондроциты по не уточненным окончательно причинам начинают проду-

Таблица 1. Тенденция к нарастанию болей в коленных суставах среди взрослого населения США (%)

Возраст, лет	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
18–24	8,3	9,0	8,0	8,8	6,9	5,2	9,3	8,8	9,8
25–44	11,2	13,3	12,6	12,6	12,5	10,8	13,1	13,7	13,6
45–54	18,4	20,7	20,7	20,6	20,9	19,8	22,5	23,8	23,5
55–64	23,4	27,8	25,8	26,9	25,4	25,5	27,4	29,4	29,3
65–74	27,6	30,5	30,4	29,7	27,8	25,5	28,2	28,9	30,2
>75	29,7	32,1	32,9	30,8	29,4	27,7	27,7	31,9	30,9

Таблица 2. Синтетическая активность хондроцитов при разной тяжести ОА и у здоровых людей

Ткань	Головка бедра		Кондилус бедра	
	число больных	синтез гликозаминогликанов (M±s)	число больных	синтез гликозаминогликанов (M±s)
Без ОА	185	3,63±0,30	15	6,02±0,41
ОА легкий	101	2,45±0,15	12	3,76±0,16
ОА умеренный	74	2,01±0,14	15	2,39±0,14
ОА тяжелый	66	1,31±0,14	5	1,95±0,1
Весь ОА	486	1,88±0,38	60	3,73±0,36

цировать «неполноценные формы» низкомолекулярных белков матрикса, из-за чего в конечном итоге снижаются амортизационные способности хряща. Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеоглики (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов), синтез которых хондроцитами при ОА снижается (табл. 2) [12]. Снижается синтез коллагена II типа с повышением синтеза коллагена I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, но и к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), циклооксигеназы 2-го типа, оксида азота [13, 14]. Важная роль в деградации хряща принадлежит матриксным металлопротеазам [15], основными мишенями которых становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеоглики и коллаген II типа). Кроме того, коллагенолитические матриксные металлопротеазы влияют и на функциональную активность клеток субхондральной кости, усугубляя остеокластическую резорбцию [16].

При развитии дегенеративных процессов в хрящевой ткани вторично страдают и все остальные структуры сустава: в синовиальной оболочке развивается воспаление (синовит), в подлежащей кости увеличиваются деструктивные процессы (субхондральные кисты) и параллельно с ними – компенсационное разрастание костной ткани (остеофиты), ослабевает сухожильно-связочный аппарат, что приводит к нестабильности сустава.

Все эти факторы приводят к развитию основного клинического проявления ОА – боли. Основными целями лечения больных ОА являются рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [10], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (НПВП, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды, дулоксетин и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
2. Модифицирующие средства замедленного действия – symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis, SYSADOA (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется более медленно по сравнению

с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты предположительно обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Лечение ОА должно сочетать нефармакологические и фармакологические методы [17].

Наиболее часто лечение ОА начинают с быстродействующих обезболивающих препаратов, преимущественно с НПВП. И врачей, и пациентов привлекает быстрота анальгетического эффекта. Однако следует учитывать, что НПВП наиболее эффективны при выраженных явлениях воспаления в синовиальной оболочке, но дают либо очень кратковременный эффект, либо вообще неэффективны при других причинах болевого синдрома, в частности при нейропатическом или сосудистом характере болей. Кроме того, использование НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций, которые могут представлять угрозу для здоровья и жизни пациента [18]. Проблема переносимости НПВП особенно актуальна при ОА, так как большинство пациентов имеют несколько коморбидных заболеваний: по данным G.van Dijk [8], у 50% больных ОА имеется от 3 до 6 сопутствующих заболеваний. В рекомендациях OARSI 2014 г. [9] выделены риски при лечении ОА:

1. *Умеренный риск, связанный с коморбидностью*: наличие у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии, ожирения.
2. *Высокий риск, связанный с коморбидностью*: наличие у пациента в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, инфаркта миокарда (ИМ) и хронической почечной недостаточности.

Таким образом, применение НПВП имеет свои ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнений со стороны ЖКТ [19] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. Селективные НПВП уменьшают риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, но, как и неселективные НПВП, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений. В новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП [18] выделены основные факторы риска осложнений при назначении НПВП (табл. 3) и алгоритм назначения НПВП (табл. 4).

Таблица 3. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	Сердечно-сосудистая система
Очень высокий		Без подсчета SCORE: осложненные формы ИБС; ИМ в анамнезе; ИИ/ТИА в анамнезе; ХСН ≥ II функционального класса по NYHA; сахарный диабет типа 2 с поражением органов-мишеней; хронические болезни почек
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE ≥ 5%
Умеренный	Пожилой возраст (≥ 65 лет); диспепсия; курение; прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>	Пациенты с артериальной гипертензией без ИБС и SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE < 1% и отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы

Примечание. SCORE – суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет [20], ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 4. Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ	Сердечно-сосудистая система Риск осложнений		
Риск осложнений	Низкий	Умеренный-высокий	Очень высокий*
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
Умеренный	Неселективные НПВП + ИПП Селективные НПВП	Напроксен + ИПП Целекоксиб	
Высокий	Селективные НПВП + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

*ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, сахарный диабет типа 2 с поражением органов-мишеней, ХСН ≥ II функционального класса; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

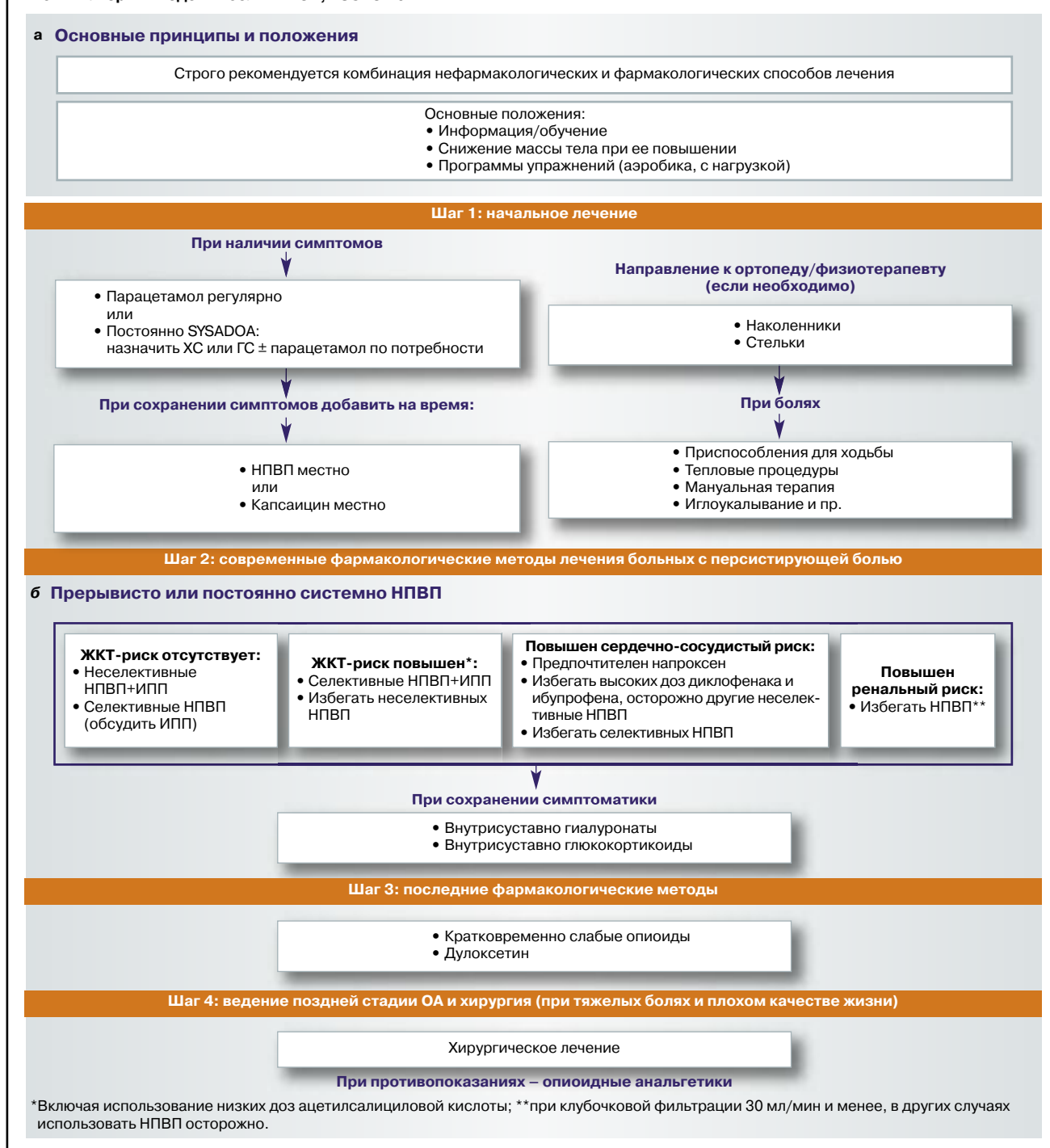
Необходимость использования SYSADOA довольно долго дискутировалась, отмечались разногласия в мнении экспертов разных стран [9, 21–25]. Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) провело анализ предложений разных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [17]. Общество ESCEO собрало 13 экспертов (11 ревматологов: 8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады, 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник), которые специализируются в проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина, внутрисуставного введения гиалуронатов. Эксперты заключили, что более безопасным и более действенным в качестве базисной терапии ОА является использование SYSADOA. Примечательно, что эксперты в настоящее время считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первом этапе лечения ОА в сочетании с НПВП (или парацетамолом), а по мере развития анальгетического эффекта медленнодействующих препаратов НПВП следует использовать только при отсутствии достаточного обезболивания. Возможны в начале терапии короткие курсы парацетамола. Однако последний метаанализ эффективности парацетамола при ОА [26] показал, что подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценки его роли при хронической боли было продолжительностью не более 6 мес, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [27]. Данные этого метаанализа согласуются с рекомендациями OARSI, отмечающими малый обезболивающий эффект парацетамола [15]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск ЖКТ-осложнений и достоверного повышения аминотрансфераз [23].

Анальгетический эффект ХС и глюкозамина доказан в многочисленных исследованиях, в том числе и рандомизированных [28–33], обобщен в ряде систематических обзоров и метаанализов [34–37]: согласно результатам этих исследований хондроитин и глюкозамин оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо; данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов. Эксперты заключили, что более безопасным и более действенным является в качестве базисной терапии ОА использование SYSADOA. Помимо РКИ, оценивающих боль с использованием визуальных аналоговых шкал (ВАШ) в миллиметрах или баллах, основанных на субъективных ощущениях больного (что может влиять на статистически обрабатываемые данные), в последнее время появились работы, доказывающие отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект медленнодействующих препаратов с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) и количественной оценки выраженности синовита. В 2-летнем РКИ был показан равнозначный эффект ХС по сравнению с целекоксибом в отношении симптомов гонартроза (n=194) по данным МРТ (рис. 2) [38].

Различия в механизмах действия ХС и глюкозамина дали предпосылки для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и глюкозамина, а также реализации всего спектра механизмов их действия. По экспериментальным данным [39], совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо глюкозамина сульфата (ГС) другой субстанции – ГГ связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [40].

Было продемонстрировано, что комбинация ХС и ГГ более чем в 3 раза увеличивает синтез гликозаминогликанов

Рис. 1. Алгоритм ведения больных ОА, ESCEO 2014.



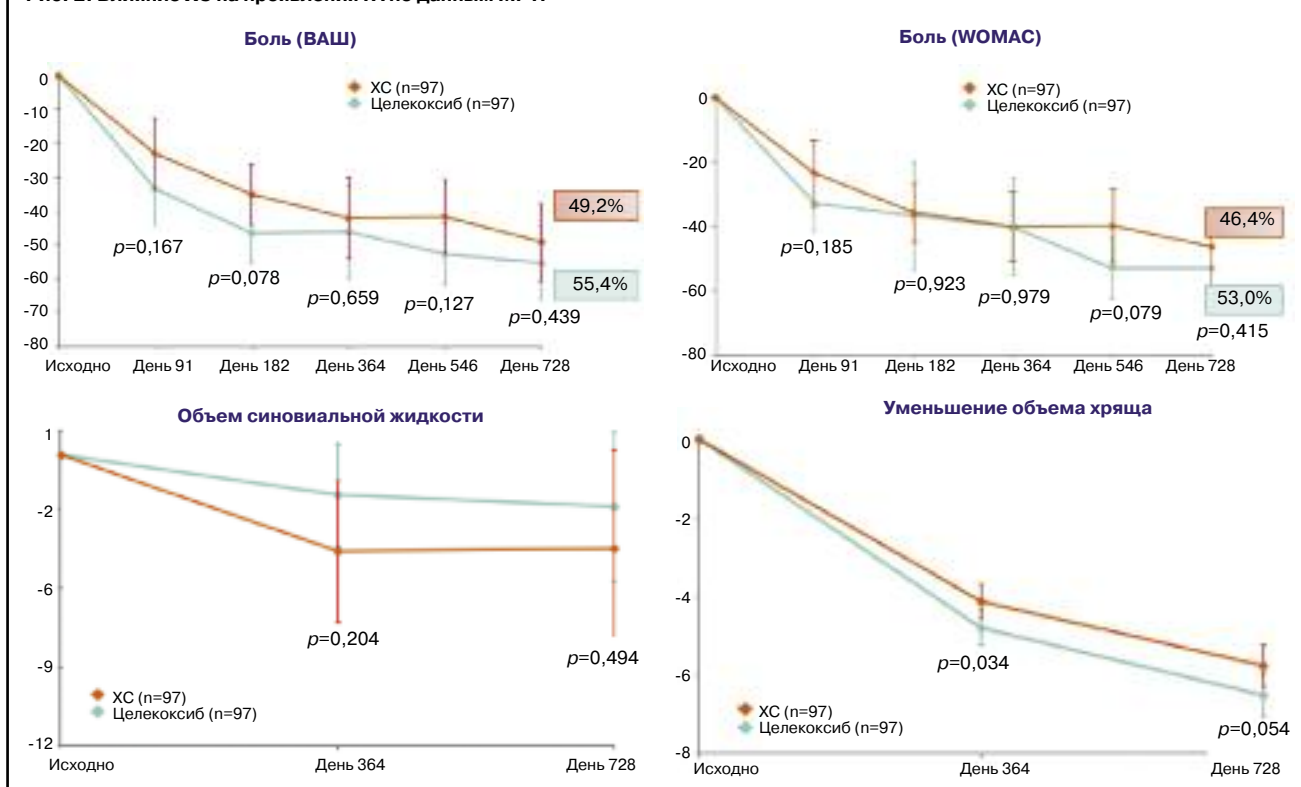
в хряще (рис. 3) [41] и наиболее эффективно увеличивает синтез коллагена в связках (рис. 4) [42], что имеет значение для увеличения стабильности сустава.

Наиболее масштабное исследование по сравнению эффективности монотерапии ХС, монотерапии ГТ, их комбинации и целекоксиба при гонартрозе было проведено в 16 независимых центрах США (исследование GAIT) [43]. В исследование были включены 1583 пациента, из которых 354 имели боль более 301 мм по ВАШ. Как показано на рис. 5, комбинация ХС+ГТ у достоверно большего числа больных уменьшала боль (минимально на 20% от исходного), чем монопрепараты ($p=0,008-0,02$) и чем целекоксиб ($p=0,09$).

Зарегистрированный в РФ комбинированный препарат Терафлекс (ХС 400 мг + ГТ 500 мг в 1 капсуле), по данным отечественных авторов, продемонстрировал отчетливый анальгетический эффект при гонартрозе. В исследовании

Л.И.Алексеевой [44] у 50 больных достоверным гонартрозом были получены результаты, послужившие основанием для модификации дозы Терафлекса. В течение 4 мес больные получали Терафлекс (2 капсулы в сутки первые 3 нед, далее по 1 капсуле в сутки) и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы) и 2 мес наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) отмечалось к концу приема препарата у 37, 42 и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг в день, а у 3 пациентов – отменить НПВП. Однако у 11 больных при снижении дозы Терафлекса с 2 капсул до 1 капсулы в сутки отмечалось нарастание боли в суставах, поэтому им доза Терафлекса вновь была увеличена до 2 капсул в сутки, что позволило добиться эффекта. Общая

Рис. 2. Влияние ХС на проявления ГА по данным МРТ.



эффективность 4-месячной терапии Терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение. За 2-месячный период наблюдения после отмены терапии у 85,2% больных сохранялось достигнутое улучшение. В настоящее время доза Терафлекса составляет 3 капсулы в сутки в течение первых 3 нед, далее по 2 капсулы в сутки 3 мес и более. Отмечена высокая безопасность препарата.

Подобные данные получены в другом исследовании [45] при оценке эффективности и переносимости Терафлекса у больных гонартрозом и спондилоартрозом (см. рис. 3). Уже через 1 мес отмечено снижение боли на фоне лечения Терафлексом, не уступающее действию диклофенака. При продолжении лечения выраженность эффекта у больных, получавших Терафлекс, нарастала, в то время как у больных, получавших диклофенак, дальнейшего нарастания анальгетического эффекта не отмечено. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ($p<0,05$), а к концу исследования степень достоверности различий выросла до $p<0,01$.

Применение Терафлекса у женщин в возрасте $54,2 \pm 7,6$ года с постменопаузой в течение 6 мес позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА, потребность в НПВП (уменьшение дозы у 21% больных и отказ от приема НПВП у 14% больных) [46]. Авторы оценили и возможность комбинации приема Терафлекса с гормональной заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту нежелательных явлений.

Изучалась возможность применения Терафлекса постоянным и прерывистым курсом [47]: 50 больных получали Терафлекс по обычной схеме в течение 9 мес и 50 больных получали Терафлекс в течение 3 мес, затем делался 3-месячный перерыв в лечении, затем вновь больные этой группы получали Терафлекс. В целом к 9 мес исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах получено не было, хотя выраженность эффекта была выше при постоянном приеме препарата (см. рис. 4).

Рис. 3. Хондроитин и глюкозамин в 3 раза более эффективно увеличивают синтез гликозаминогликанов в сравнении с монопрепаратами как хондроитина, так и глюкозамина [41]

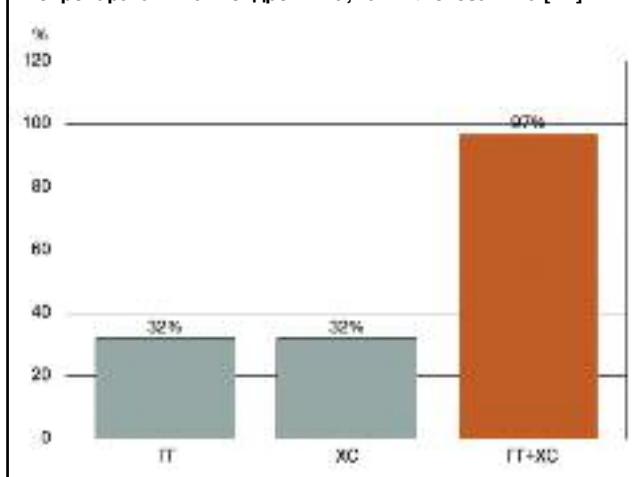


Рис. 4. Комбинация глюкозамина и хондроитина наиболее эффективно увеличивает синтез коллагена в связках [42].

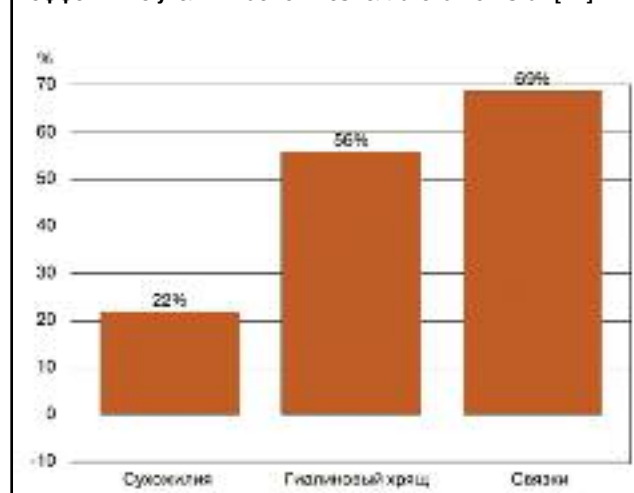


Рис. 5. Комбинация глюкозамина (1500 мг/сут) и хондроитина (1200 мг/сут) наиболее эффективно уменьшает боль.



В обеих группах по 34% больных отменили прием НПВП. При ультразвуковом исследовании в динамике улучшение (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периапартулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших Терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, получавших Терафлекс прерывисто. Данное исследование дает возможность использования повторных относительно коротких курсов лечения Терафлексом, что может иметь значение при наличии у пациента нескольких коморбидных состояний и необходимости использовать большое количество лекарственных средств.

Следует подчеркнуть, что для получения анальгетического эффекта комбинации ХС и ГГ необходим непрерывный прием препарата минимум в течение 3 мес – это тот срок, когда проявляется эффект большинства SYSADOA.

В недавнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [48] сравнения комбинации ХС 1200 мг/сут и ГГ 1500 мг/сут ($n=304$) и целекоксиба ($n=302$) в отношении клинических проявлений ОА коленных суставов (боль в суставе при включении в исследование более 301 мм по ВАШ) были показаны равнозначное уменьшение боли, скованности и улучшение подвижности сустава.

Другая форма выпуска препарата для перорального приема – Терафлекс Адванс, в которой содержится ХС 200 мг, ГС 250 мг и ибупрофена 100 мг. Выбор ибупрофена в этой комбинации неслучаен. Во-первых, ибупрофен в низких дозах обладает хорошей переносимостью в отношении слизистой оболочки ЖКТ [49], среди неселективных НПВП обладает наряду с напроксеном наименьшим отрицательным влиянием на прогрессирование артериальной гипертензии [50] и также наряду с напроксеном имеет наименьший риск развития кардиоваскулярных осложнений [51]. Во-вторых, выбор ибупрофена основан на данных, полученных при изучении эффекта глюкозамина в комбинации с разными НПВП [52].

При создании комбинированных препаратов всегда желателен *синергизм веществ*, составляющих комбинацию, т.е. взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов превышает их суммарное действие. Кроме синергизма возможен *аддитивный эффект* – взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов равен их суммарному действию. Под субаддитивным подразумевается взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов меньше ожидаемого суммарного

действия. Эффект комбинации ибупрофена с глюкозамином был признан как синергичный (табл. 5). Диклофенак, напроксен и индометацин в комбинации с глюкозамином продемонстрировали аддитивный эффект. При исследовании пироксикама, ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты в комбинации с глюкозамином был отмечен субаддитивный эффект. При использовании комбинации глюкозамин + ибупрофен анальгезирующий эффект обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена, чем использование только ибупрофена ($p<0,01$). Клиницистам хорошо известно, что анальгетический эффект обеспечивают и низкие дозы НПВП, а частота нежелательных эффектов нарастает с увеличением дозы НПВП.

Синергизм глюкозамина и ибупрофена позволяет достичь необходимого обезболивания без увеличения риска развития нежелательных эффектов. Помимо этого, короткий период полувыведения ибупрофена (около 2 ч) также является фактором, способствующим относительно низкой токсичности и частоте нежелательных явлений. При этом ибупрофен имеет тенденцию аккумулироваться в синовиальной жидкости с достижением широких пиков через 2–6 ч, сохраняясь, таким образом, в синовиальной жидкости намного дольше после пиковых концентраций в плазме. Было установлено, что время достижения максимальной концентрации после приема дозы в синовиальной жидкости больше, чем в плазме. Отмечен замедленный и длительный период времени, за который препарат проникает в синовиальную жидкость. Это свойство препарата объясняет, почему, даже несмотря на быстрое снижение концентрации вещества в плазме, ибупрофен сохраняет эффективность при приеме каждые 12 ч.

Исследование Терафлекса Адванс в сравнении с обычной формой Терафлекса и монотерапией ибупрофеном (600–1200 мг/сут) показало равнозначную эффективность обеих форм препарата, явно превышающую эффективность ибупрофена в отношении боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC) [53]. Достоверное снижение боли отмечено во всех 3 группах, но у больных, получавших только ибупрофен, уменьшение боли было достоверно меньше, чем в двух других группах. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме Терафлекса Адванс значительно снижались через 1 мес лечения, при приеме Терафлекса – через 2 мес и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена. Есть данные, что прием Терафлекса Адванс по 2 капсулы 2 раза в сутки позволял добиться анальгетического эффекта уже через 2 нед приема, а при приеме обычной формы Терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) – через 2 мес [54]. Эти данные позволяют рекомендовать начало терапии больных ОА с приема Терафлекса Адванс для более быстрого достижения анальгетического эффекта в течение 1-го месяца терапии с последующим приемом обычной формы Терафлекса еще в течение 4–6 мес.

Помимо использования Терафлекса в лечении ОА имеются данные [45, 55] об эффективности Терафлекса у больных остеохондрозом. Препарат Терафлекс был применен в комплексном лечении 40 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника с острыми и хроническими болями разной интенсивности [55]. Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и по Освестровскому опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине [56] до применения препарата, на 7, 14 и 21-й дни исследования и ежемесячно до окончания 4-месячного курса терапии. Было показано значительное улучшение состояния с купированием болевого синдрома и положительной динамикой неврологической симптоматики у 75% больных (табл. 6) преимущественно молодого возраста. У 20% больных уменьшалась интенсивность бо-

Таблица 5. Определение ED₅₀ для ибупрофена

Ибупрофен			Комбинация ибупрофена и глюкозамина		
доза, мг/кг	аналгезированные животные, %	ED ₅₀ , мг/кг	доза глюкозамина/ибупрофена, мг/кг	аналгезированные животные, %	ED ₅₀ , мг/кг
10,0	10	26,1±3,4	31,2/3,5	20	11,0±2,1
13,9	10		62,5/7,0	40	
20,0	40		93,7/10,4	40	
27,8	60		125,0/13,9	50	
30,0	60		154,0/18,0	60	
41,7	80		250,0/27,8	85	
10,0	90				

ED₅₀ – доза, при которой эффект наблюдается у 50% животных.

Таблица 6. Динамика количественных параметров ОА на фоне приема Терафлекса

Параметр	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Боль в покое (0–3 балла)	1,3±0,7*	1,2±0,8*	1,4±0,3*
Боль при движениях (0–10 мс)	5,3±1,7*	4,4±1,3*	4,6±0,5*
Боль (WOMAC)	9,7±1,7	9,0±1,4*	10,5±4,3*
Ограничение движений (WOMAC)	97,1±46,7**	89,1±36,7**	93,4±36,7**
Утренняя скованность	6,1±3,0	5,2±2,8*	6,2±0,5*
Число болезненных суставов	1,3±0,4	1,0±0,8	1,5±1,2
Число припухших суставов	0,7±0,2	0,4±1,0	0,9±0,8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

левого синдрома, эффект отсутствовал только у 5% больных. Динамика восстановления объема движений соответствовала снижению болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошая.

Имеются данные и о более выраженном структурно-модифицирующем действии комбинации ХС и глюкозамина по сравнению с монотерапией этими субстанциями. Так, преимущества использования комбинации ХС и глюкозамина перед монотерапией ХС или глюкозамином было продемонстрировано в 2-летнем РКИ [57], включившем 605 больных медиальным тибеофemorальным гонартрозом с хронической болью и шириной суставной щели более 2 мм. В группе, получавшей комбинацию глюкозамина и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за 2 года, чем в группе плацебо ($p=0,046$): среднее изменение ширины 0,10 мм (95% доверительный интервал 0,002–0,200). Достоверного влияния на структурные повреждения в группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность глюкозамина и ХС – только в 6% случаев лечение было прекращено из-за нежелательных явлений, возможно, связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [58] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации глюкозамина и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в течение 24 мес с проведением рентгенографии и МРТ коленных суставов в начале, через 12 мес и к концу исследования. На этапах исследования оценивались размер суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Все пациенты были разделены на 2 большие группы по 300 человек: получающие или не получающие НПВП или анальгетики. Пациенты получали НПВП/анальгетики в связи с достоверно большей выраженностью боли ($p < 0,001$), скованности ($p < 0,001$) и функциональных нарушений ($p < 0,001$) по индексу WOMAC, в этой группе отмечались и меньшая величина суставной щели ($p=0,01$), и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава ($p=0,01–0,005$). То есть в группе больных, получавших НПВП/анальгетики, отмечалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп была

далее разделена на 2 подгруппы: получающие или не получающие комбинацию глюкозамина и ХС. Через 24 мес в подгруппе больных без НПВП/анальгетиков, получавших глюкозамин + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря объема хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ($p=0,007$). И в подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА (+НПВП/анальгетики), получавших комбинацию глюкозамина и ХС, также отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 мес ($p=0,05$) и в центре плоскости – через 24 мес ($p=0,05$). Это исследование показало, что использование комбинации глюкозамина и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Таким образом, по данным международных и отечественных исследований с учетом международных и национальных рекомендаций, можно заключить:

1. Начинать терапию медленнодействующими препаратами следует сразу после установления диагноза ОА наряду с терапией быстродействующими симптомомодифицирующими средствами и ортопедическими мероприятиями.
2. Комбинация ХС и глюкозамина оказывает достоверное симптомомодифицирующее действие (анальгетическое и противовоспалительное) у больных ОА крупных суставов и позвоночника.
3. Препарат Терафлекс может применяться непрерывно в течение 6 мес либо прерывисто в течение не менее 3 мес с 3-месячными перерывами.
4. Начало терапии с Терафлекса Адванс с последующим переходом на Терафлекс позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и тем самым улучшить приверженность курсовому лечению.
5. Применение Терафлекса позволяет минимизировать использование НПВП и увеличить безопасность лечения больных ОА.
6. Повторные курсы Терафлекса в течение длительного времени (2–3 года) позволяют добиться стабильного подавления клинических симптомов ОА и улучшения функции больного.

7. Многолетнее использование комбинации глюкозамина и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими субстанциями в отношении замедления прогрессирования ОА по данным рентгенологических и МРТ-исследований.
8. Комбинация ХС и глюкозамина обладает хорошей переносимостью при длительном применении.

Литература/References

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–26.
2. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1279–85.
3. Галущко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практ. ревматология. 2009; 1: 11–7. / Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B. i dr. Struktura revmaticheskikh zabolevanii sredi vzroslogo naseleniia Rossii po dannym epidemiologicheskogo issledovaniia (predvaritel'nye rezul'taty). Nauchno-prakt. revmatologiya. 2009; 1: 11–7. [in Russian]
4. World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization.
5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and year 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 Global Burden of Disease Study. 2013 Collaborators//www.thelancet.com. Published online June 8, 2015.
6. Hootman JM, Helmick CG, Golightly YM. Trends in prevalence of knee pain among US adults, National Health Interview Survey, 2002–2010. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (S10): Abstract Suppl. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting November 2015: Abstr. 3269.
7. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ. 2008; 16 (7): 33–7. / Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. RMZh. 2008; 16 (7): 33–7. [in Russian]
8. 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 Musculoskeletal Disord* 2008; 9: 95.
9. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363–88.
10. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, Ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* 13th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 1984; 1997.
11. Haseb A, Haggi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis NIH. *Clin Immunol* 2013; 146: 185–96.
12. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Ed. J.-E. Reginster, J.-P. Pelletier, Y. Henrotin. Springer, 1999.
13. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1263–7.
14. Mackenzie IS, Rutherford D, MacDonald TM. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (Suppl. 2): 3.
15. Murphy G, Lee MH. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: iv44–iv47.
16. Andersen TL, del Carmen Ovejero M, Kirkegaard T et al. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts: evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by over cells. *Bone* 2004; 35: 1107–19.
17. Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Национальные рекомендации по ведению больных ОА. Официальный сайт ФГБУН «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» rheumatology.ru / Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh OA. Ofitsial'nyi sait FGBUN «Nauchno-issledovatel'skii institut revmatologii im. V.A.Nasonovoi» rheumatology.ru [in Russian]
18. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike. M.: IMA-PRESS, 2015. [in Russian]
19. Helin-Salmivaara A et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology* 2007; 428: 923–32.
20. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
21. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. 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 (ESCIIST). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
22. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465–74 [review].
23. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G 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: 981–1000.
24. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–62.
25. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendation 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.
26. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (Suppl. 2): S250.
27. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M 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: 555–67.
28. Muller-Fabender H, Bach GL, Haase W et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2 (3): 61–9.
29. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структур (хондроитин-сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза. Терапевт. арх. 1999; 5: 51–3. / Alekseeva L.I., Benevolenskaya L.I., Nasonov E.L. i dr. Struktum (khondroitin-sulfat) – novoe sredstvo dlia lecheniia osteoartroza. Terapevt. arkh. 1999; 5: 51–3. [in Russian]
30. Yaron I, Shiras R, Judovich R, Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl. 1): 265.
31. Mazieres B, Combe B, Phan Van V et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheum* 2001; 28: 173–81.
32. Reginster JY, Deroisy R, Rovati IC et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 367: 251–6.
33. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–23.
34. Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: c4675.
35. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469–75.
36. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
37. Richey F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514–22.
38. Pelletier JP, Raunald JP, Beaulieu A et al. In a two-year double-blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulfate was significantly superior to celecoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (S10): Abstract Supplement 2015 ACR/ARHP Annual Meeting November 2015: Abstr. 950.
39. Lippiello L, Woodward J, Karpman D et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; Suppl. 42: 256.
40. Лила А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования). РМЖ. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaya O.V., Shostak M.S. Teraflex v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). RMZh. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]

41. Lippiello L. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 381: 229–40.
42. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4 (2): 219–24.
43. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 795–808.
44. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *РМЖ*. 2005; 13 (8): 525–7. / Alekseeva L.I., Benevolenskaya L.I., Zaitseva E.M. Effektivnost' preparata Terafleks u bol'nykh s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov (otkrytoe randomizirovanoe issledovanie). *RMZh*. 2005; 13 (8): 525–7. [in Russian]
45. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *РМЖ*. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaya O.V., Shostak M.S. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). *RMZh*. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]
46. Маличенко С.Б., Колесова И.Р. Изучение клинической эффективности и переносимости препарата Терафлекс (глюкозамин гидрохлорид – 500 мг и натрий хондроитин сульфата – 400 мг) при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе (отчет). М., 2005. / Malichenko S.B., Kolesova I.R. Izuchenie klinicheskoi effektivnosti i perenosimosti preparata Terafleks (gliukozamin gidrokhlorid – 500 mg i natrii khondroitin sulfata – 400 mg) pri sustavnom sindrome u zhenshchin v fiziologicheskoi i khirurgicheskoi menopauze (otchet). М., 2005. [in Russian]
47. Алексеева Л.И. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2-х схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование. *РМЖ*. 2008; 16 (5): 316–9. / Alekseeva L.I. Rezul'taty otkrytogo sravnitel'nogo randomizirovannogo issledovaniia effektivnosti i bezopasnosti 2-kh skhem lecheniia preparatom Terafleks u patsientov s osteoartrozom kolennogo sustava. Klinicheskoe issledovanie. *RMZh*. 2008; 16 (5): 316–9. [in Russian]
48. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 37–44.
49. Castellsague J et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46.
50. 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. DOI 10.1007/s00228-012-1283-9
51. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med* 2011; 8 (9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
52. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 699–704.
53. Алексеева Л.И. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс по сравнению с препаратами Терафлекс и ибупрофен у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Научный отчет. 2008. / Alekseeva L.I. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata Terafleks Advans po sravneniiu s preparatami Terafleks i ibuprofen u patsientov s osteoartrozom kolennykh sustavov. Nauchnyi otchet. 2008. [in Russian]
54. Повороzniuk В.В. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоров'я України*. 2007; 1–3. / Povorozniuk V.V. Effektivnost' preparata Terafleks Advans v lechenii bolevogo sindroma pri osteoartroze kolennykh sustavov. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2007; 1–3. [in Russian]
55. Орлова С.П., Любарский Е.А., Термалаян Н.В., Хозин А.А. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных болей. 1 неврологическое отделение МЛПУЗ «Городская больница №4». Р-н/Д. / Orlova S.P., Liubarskii E.A., Termalaian N.V., Khozin A.A. Otchet o primeneni preparata Terafleks v lechenii vertebrogennykh bolei. 1 nevrologicheskoe otdelenie MLPUZ "Gorodskaya bol'nitsa №4". R-n/D. [in Russian]
56. Fairbank J, Mbaot JC, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66: 271–4.
57. Fransen M, Agaltis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954
58. Martin-Pelletier J, Roubille C, Abram F 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Чичасова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери

А.А.Мурадянц[✉], Н.А.Шостак, А.А.Кондрашов, В.Т.Тимофеев

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

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации больных и высокому уровню преждевременной смертности. Больные РА наряду с остеопорозом и остеопенией имеют значимое снижение мышечной массы в виде саркопии и/или кахексии. Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития остеопороза и саркопии при РА, факторы риска, а также основные подходы к лечению и профилактике костно-мышечных потерь у больных РА.

Ключевые слова: остеопороз, саркопения, ревматоидный артрит, препараты кальция и витамин D.

[✉]elitarsoft@list.ru

Для цитирования: Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 134–140.

Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: the ways to prevent musculoskeletal loss

A.A.Muradyants[✉], N.A.Shostak, A.A.Kondrashov, V.T.Timofeev

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

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and serious chronic immunoinflammatory diseases, leading to early disability of patients and the high levels of premature mortality. Patients with RA along with osteoporosis and osteopenia have shown significant reductions in muscle mass of sarcopenia and/or cachexia. Musculoskeletal loss in RA causes a high risk of falls and fractures, which significantly worsens the prognosis. In the article the basic pathogenetic mechanisms of the development of osteoporosis and sarcopenia in RA risk factors, as well as the main approaches to treatment and prevention of bone and muscle loss in RA patients are covered.

Key words: osteoporosis, sarcopenia, rheumatoid arthritis, calcium supplements and vitamin D.

[✉]elitarsoft@list.ru

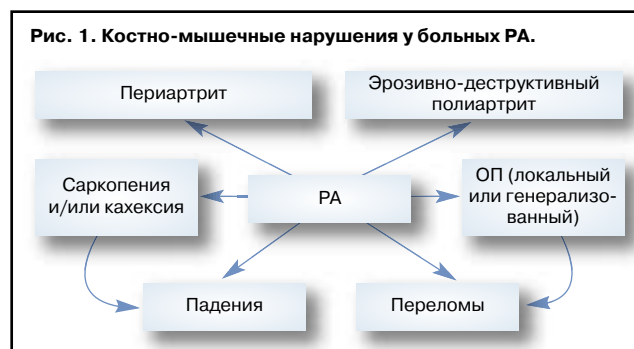
For citation: Muradyants A.A., Shostak N.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoporosis and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: the ways to prevent musculoskeletal loss. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 134–140.

Ревматоидный артрит (РА) – системное хроническое иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, приводящее к ранней инвалидизации больных, высокому риску кардиоваскулярных событий и остеопоротических переломов. В России число больных, страдающих РА, достигает 1 млн человек, а пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст [1]. Смертность больных РА в 2–5 раз выше и развивается примерно на 10 лет раньше, чем в популяции [2]. Высокий уровень преждевременной смертности среди больных РА ставит данную проблему в число приоритетных.

Костно-мышечные нарушения при РА характеризуются поражением периферических суставов, периартикулярных тканей, развитием локального и системного остеопороза (ОП), а также снижением мышечной массы и силы, которые в настоящее время рассматриваются в рамках синдрома саркопии и кахексии, ассоциированной с хроническими заболеваниями (рис. 1). Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз у данных больных.

Развитие ОП у больных РА ассоциировано с хроническим иммунным воспалением, приводящим к локальному и системному снижению минеральной плотности кости (МПК), нарушению ее микроархитектоники и высокому риску переломов. ОП у больных РА встречается в 2–3 раза чаще, а частота переломов в 1,5–2,5 раза выше, чем в общей популяции [3]. Развитие периартикулярного (локального) ОП наблюдается уже в первые месяцы заболевания и является одним из ранних доэрозивных рентгенологических признаков РА. Системный ОП, по мнению ряда авторов, также быстрее прогрессирует в первые годы болезни и отражает тяжесть течения РА [4].

Установлено, что развитие ОП и суставной деструкции имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокинзависимая активация процессов остеокластогенеза [5]. Ключевыми цитокинами при этом являются фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6, а также система трансмембранных рецепторов-активаторов ядерного фактора и их лигандов (RANKL/RANK/OPG). Предполагается, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, гиперэкспрессией RANKL в различных клетках и снижению продукции OPG. Данные нарушения запускают каскад реакций, приводящих к активации созревания и дифференцировки остеокластов, что стимулирует костную резорбцию и приводит к развитию ОП и костных эрозий [6]. В настоящее время данные медиаторы являются основными или потенциальными мишенями патогенетической терапии как РА, так и ОП. Патогенетическую взаимосвязь между развитием ОП и эрозивным процессом в суставах при РА также подтверждают



данные клинических исследований, которые обнаружили сильные корреляционные взаимосвязи между уровнем снижения МПК и деструктивных изменений в суставах, наиболее выраженные в 1-й год заболевания [7, 8]. Препаратами прогрессирования суставной деструкции служит повышение содержания в сыворотке крови и в моче биохимических маркеров костной резорбции – пиридинолина, дезоксипиридинолина, N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа [9].

Развитие ОП при РА определяется множеством общих и специфических, ассоциированных с заболеванием и его лечением, факторов риска. Среди общих факторов наибольшим весом обладают пожилой возраст, менопаузальный статус, низкая масса тела, а также низкая физическая активность, которая у больных РА коррелирует с тяжестью функциональных нарушений суставов. Из специфических факторов наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений по Опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ), длительность болезни и суммарная доза глюкокортикоидов (ГК) [10]. В настоящее время МПК рассматривают как маркер активности и тяжести заболевания. Установлено, что показатели МПК имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, индексом активности болезни DAS28 (Disease Activity Score), рентгенологической стадией [11].

Несомненную роль в генезе ОП играет снижение физической активности больных РА. По данным ряда исследований, снижение функциональной способности, как и низкая масса тела больных РА, ассоциируются со снижением МПК и являются прогностически неблагоприятными факторами [12].

Данные о влиянии длительности заболевания РА на МПК противоречивы. Отмечено, что МПК отрицательно коррелирует с длительностью заболевания РА, а наибольшая скорость снижения костной массы развивается в первые годы болезни [13]. Некоторыми исследователями указывается на преимущественно локальный характер развития ОП у больных на ранней стадии РА, тогда как генерализованное снижение плотности кости отмечается лишь на поздних стадиях болезни [14].

По нашим данным [15], при исследовании МПК в разных участках скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в целом у 70% больных, не получавших ГК, уже на ранней стадии РА (в среднем $5,7 \pm 1,1$ мес) было выявлено снижение костной плотности, соответствующее остеопении и/или ОП. При этом выраженность снижения МПК в разных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом больных РА. Однако, несмотря на большую частоту и выраженность ОП у больных в возрасте старше 50 лет, в группе моложе 50 лет патологическое снижение МПК, в большей мере соответствующее остеопении, было выявлено у 57,9% больных РА. Полученные данные подтверждают мнение исследователей о системном снижении МПК уже на ранней стадии болезни.

Особый интерес представляет изучение влияния на ремоделирование костной ткани противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Значение ГК в развитии ОП общеизвестно. ОП развивается у 30–50% пациентов, получающих ГК [16]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что терапия низкими дозами ГК (менее 10 мг/сут) на ранней стадии РА предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а также приводит к повышению МПК в кистях и шейке бедра [17, 18]. Антиостеопоротический эффект ГК объясняется снижением продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, уровня СРБ, количества припухших суставов) и увеличением подвижности суставов [18].

Рис. 2. Диагностические критерии кахексии [21].

Основные критерии

- Снижение массы тела $>5\%$ в течение 12 мес
- ИМТ <20 кг/м²

Дополнительно не менее 3 из 5 критериев:

1. Снижение мышечной силы
2. Снижение индекса тощей массы
3. Утомляемость
4. Анорексия
5. Изменения лабораторных показателей:
 - Повышение воспалительных маркеров (СРБ $>5,0$ мг/л, ИЛ $>4,0$ пг/мл)
 - Анемия (гемоглобин <12 г/дл)
 - Снижение альбумина ($<3,2$ г/дл)

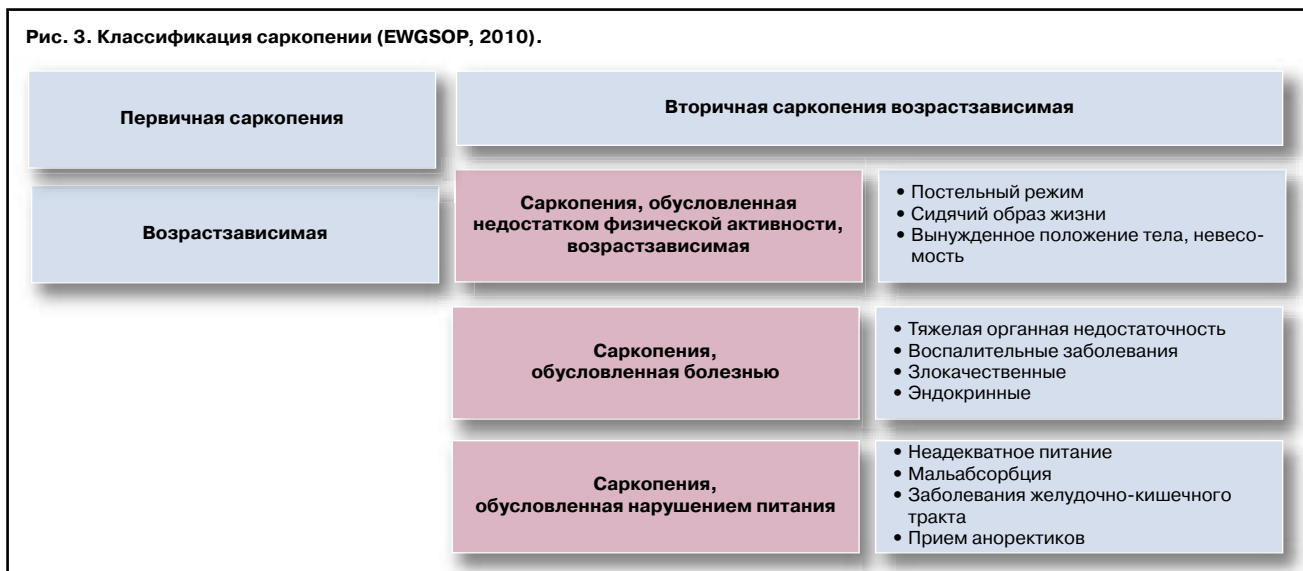
В соответствии с Европейскими рекомендациями (2008 г.) РА отнесен к независимым факторам риска переломов и выделен отдельным заболеванием в алгоритм FRAX (Fracture Risk Absolute) [19]. Развитие переломов является индикатором более тяжелого течения заболевания и сопряжено с инвалидизацией и высокой смертностью больных РА. Важное влияние на развитие переломов оказывает характерный для больных РА повышенный риск падений. К факторам риска падений у больных РА относятся [20]:

- функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, особенно нижних конечностей, с нарушением походки и равновесия при ходьбе;
- использование вспомогательных устройств для передвижения;
- снижение физической активности больных;
- снижение мышечной массы и силы;
- нарушение сна вследствие хронического болевого синдрома.

Особый вклад в повышенный риск падений вносит снижение мышечной массы и силы у больных РА. Мышечные потери при РА рассматриваются в рамках таких патологических состояний, как кахексия и саркопения. Кахексия, ассоциированная с РА, впервые была описана в 1873 г. James Paget и представляет собой комплекс метаболических нарушений, ассоциированный с хроническими заболеваниями, который характеризуется снижением мышечной массы при сохраненной или повышенной жировой массе [21]. Обязательным критерием кахексии является снижение массы тела или индекса массы тела (ИМТ) в сочетании с 3 из 5 дополнительных критериев, таких как снижение мышечной массы и силы, повышенная утомляемость, снижение аппетита, изменение лабораторных показателей (рис. 2). Таким образом, снижение мышечной массы является одним из дополнительных компонентов кахексии.

Термин «саркопения» впервые был предложен в 1989 г. И.Розенбергом исключительно для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры. Согласно Европейскому консенсусу, саркопения – это состояние, проявляющееся прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и выносливости, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [22]. Саркопения наблюдается у 13–24% людей в возрасте 65–70 лет и более чем в 50% случаев – в 80 лет и более [23]. В соответствии с классификацией Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) термин «саркопения» перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от причины развития выделяют первичную (возрастзависимую) и вторичную саркопению [22]. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания, хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными (рис. 3). Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема мышечных фибрилл с преимущественным сниже-

Рис. 3. Классификация саркопении (EWGSOP, 2010).



нием количества быстрых мышечных волокон 2-го типа, снижением контрактильных способностей мышц, инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев – низкая мышечная сила или нарушения мышечной функции [22].

Снижение мышечной массы и силы наблюдается у 30–70% больных РА [24]. Снижение тощей массы нередко сопровождается повышением жировой массы с развитием саркопенического ожирения и ассоциируется с нормальным ИМТ, развитием деформаций суставов, высоким уровнем СРБ, серопозитивностью по ревматоидному фактору, отсутствием терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и высоким уровнем инвалидизации больных РА [25]. Нарушение композиционного состава тела отмечается уже на ранней стадии РА [26].

Сочетание саркопении и ОП, в литературе именуемое как опасный дуэт, является наиболее неблагоприятным, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [27]. Нередко используется термин саркоостеопороза или остеосаркопении для описания сочетания двух этих патологических состояний [28, 29]. В ряде исследований показано, что значения мышечной массы конечностей достоверно ниже у женщин с ОП,

чем в группе с нормальной МПК. Выявлена положительная связь между снижением мышечной массы и МПК у женщин в постменопаузе. Саркопения выявляется у 50% женщин с ОП, у 25% женщин с остеопенией [30], а также 45% женщин с переломом бедра имеют как саркопению, так и ОП [31].

Саркопения и ОП – возрастзависимые, мультифакторные заболевания, которые имеют много клиничко-патогенетических параллелей, что позволяет думать о их возможной взаимосвязи. Многие считают саркопению мышечным аналогом ОП в связи с наличием перекрестных факторов риска, общих патофизиологических механизмов развития, подходов в диагностике и неблагоприятных исходов. В развитии обоих состояний ключевую роль играют провоспалительные цитокины, которые способны индуцировать не только костную резорбцию, но и мышечную атрофию. К мышечно-активным цитокинам или миоцитокинам относят ФНО- α (также его именуют «кахексин»), ИЛ-1 β , ИЛ-6, интерферон γ , трансформирующий ростовой фактор β , которые запускают катаболические процессы с развитием дисбаланса между синтезом и распадом белков скелетной мускулатуры, что приводит к ее атрофии [22]. К значимым факторам риска относятся функциональная недостаточность суставов, низкая физическая активность, снижение уровня циркулирующих ана-

Рис. 4. Основные подходы к коррекции костно-мышечных потерь у больных РА.



Влияние БПВП на МПК и частоту переломов у больных РА	
Лекарственные препараты	Оказываемый эффект на МПК
Синтетические БПВП Метотрексат	Не оказывает негативного влияния на МПК (коррелирует с активностью заболевания) [37, 38]
Лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин	Нет данных
Генно-инженерные биологические препараты Ингибиторы ФНО- α	МПК неизменна или увеличивается у пациентов, ответивших на терапию; терапия ингибиторами ФНО- α не превосходит другие стратегии лечения [41] Костные маркеры: улучшение [42] Переломы: сравнимая частота невертеброгенных переломов при других эффективных методах лечения [43]
Тоцилизумаб	МПК: протективный эффект [44] Костные маркеры: уменьшение костной резорбции [45]
Ритуксимаб	Костные маркеры: улучшение [46] МПК: протективный эффект [46]

болических гормонов, таких как гормоны роста, андрогены, эстрогены и дефицит витамина D. Катаболическими эффектами обладают и ГК, которые приводят к ГК-индуцированной миопатии и ОП.

Существенное влияние на костный метаболизм и обеспечение нейромышечных функций оказывает дефицит витамина D, уровень которого значимо ниже у больных РА по сравнению с контрольной группой [32]. Установлено, что при дефиците 25(ОН) витамина D (менее 25 нмоль/л) риск развития саркопении увеличивается в 2 раза [33]. Вместе с тем назначение витамина D лицам пожилого возраста предупреждает развитие саркопении, функциональных нарушений и снижает риск падений. Витамин D участвует в костном и кальциевом метаболизме, но также имеет внескелетные эффекты. В ряде работ показано, что витамин D обладает иммуномодулирующим действием, способствует поддержанию иммунологической толерантности и его недостаток увеличивает риск развития таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, РА [32, 34]. Дефицит витамина D ассоциируется с более тяжелым течением РА и выраженными скелетно-мышечными болями, что указывает на важность его назначения больным не только с целью профилактики ОП, но и для дополнительного влияния на ревматоидный процесс [32].

Основные подходы, направленные на предотвращение костно-мышечных потерь у больных РА, включают профилактические мероприятия и терапию уже развившегося ОП и саркопении. Программа ведения больных подразумевает контроль активности и лечение РА в соответствии с принципами «*treat-to-target*», коррекцию модифицируемых факторов риска саркоостеопенического синдрома, предупреждение падений и переломов, антиостеопоротическую терапию, диету и физические упражнения (рис. 4).

Контроль активности РА

За последние годы терапевтические подходы к ведению пациентов с РА претерпели существенные изменения: терапия «*treat-to-target*» – раннее начало активной терапии БПВП и активное подавление воспалительного процесса с достижением в кратчайшие сроки ремиссии или низкой активности заболевания – является основной целью терапии и достоверно ассоциируется с замедлением деструкции суставов, скорости потери хрящевой и костной ткани [35]. По данным многочисленных исследований, активность воспалительного процесса при РА индуцирует потерю костной массы и развитие системного ОП. К сожалению, в настоящее время далеко не у всех пациентов с РА возможно достижение ремиссии даже при использовании комбинированной терапии, в том числе и генно-инженерными биологическими препаратами. В этом случае для снижения скорости костных потерь приходится использовать активные остеотропные препараты, например

бисфосфонаты или ингибиторы RANKL (деносумаб), способные подавить чрезмерную резорбцию костной ткани у не отвечающих на патогенетическую терапию РА пациентов [36].

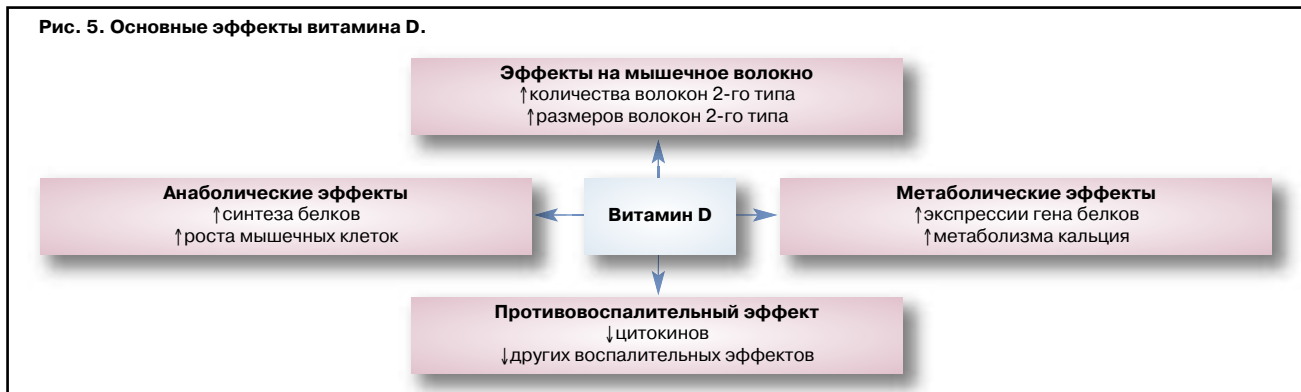
Влияние БПВП на МПК представляет особый интерес, вместе с тем мало изучено и имеет противоречивые оценки (см. таблицу). Метотрексат остается «золотым стандартом» в лечении РА в связи с благоприятным соотношением эффективности/токсичность. Изучению влияния метотрексата на МПК посвящено небольшое количество исследований, в которых не был подтвержден его положительный эффект. В лабораторных исследованиях показано, что метотрексат уменьшает экспрессию RANKL в синовиальной культуре фибробластов, ингибируя тем самым остеокластогенез. В небольшом клиническом исследовании, включающем 117 пациентов с РА, длительное назначение метотрексата не оказывало негативного влияния на показатели костного метаболизма [37]. Назначение метотрексата ассоциировалось с более низкой МПК шейки бедренной кости после 1 года лечения, однако при проведении многофакторного анализа было установлено, что данное снижение МПК связано с тяжестью заболевания и его активностью, а не с прямым негативным влиянием метотрексата на костную ткань. Кроме того, в большом когортном поперечном исследовании, включавшем 731 пациента с РА, показано, что низкие дозы метотрексата не были предикторами развития ОП в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости [38].

Другими синтетическими БПВП, используемыми для лечения РА, являются лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин; комбинации синтетических БПВП показали свою эффективность в отношении активности заболевания [39]. К сожалению, ни один из этих агентов не был изучен в отношении влияния на МПК. Тем не менее лефлуномид показал благоприятный эффект на параметры костной резорбции в лабораторных исследованиях [40].

Кальций и витамин D

Адекватное потребление кальция и витамина D является базисным средством профилактики и лечения ОП и саркопении для всех групп больных РА. Особого внимания заслуживают пациенты с РА, длительно получающие ГК (более 3 мес), ввиду быстрого развития у них нарушений кальциевого обмена со снижением абсорбции кальция в кишечнике и вторичным повышением паратиреоидного гормона в сыворотке крови [47]. Витамин D признается в качестве ключевого регулятора костных и мышечных метаболических процессов (рис. 5), вместе с тем его неконтролируемое назначение не является безопасным и должно быть строго обоснованным [48]. Назначение препаратов кальция и витамина D связано с достоверным уменьшением частоты переломов проксимального отдела бедра и переломов других локализаций у женщин в постмено-

Рис. 5. Основные эффекты витамина D.



паузе и у мужчин [49]. Оптимальным и безопасным считается содержание сывороточного витамина D в пределах 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл). Если данный уровень витамина D не удастся достичь пребыванием на солнце и диетой, то целесообразно назначение витамина D в виде лекарственных препаратов в дозе 400–800 МЕ/сут [50]. Всем больным РА со значениями МПК в пределах остеопении и ОП показано назначение препаратов кальция в дозе 1000–1500 мг/сут, что соответствует 4 единицам молочной пищи (например, стакан молока, бутерброд с сыром и стакан йогурта). Назначение кальция в более высоких дозах не рекомендуется в связи с увеличением частоты случаев сердечнососудистых осложнений [51, 52]. Прием препаратов кальция в виде монотерапии (без приема витамина D) не оказывает положительного эффекта на показатели МПК.

Одним из препаратов, представляющих собой комбинацию витамина D₃ (колекальциферол) и кальция, является Кальцецин Адванс (Calcemin Advance). Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначается по 1 таблетке 2 раза в сутки. Наряду с витамином D₃ в дозе 200 МЕ и кальцием в виде кальция цитрата и кальция карбоната в состав данного препарата входят цинк, медь, магний, марганец, бор, имеющие дополнительные положительные эффекты на костную ткань и суставной хрящ. Контролируемых исследований, изучавших влияние дополнительного приема препаратов магния на костную ткань, было проведено мало, а полученные в них результаты недостаточно убедительны. Однако было показано, что дополнительное назначение магния наиболее эффективно у тех пациентов, у которых имелось изначально низкое значение сывороточного содержания данного микроэлемента, а именно пожилым пациентам с синдромом немощности и пациентам с наличием хронических заболеваний [53]. Медь, цинк и марганец входят в состав ряда ферментов, участвующих в процессах обмена. Установлена положительная корреляция между показателями МПК проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника с уровнем меди и цинка в сыворотке крови [54, 55]. Бор оказывает влияние на метаболизм витамина D в организме и снижает избыточную активность паратиреоидного гормона, тем самым приводя к положительному эффекту на костную ткань [56].

Представленные минералы еще называют остеотропными в связи с их способностью влиять на синтез коллагена, из которого на 90% состоит костный матрикс. Особое значение остеотропные минералы приобретают при репарации кости после перелома. В одной из экспериментальных работ было показано, что сочетанный прием кальция с остеотропными минералами и витамином D (Кальцецин Адванс) способствует улучшению и ускорению темпов сращения берцовой кости после перелома в 1,6 раза, повышает прочность и эластичность костной ткани [57]. Поэтому для профилактики и лечения ОП очень важно дополнительное включение препаратов, содержа-

щих помимо кальция и витамина D различные микроэлементы (медь, цинк, марганец и др.).

Физическая активность

К дополнительным мерам профилактики костно-мышечных потерь относятся рекомендации по оптимальному уровню физической активности для улучшения прочности костей, поддержания мышечной силы и баланса [58]. Регулярные силовые анаэробные физические нагрузки с прогрессивным сопротивлением в сочетании с аэробными тренировками приводят к замедлению потери МПК в проксимальном отделе бедренной кости [59], увеличению мышечной массы и силы, а также положительно влияют на функциональный статус больных РА [60]. Для пациентов с РА предпочтение следует отдавать таким занятиям, как плавание, езда на велосипеде, тай-чи и др. В исследовании A.Lemtey и соавт. было показано, что выполнение регулярных физических тренировок больными РА в течение 24 нед приводило к достоверному увеличению тощей массы тела на 1,2 кг и снижению жировой массы туловища на 2,5 кг [61]. Эффективность физических нагрузок превышает результаты других видов лечения саркопении, применяющихся без сочетания с физической нагрузкой [33]. Однако необходимо помнить, что высокая интенсивность силовых тренировок возможна и безопасна только у больных с хорошо контролируемым течением РА [62].

Рекомендации по диете

Особого внимания заслуживают и диетические рекомендации пациентам, направленные на поддержание анаболических процессов, применение пищи с высоким содержанием белков и аминокислот. В ежедневный рацион необходимо включать 25–30 г белка за 1 прием пищи или 0,8 г белка/кг массы тела в день [63]. Антисаркопеническая диета включает употребление в день 1 стакана молока (около 300 мг кальция), 500 г фруктов и овощей, а также продуктов, обогащенных омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами.

Антиостеопоротическая терапия

Бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА [64]. У пациентов с ранним артритом бисфосфонаты в комбинации с метотрексатом эффективно предотвращают развитие костной деструкции [65]. Прием бисфосфонатов ассоциирован с 27% снижением риска смерти у пожилых больных по сравнению с пациентами, не получавшими данной терапии [66].

Заключение

ОП и саркопения – возрастассоциированные многофакторные перекрестные патологические состояния, характеризующиеся снижением костной и мышечной массы с увеличением риска падений и переломов. Особую актуальность данные нарушения приобретают у больных РА,

так как значительно ухудшают течение и прогноз болезни. Своевременная диагностика, проведение профилактики и лечения ОП и саркопении с воздействием на модифицируемые факторы риска, активность ревматоидного воспаления, назначение антиостеопоротической терапии, регулярные физические упражнения с сопротивлением, соблюдение диетических рекомендаций позволят предотвратить костно-мышечные потери у больных РА. Важными компонентами комплексного лечения больных РА является назначение кальция и витамина D. Кальцецин и Кальцецин Адванс – препараты выбора в лечении костно-мышечных нарушений.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 90–230. / Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L.Nasonova. M.:GEOTAR-Media, 2010; s. 90–230. [in Russian]
2. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 101–9.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. / Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. Problema osteoporozu v revmatologii. M.: Stin, 1997. [in Russian]
4. Gough AK, Lilley J, Eyre S et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344 (8914): 23–7.
5. Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res* 2005; 7 (Suppl. 1): S12.
6. Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RM. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38 (2): 161–70.
7. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Wåltbrand E et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (7): 617–23.
8. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: the osteoporosis in rheumatoid arthritis (OPIRA) cohort study. *Arthr Rheum* 2009; 60: 1624–31.
9. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. *Med Inflamm* 2014, Article ID 484280. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>
10. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Науч.-практ. ревматология. 2014; 52 (4): 393–7. / Taskina E.A., Alekseeva L.I., Dydykina I.S. i dr. Faktory riska razvitiia osteoporozu u bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2014; 52 (4): 393–7. [in Russian]
11. Лукасян Д.А., Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматология. 2005; 1: 18–21. / Gukasian D.A., Balabanova R.M., Smirnov A.V., Nasonov E.L. Izuchenie vzaimosvazi mezhdu mineral'noi plotnost'iu kostnoi tkani i kliniko-laboratornymi pokazateliami aktivnosti revmatoidnogo artrita. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2005; 1: 18–21. [in Russian]
12. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2582–9.
13. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 330–6.
14. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (4): 309–22.
15. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите. Вестн. РГМУ. 2005; 8 (47): 70–4. / Muradiants A.A., Shostak N.A. Vtorichnyi osteoporoz: osobennosti techeniya i terapii pri revmatoidnom artrite. Vestn. RGMU. 2005; 8 (47): 70–4. [in Russian]
16. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Науч.-практ. ревматология. 2005; 1: 4–7. / Benevolenskaya L.I. Problema osteoporozu v sovremennoi meditsine. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2005; 1: 4–7. [in Russian]
17. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165 (11): 1293–7.
18. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005; 24 (2): 129–33.
19. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
20. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104–12.
21. Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27 (6): 793–9.
22. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412–23.
23. Baumgartner RN, Koehler KM, Romero LJ et al. Epidemiology of sarcopenia in elderly people in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 744–63.
24. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58 (11): 1012–7.
25. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3173–82.
26. Marcora SM, Chester KR, Mittal G et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1463–72.
27. Crepaldi G, Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (10): 66–8.
28. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom* 2009; 12: 413–6.
29. Drey M, Sieber CC, Bertsch T et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res* 2015 Nov 12. [Epub ahead of print]
30. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006; 17: 61–7.
31. Di Monaco M, Vallerio F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 71–4.
32. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3 (6): 181–7.
33. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 217–28.
34. Jankosky C, Deussing E, Gibson R, Haverkos H. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res* 2012; 163: 424–30.
35. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 3–15.
36. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporosis Int* 2013; 24 (10): 2541–53.
37. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatol (Oxford)* 2002; 41 (7): 741–9.
38. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004; 31 (7): 1305–9.
39. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 307–18.
40. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y et al. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab* 2004; 22 (4): 318–28.
41. Sakthiwarthy R, Das S. The effects of TNF a antagonist therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Curr Drug Targ* 2013; 14 (13): 1552–7.
42. Chopin F, Garner P, le Henaff A et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (3): 353–7.
43. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: A population based cohort study. *J Bone Min Res* 2012; 27 (4): 789–96.
44. Kume K, Amano K, Yamada S et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2014; 53 (5): 900–3.
45. Garner P, Thompson E, Woodworth T et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind,

- placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (1): 33–43.
46. Wheeler G, Hogan VE, Teng YK et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int* 2011; 22 (12): 3067–72.
 47. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC et al. Intestinal absorption in exogenous hypercortisolism: role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977; 60: 253–9.
 48. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383 (9912): 146–55.
 49. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4.
 50. Gallagher JC, Sai A, Templin T et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156 (6): 425–37.
 51. Van Hemelrijck M, Michaëlsson K, Linseisen J et al. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS One* 2013; 8 (4): e61037.
 52. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatol* 2014; 53 (12): 2143–54.
 53. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporosis Int* 2013; 24 (3): 771–86.
 54. Okayay E, Ertugrul C, Acar B et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013; 76 (4): 320–5.
 55. Zheng J, Mao X, Ling J et al. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2014; 160 (1): 15–23.
 56. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM et al. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB* 1987; J1: 394–7.
 57. Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А. и др. Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента. *Лечащий врач*. 2014; 12. / Demidov V.I., Zhidomarov N.Iu., Gromova O.A. i dr. Rol' kal'tsiia, vitamina D₃ i osteotropnykh mineralov v profilaktike i kompleksnom lechenii pereloma bertsovoi kosti: rezul'taty randomizirovannogo placebo-kontroliruemogo eksperimenta. *Lechashchii vrach*. 2014; 12. [in Russian]
 58. Evstigneyeva L, Kozhemyakina E, Lesnyak O et al. Effect of Exercise for Patient with Osteoporotic Vertebral Fractures. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3): A137–A1372.
 59. De Jong Z, Munneke M, Lems WF et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long term high intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1066–76.
 60. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM et al. Are the benefits of a high intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3 year followup study. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (1): 71–5.
 61. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K et al. Effects of high intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2009; 61 (12): 1726–34.
 62. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (3): 415–26.
 63. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ et al. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 259–70.
 64. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheum* 2005; 19 (6): 1065–79.
 65. Suzuki Y. Secondary osteoporosis. Bisphosphonates as a possible strategy for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium* 2007; 17 (12): 1909–13.
 66. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteopor Int* 2011; 22 (9): 2551–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мурадянц Анида Арсентьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elitarsoft@list.ru

Шостака Надежда Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: shostakka@yandex.ru

Кондрашов Артем Александрович – ассистент каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: kaartem@gmail.com

Тимофеев Виталий Тимофеевич – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. «Ревматические заболевания» каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: vti3@yandex.ru

Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение?

A.E. Karateev✉

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

Быстрое и максимально полное обезболивание является наиболее важной задачей при лечении пациентов с неспецифической болью в спине, остеоартрозом и ревматической патологией околоуставных мягких тканей. Современная концепция анальгетической терапии предполагает комплексный подход с использованием препаратов и методов лечения, влияющих на разные звенья патогенеза боли. Средством 1-й линии здесь выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако НПВП могут вызывать опасные осложнения, поэтому их использование существенно ограничено при серьезной коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта и противопоказано при высоком кардиоваскулярном риске – например, у больных с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда и инсультом. В настоящем обзоре рассматриваются анальгетики, которые могут стать более безопасной альтернативой НПВП в данной ситуации. Таким препаратом может считаться флупиртин, обезболивающий препарат с оригинальным механизмом действия, доказавший свою эффективность и безопасность в сравнении с НПВП и опиоидами в серии хорошо организованных клинических исследований.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, анальгетическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, осложнения, желудочно-кишечный тракт, кардиоваскулярный риск, парацетамол, трамадол, флупиртин.

✉ aekarateev@rambler.ru

Для цитирования: Каратеев А.Е. Что может стать альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение? Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 141–149.

What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding?

A.E. Karateev✉

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Fast and most complete pain relief is the most important problem in the treatment of patients with non-specific back pain, osteoarthritis and rheumatic pathology of periarticular soft tissues. The modern concept of analgesic therapy involves an integrated approach to the use of drugs and treatments that affect the various links in the pathogenesis of pain. It means, that the first here are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, NSAIDs can cause dangerous complications, so their use is severely restricted with serious comorbid diseases of the gastrointestinal tract and is contraindicated at high cardiovascular risk - for example, in patients with symptomatic ischemic heart disease, myocardial infarction and stroke. This review discusses analgesics that may be a safer alternative to NSAIDs in this situation. Such preparation may be considered as flupirtine, an analgesic drug with an original mechanism of action, has proven its effectiveness and safety compared with NSAIDs and opioids in a series of well-designed clinical trials.

Key words: musculoskeletal pain, analgesic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, complications, gastrointestinal tract, cardiovascular risk, paracetamol, tramadol, flupirtine.

✉ aekarateev@rambler.ru

For citation: Karateev A.E. What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding? Consilium Medicum. 2016; 16 (2): 141–149.

Среди потока больных, ежедневно обращающихся за помощью к врачам общей практики, значительную долю составляют лица с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартроз (ОА) и ревматическая патология околоуставных мягких тканей (РПОМТ). Первая и главная жалоба, которую предъявляют эти пациенты, – скелетно-мышечная боль (СМБ); именно она вызывает наибольшие страдания, приводит к потере трудоспособности и серьезным социальным проблемам. Очевидно, что в данной ситуации быстрое и максимально полное устранение боли становится первоочередной задачей, стоящей перед лечащим врачом [1–3].

Развитие боли представляется сложным, многофакторным процессом. Поэтому современная концепция анальгетической терапии предусматривает комплексный подход с целенаправленным воздействием на разные элементы ее патогенеза [1, 4, 5]. Для этого существует широкий спектр лекарственных средств и методов лечения, знание которых совершенно необходимо любому практикующему врачу.

Наиболее популярным классом анальгетиков, которые используются в нашей стране для контроля СМБ, являются, конечно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В России ежегодно продается более 100 млн

упаковок этих лекарств. Применение НПВП как средства 1-й линии совершенно оправданно, исходя из большой роли воспаления в развитии болевых ощущений. Субклиническая воспалительная реакция, сопровождающая локальное повреждение мягких тканей при НБС, ОА и РПОМТ, проявляется гиперпродукцией простагландинов, фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, 6. Эти субстанции выступают в роли медиаторов боли и воспаления, вызывая периферическую и, что немаловажно, центральную сенситизацию. НПВП, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ)-2, подавляют локальный синтез простагландинов и тем самым оказывают значимое противовоспалительное действие, купируя острую и снижая вероятность развития хронической боли [6, 7].

НПВП доказали свою эффективность при НБС, ОА и РПОМТ; их применение входит в международные стандарты лечения этих заболеваний [8–10]. Однако НПВП имеют серьезный недостаток, существенно ограничивающий их успешное применение. Это риск развития опасных нежелательных реакций (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [6].

Данные эпидемиологов показывают, что прием НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорация возникают примерно

у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и становятся причиной их гибели в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ занимают важное место среди причин летальных исходов у больных с заболеваниями суставов и позвоночника [6, 11]. По данным датских ученых, погибает каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной – с перфорацией ЖКТ [12, 13].

В развитых странах мира прием НПВП стал важнейшей причиной развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. В качестве примера можно привести данные недавнего исследования Prometeo, в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности ЖКТ-кровотечений (не связанных с варикозом), развившихся у 1413 больных. Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП было отмечено более чем у 1/2 (52,4%) больных. ЖКТ-кровотечение потребовало гемотрансфузии у 43,9%, вызвало геморрагический шок у 9,3%, привело к хирургическому вмешательству у 14,3% и стало причиной смерти 4% больных [14].

Конечно, опасность серьезных ЖКТ-осложнений существенно отличается при использовании разных НПВП: она намного ниже при использовании высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов) в сравнении с «традиционными» препаратами [6]. Тем не менее даже коксибы не могут считаться полностью безопасными при наличии таких факторов риска, как язвенный анамнез, или на фоне сопутствующего приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Это четко показывают данные 6-месячного исследования CLASS, в котором целекоксиб в дозе 800 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут и ибупрофеном 2400 мг/сут у 8059 пациентов. У пациентов, получавших целекоксиб без низких доз АСК, частота серьезных ЖКТ-осложнений составила 0,44% (вместе с симптоматическими язвами – 1,4%). В то же время на фоне приема низких доз АСК частота этих осложнений достигла 2,01 и 4,7% соответственно, т.е. оказалась более чем в 3 раза выше. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,27 и 2,91% для не получавших низкие дозы АСК и 2,12 и 6,0% – для получавших [15].

Весьма показательны данные исследования F.Chan и соавт., участниками которого стал 441 пациент. У больных в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема НПВП. После успешного заживления язв и, если было необходимо, эрадикации *Helicobacter pylori*, все больные в течение 12 мес получали целекоксиб 400 мг/сут – без профилактики или в комбинации с эзомепразолом 20 мг. За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших целекоксиб с эзомепразолом [16].

Эторикоксиб – в сравнении с «традиционными» НПВП существенно реже вызывает диспепсию и язвы верхних отделов ЖКТ. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL, в ходе которого 34 700 больных в течение не менее 1,5 года получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. На фоне приема эторикоксиба частота ЖКТ-кровотечений составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациенто-лет [17].

Проблема ЖКТ-осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, очень серьезна и все еще далека от своего решения. Тем не менее существенно большее беспокойство вызывает негативное действие этих препаратов на состояние ССС, которое реализуется в виде повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф [6, 7, 11].

Этот факт демонстрирует работа S.Trelle и соавт., представляющая результаты метаанализа 31 рандомизирован-

ного контролируемого исследования – РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучалась кардиоваскулярная безопасность целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба; контролем служили разные неселективные НПВП, а также плацебо. В соответствии с полученными данными ни один из НПВП нельзя считать полностью безопасным. Так, риск инфаркта миокарда был отчетливо повышен на фоне приема целекоксиба и ибупрофена – отношение шансов (ОШ) составило 1,35 и 1,61. В то же время целекоксиб практически не повышал риск ишемического инсульта – 1,12, в отличие от эторикоксиба (2,67), напроксена (1,76), диклофенака (2,86) и ибупрофена (3,36). Самое неприятное, что при использовании НПВП отчетливо возрастал риск гибели от кардиоваскулярных причин: ОШ для целекоксиба составило 2,07, ибупрофена – 2,39, диклофенака – 3,98 и эторикоксиба – 4,07 [18].

Особенно опасным представляется использование НПВП у пациентов, которые имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск, – прежде всего у лиц, перенесших инфаркт миокарда или инсульт. Подтверждением этого стало масштабное популяционное исследование датских ученых G.Gislason и соавт., которые изучали зависимость между приемом НПВП и риском гибели больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследуемую группу составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого инфаркта миокарда в период с 1995 по 2002 г. В дальнейшем 9773 перенесли кардиоваскулярную катастрофу повторно, а 16 573 умерли. По данным анализа, прием любых НПВП ассоциировался с повышением риска гибели пациентов. Так, для целекоксиба отношение риска (ОР) составило 2,57, для диклофенака – 2,40, а для ибупрофена – 1,50 [19].

Настороженность в отношении НПВП у пациентов с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений нашла свое отражение в последних российских рекомендациях по применению этих препаратов. Отечественные эксперты не рекомендуют назначать системные НПВП у больных, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющих клинически выраженную ишемическую болезнь сердца [6].

Становится очевидным, что применение НПВП может быть весьма рискованным у существенной части пациентов, испытывающих выраженную СМБ и нуждающихся в активной анальгетической терапии. Данная проблема изучалась в популяционном исследовании КОРОНА-2, представляющем опрос 21 185 больных, имеющих показания для назначения НПВП (выраженная боль) или уже принимавших эти препараты. Оказалось, что у 29,0% опрошенных отмечался высокий риск ЖКТ-осложнений, у 23,0% – кардиоваскулярных осложнений, а 10,8% имели комбинацию этих рисков. Причем 1,8% имели в анамнезе ЖКТ-кровотечение, 17,8% – ишемическую болезнь сердца, а 7,0% перенесли инфаркт миокарда или ишемический инсульт [20].

Однако ограничение на использование НПВП не означает отказ от обезболивающей терапии. И здесь приходится вернуться к вопросу, представленному в названии настоящей статьи: какие анальгетики можно назначить пациентам с серьезными коморбидными заболеваниями, если имеются очевидные противопоказания для применения НПВП?

Альтернативой системному применению НПВП может быть использование этих препаратов в виде локальных форм для кожного нанесения (мази, гели, спреи) или применение анальгетиков с другим механизмом фармакологического действия. К ним следует отнести парацетамол, опиоиды и флупиртин. Может быть также рассмотрено назначение медленнодействующих симптоматических средств – МДСС (хондропротекторов) и немедикаментоз-

Достоинства и недостатки препаратов, которые могут быть альтернативой НПВП у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений

Препараты	Механизм действия	Достоинства	Недостатки
Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи)	Блокада ЦОГ-2	Практически отсутствует системное действие; низкий риск системных НР	Достаточно слабое средство, которое можно использовать в качестве монотерапии лишь при умеренно выраженной боли
Парацетамол	Блокада ЦОГ-2 и ЦОГ-3 (вероятно) в ЦНС	Меньший риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС	Умеренная эффективность (отчетливо уступает НПВП); риск тяжелых гепатотоксических реакций при передозировке
Трамадол	Слабый агонист опиоидных рецепторов; ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	Эффективный анальгетик. Низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС	Плохая переносимость (у 15–30% больных отменяется из-за НР); сложная система выписки и контроля
МДСС (хондропротекторы)	Подавление биологического ответа на цитокины, «медленный» противовоспалительный эффект	Низкая частота серьезных НР; замедление разрушения суставного хряща при ОА	Медленное и относительно слабое действие; не могут быть использованы для купирования выраженной острой СМБ
Флупиртин	Селективный активатор нейрональных калиевых каналов	Не уступает по эффективности НПВП и опиоидам; редко вызывает НР. Не имеет ограничений по использованию при коморбидной патологии со стороны ЖКТ и ССС	Применение ассоциируется с определенным (достаточно низким) риском развития гепатотоксических реакций

ных методов – например, разных видов физиотерапии и «комплементарной» (дополнительной) медицины (акупунктура, гирудотерапия, мануальная терапия и др.); см. таблицу.

Использование **локальных форм НПВП** не ассоциируется с существенным повышением риска системных НР, поскольку концентрация действующего вещества в плазме крови после его нанесения на кожу ничтожно мала в сравнении с пероральным, внутримышечным или ректальным введением. В настоящее время имеются четкие доказательства, что локальные формы НПВП могут уменьшать выраженность СМБ. Это подтверждает метаанализ 34 РКИ (n=7688), в которых сравнивалась эффективность НПВП для кожного нанесения и плацебо при разных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, преимущественно ОА [21]. Однако эффективность этого средства невысока. Так, индекс NNT (number needed to treat) для 50% уменьшения боли при использовании геля диклофенака в течение 8–12 нед составляет примерно 11,0 т.е., условно говоря, для того чтобы увидеть значимое отличие от «пустышки», этим средством надо пролечить не менее 11 пациентов.

В качестве примера оценки терапевтического потенциала локальных форм НПВП можно привести результаты масштабного 12-недельного РКИ, проведенного H. Baraf и соавт. Эти ученые сравнили эффективность геля диклофенака и плацебо (мазевой основы геля) у 976 больных ОА. Отличие в снижении уровня боли в группах активной терапии и плацебо у пациентов моложе 65 лет и старше 65 лет составило лишь 8,3 и 7,3 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [22].

Очевидно, что локальные формы НПВП, обладающие лишь умеренным анальгетическим действием, не могут рассматриваться как самостоятельный метод лечения выраженной СМБ и считаться приемлемой альтернативой системным НПВП.

Парацетамол – безрецептурный («простой») анальгетик, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой фермента ЦОГ-2 и ЦОГ-3 в ткани центральной нервной системы (ЦНС). Преимущественно центральное действие и отсутствие влияния на ЦОГ-1 существенно снижают риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС [23, 24].

Однако это лекарство обладает умеренной или даже слабой эффективностью при СМБ. Это подтверждают результаты метаанализа 13 РКИ, в которых сравнивалось действие парацетамола и плацебо при НБС и ОА. Так, динамика боли по 100-балльной ВАШ при использовании параце-

тамола отличалась от плацебо лишь на 0,5 балла (1,9–2,9), при ОА – на 3,7 (1,9–5,5). При этом риск бессимптомного повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше – 3,8 (1,9–7,4) [25].

Парацетамол не обладает значимым противовоспалительным действием, поэтому отчетливо уступает НПВП, даже при назначении в максимальной дозе (4 г/сут) [6].

Следует отметить, что есть данные, показывающие взаимосвязь между приемом высоких доз этого препарата и развитием серьезных ЖКТ-осложнений [26]. Также есть информация о негативном влиянии парацетамола на состояние ССС, в том числе повышении риска развития кардиоваскулярных катастроф [27–29]. Тем не менее российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать парацетамол в качестве средства 1-й линии при купировании боли у пациентов с ОА и БНС как более безопасное средство, чем НПВП.

Однако применение парацетамола как основного анальгетика оправдано лишь при умеренно выраженной СМБ. Более рационально использовать его в комбинации с локальными НПВП или МДСС. При выраженной боли он может с успехом выступать в роли дополнительного анальгетика на фоне лечения НПВП или опиоидами: по данным метаанализа серии РКИ, комбинация с парацетамолом усиливает анальгетический эффект последних на 20–50% [30, 31].

Основной проблемой, связанной с использованием парацетамола, считается опасность токсического поражения печени. Тяжелые гепатотоксические реакции, которые могут приводить к развитию фульминантной печеночной недостаточности и летальному исходу, закономерно возникают при значительной передозировке парацетамола (>10 г/сут) в случае ошибок или суицидальных попыток [32, 33]. При использовании парацетамола в дозе до 4 г/сут риск развития подобных осложнений достаточно низок [23, 24]. Тем не менее даже при применении терапевтических доз этого препарата нередко отмечается бессимптомное повышение АЛТ, свидетельствующее о негативном влиянии на печень [25]. Поэтому при длительном использовании парацетамола необходим соответствующий контроль; особую осторожность следует соблюдать при совместном применении парацетамола и других потенциально гепатотоксичных препаратов.

Трамадол – слабый опиоидный препарат, агонист опиоидных рецепторов, который также проявляет свойства ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. На сегодняшний день это фактически един-

ственный опиоидный анальгетик, который реально доступен российским врачам для лечения неонкологических больных. Несмотря на серьезные ограничения по выписке, связанные с громоздкой системой контроля, трамадол в ряде случаев все же может быть назначен больным с СМБ.

Трамадол широко используется в мировой медицинской практике и доказал свою эффективность для купирования боли при ОА и НБС [34–39]. Его серьезным достоинством является низкий риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ЦСС. Это определяет основную область применения трамадола – лечение СМБ у пациентов, имеющих противопоказания для назначения НПВП [34, 35]. Кроме того, трамадол (особенно в комбинации с парацетамолом) может оказаться весьма удачным дополнением, позволяющим усилить суммарный обезболивающий эффект в тех случаях, когда назначения НПВП оказалось недостаточно для эффективного контроля СМБ.

Следует отметить, что анальгетическое действие трамадола при его использовании в дозе 200–400 мг/сут не превышает эффекта терапевтических доз НПВП. При этом переносимость трамадола существенно хуже: примерно у 15–20% больных, получавших этот препарат, лечение приходится прерывать из-за НР – сонливости, тошноты, головокружения, нарушения сна, запоров и т.д. [40–42].

МДСС (хондропротекторы) – глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои – широко используются для лечения ОА крупных суставов. По современным представлениям их фармакологическое действие связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [43–46].

Основным плюсом МДСС следует считать хорошую переносимость и отсутствие серьезных НР, что позволяет назначать их даже пациентам с тяжелыми коморбидными заболеваниями. Особенностью этих препаратов является постепенное развитие терапевтического эффекта, который становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Уменьшение боли, которое достигается при использовании МДСС, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня. Для повышения эффективности хондропротекторы комбинируют с быстродействующими анальгетиками – парацетамолом или НПВП [47–50].

В настоящее время наметилась тенденция к расширению показаний для использования МДСС. Так, имеются отдельные наблюдательные исследования, подтверждающие целесообразность применения этих препаратов в комплексной терапии при НБС [51, 52]. Тем не менее едва ли МДСС, с их относительно небольшим анальгетическим потенциалом, могут стать реальной альтернативой НПВП для купирования острой СМБ.

Трудно сказать, насколько немедикаментозные методы могут заменить фармакологические средства при лечении острой боли. Многие энтузиасты альтернативной медицины (по крайней мере на словах) однозначно уверены в эффективности своих подходов. Однако результаты контролируемых исследований не позволяют быть чрезмерно оптимистичными [53, 54]. В качестве примера можно привести результаты метаанализа 17 РКИ (n=3498), в которых изучалась эффективность акупунктуры при ОА. Согласно полученным данным, суммарное различие между обезболивающим эффектом истинной и ложной (воздействие на «ложные» точки) акупунктуры (снижение боли) составило лишь 0,9 пункта по 20-балльной шкале, или 10,3%. По мнению авторов метаанализа, такое различие меньше порога восприятия и не ощущается больными [55].

Флупиртин – анальгетик с оригинальным механизмом действия, селективный активатор нейрональных калиевых

каналов (Kv7), способный оказывать обезболивающее, спазмолитическое и нейропротективное действие [56–58]. Флупиртин используется в европейских странах, начиная с 1984 г. В настоящее время он зарегистрирован в 11 странах Евросоюза: Болгарии, Венгрии, Германии, Италии, Латвии, Литве, Польше, Португалии, Румынии, Словакии и Эстонии [59].

Фармакологические эффекты этого препарата определяются стабилизацией мембран и антагонизмом с N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторами, отвечающими за активацию нейрональных кальциевых каналов. Снижая возбудимость нейронов, флупиртин не только препятствует проведению афферентного болевого импульса (и тем самым уменьшает ощущение острой боли), но и предупреждает развитие феномена центральной сенситизации, ответственного за формирование хронической боли [56–58].

Следует особенно отметить, что действие флупиртина (в отличие от НПВП) не связано с блокадой ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а значит, его использование не повышает риск развития гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений. Флупиртин не влияет на опиоидные рецепторы и синтез нейромедиаторов, соответственно, он не может вызывать НР, свойственные опиоидным анальгетикам и антидепрессантам.

Очень важна формальная сторона вопроса: согласно инструкции и рекомендациям производителя препарата, наличие у пациента серьезных коморбидных заболеваний ЖКТ и ЦСС не считается противопоказанием для назначения флупиртина [60].

Флупиртин хорошо зарекомендовал себя в качестве анальгетика при онкологических заболеваниях, в послеоперационном периоде и при головной боли напряжения [57, 61–67]. Однако наибольший опыт применения этого препарата связан с лечением заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Так, в Германии было проведено наблюдательное исследование эффективности флупиртина, включавшее 7806 пациентов с острой, подострой и хронической СМБ. Доза и длительность использования препарата определялись лечащими врачами самостоятельно с учетом особенностей клинической ситуации: в итоге подавляющее большинство больных получали 200–300 мг/сут на протяжении до 4 нед. Согласно полученным данным, более 95% пациентов с разной СМБ отметили значимое облегчение – его критерием было снижение выраженности болевых ощущений более 1 пункта по 5-балльной ВАШ. При этом НР встречались крайне редко, лишь у 0,9% больных, причем серьезных осложнений не было [68].

Большой интерес (правда, сейчас лишь исторический, так как в настоящее время применение флупиртина ограничено 2 нед [60]) представляли работы, в которых изучалась эффективность флупиртина при длительном использовании. Имеются два наблюдательных исследования, включавшие 263 и 214 пациентов с СМБ (в основном связанной с хронической НБС и ОА), в которых флупиртин назначался на период соответственно до 6 и 12 мес. Рекомендованная доза составляла 100 мг 3 раза в день, однако в некоторых случаях она повышалась до 600 мг/сут. Обе работы показали сохранение обезболивающего действия препарата на протяжении длительного срока лечения. Так, в 12-месячном исследовании лишь 17% больных прекратили прием флупиртина из-за недостаточной эффективности [69].

В настоящее время имеется большое число исследований, свидетельствующих, что флупиртин не уступает по своей эффективности «традиционным» НПВП, таким как диклофенак. В 2013 г. был опубликован анализ 4 наблюдательных исследований, в которых проводилось сравнение 2-недельных курсов этих препаратов при острой и под-

Рис. 1. Сравнение эффективности и переносимости флупиртина 300 мг/сут и трамадола 150 мг/сут у 208 пациентов с НБС (курс лечения 5–7 дней) [73].

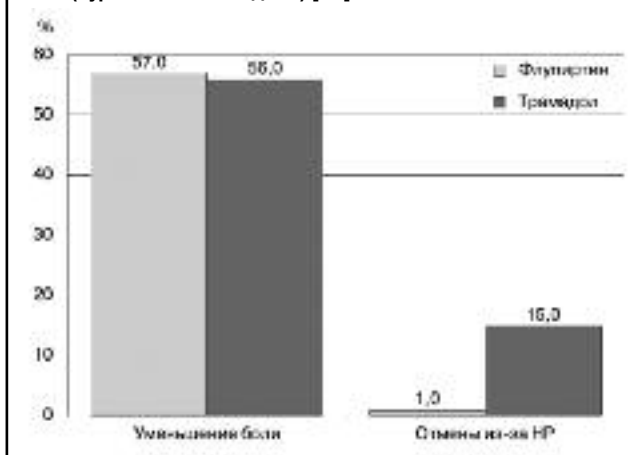
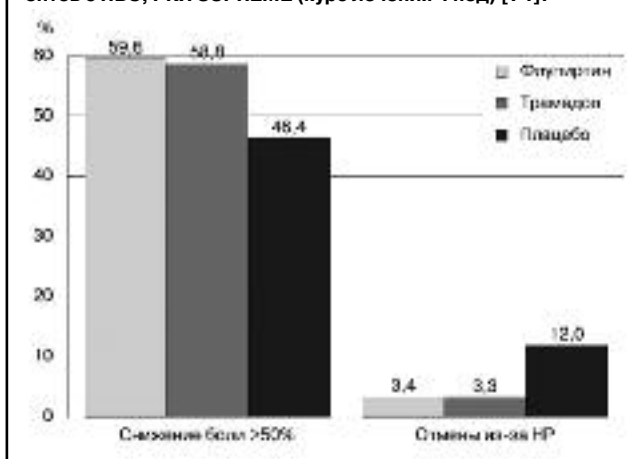


Рис. 2. Сравнение эффективности и переносимости флупиртина 400 мг/сут, трамадола 200 мг/сут и плацебо у 363 пациентов с НБС, РКИ SUPREME (курс лечения 4 нед) [74].



острой НБС (n=349). Флупиртин демонстрировал преимущество в отношении снижения выраженности боли, восстановления функции и – главное, значительно лучшей переносимости [70]. Это показывает, например, исследование L.Marczyk, в ходе которого 61 больной с МСБ получал 300 мг флупиртина или 150 мг диклофенака. Суммарное число НР при использовании этих лекарств составило 5 и 23%, причем выраженные гастралгии были отмечены у 7,5% принимавших диклофенак, и ни у кого из больных, принимавших флупиртин [71].

Недавно был опубликован обзор серии исследований, в которых эффективность и безопасность флупиртина сравнивалась с НПВП и опиоидными препаратами у пациентов с СМБ (n=1095). Было показано, что флупиртин не уступал (а по отдельным параметрам превосходил) препаратам сравнения по уровню обезболивающего действия и оказался однозначно лучше в плане переносимости. Так, суммарное число НР при использовании флупиртина и других анальгетиков составило 28,6 и 39,1%, а число отмен из-за побочных эффектов – 7,1 и 11,7% [72].

Однако наибольший интерес представляет сравнение флупиртина и трамадола, ведь последний, как было показано выше, представляется наиболее приемлемой в отношении эффективности альтернативой НПВП. Недавно были опубликованы результаты двух РКИ, в которых изучался данный вопрос. В первое из них, выполненное С.Ли и соавт., были включены 209 больных с подострой НБС, которые получали флупиртин 300 мг/сут или трамадол 150 мг/сут на протяжении 5–7 дней. Согласно полученным результатам, обезболивающее действие обоих препаратов не раз-

личалось: после короткого курса терапии было достигнуто снижение боли на 57,0 и 56,0% от исходного уровня. Однако различие в переносимости оказалось однозначным: если в группе флупиртина НР стала причиной прерывания лечения у 1 (1%) больного, то в контрольной группе – у 15% ($p<0,001$); рис. 1 [73].

Исследование SUPREME было более длительным и масштабным. В нем участвовали 363 больных с хронической НБС, которые получали флупиртин 400 мг, трамадол 200 мг или плацебо на протяжении 4 нед. К концу периода наблюдения оба анальгетика показали одинаковую эффективность – боль снизилась не менее чем на 50% у 59,6 и 58,8% больных соответственно (в группе плацебо – у 46,4%). При этом число отмен из-за НР в группе флупиртина не отличалось от плацебо: 3,4 и 3,3% соответственно и было гораздо выше в группе трамадола – 12,0% ($p<0,001$); рис. 2 [74].

В нашей стране выполнено несколько исследований, подтверждающих хорошую эффективность и относительную безопасность флупиртина. В основном они касались назначения этого препарата у пациентов с НБС.

Так, Я.И.Левин и соавт. применили флупиртин у 40 больных (средний возраст 53 года) с острой болью в спине, продолжавшейся не менее 7 дней. Флупиртин назначался на 2 нед в дозе 300 мг/сут с увеличением в случае недостаточного эффекта до 600 мг/сут. Препарат показал хорошую эффективность: в среднем выраженность боли снизилась с 68,7 до 38,8 мм по ВАШ. Помимо анальгетического эффекта было отмечено достоверное снижение уровня сонливости, тревоги и уровня депрессии. Половина (50%) пациентов оценили эффективность терапии как «хорошую», и 87,5% дали такую же оценку ее переносимости [75].

Более крупное исследование провели П.Р.Камчатнов и соавт. Исследуемую группу представляли 90 больных с острой болью в спине, причем у 43,3% была выявлена клиника радикулопатии. Флупиртин назначался в дозе 300 мг/сут на 2 нед. Основным инструментом оценки эффективности была числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) 100 баллов. Результаты лечения оказались превосходными – боль снизилась с $69,7\pm4,3$ до $17,6\pm0,11$ балла по ЧРШ. При этом полное устранение боли было зафиксировано у 65,6% больных. Любопытно отметить, что эффект не зависел от наличия корешкового синдрома. НР отмечались крайне редко – лишь у 1 пациента (!) [76].

Работа А.Б.Данилова и Н.С.Николаева представляла контролируемое исследование, где в качестве препарата сравнения использовался диклофенак. Исследуемую группу составили 60 больных с острой болью в спине, 26 мужчин и 34 женщины, средний возраст которых – $49,6\pm0,5$ года. Общая группа была разделена на 3 подгруппы, в 1-й из которых пациенты принимали флупиртин (Катадолон® форте) 400 мг/сут, во 2-й – диклофенак 75 мг/сут, а в 3-й – комбинацию флупиртина и диклофенака. Через 2 нед максимальный результат лечения был отмечен в 3-й подгруппе (комбинированная терапия): выраженность боли (по 10-сантиметровой ВАШ) снизилась с $5,95\pm1,34$ до $2,05\pm0,85$, с $6,05\pm1,01$ до $2,8\pm1,1$ и с $5,85\pm1,73$ до $1,35\pm0,87$ см. Наименьшее число НР отмечалось в 1-й подгруппе: 91% больных дали «хорошую» оценку переносимости лечения. Среди получавших только диклофенак или комбинированную терапию аналогичную оценку дали лишь 63 и 61% больных [77].

Вероятно, наиболее крупной работой, в которой оценивался терапевтический потенциал флупиртина, стало многоцентровое исследование Ш.Ф.Эрдес и соавт. Исследуемую группу составили 120 больных с хронической НБС (т.е. продолжительностью приступа не менее 12 нед или имевших не менее 3 рецидивов НБС в течение года), испытывавших выраженную боль. Больные составили 2 группы: в 1-й использовался флупиртин 300 мг/сут, во 2-й – диклофенак

150 мг/сут, длительность лечения составила 4 нед. Согласно полученным данным, диклофенак был несколько более эффективен – снижение выраженности боли к концу периода наблюдения составило 39,1 и 51,9% от исходного уровня. По другим параметрам – удовлетворенности лечением и оценке самочувствия, эффективность обоих препаратов практически не различалась. НР в период использования флупиртина были отмечены у 28,3% пациентов, диклофенака – у 20% пациентов. Однако к концу 4-й недели НР сохранялись у 5 и 10% больных соответственно [78].

Как видно из представленных работ, флупиртин прекрасно работает при СМБ и обладает более благоприятной (в сравнении с «традиционными» НПВП и трамаолом) переносимостью. Однако этот препарат, помимо широкого спектра достоинств, имеет также некоторые недостатки, самый главный из которых – возможность развития гепатотоксических реакций [79]. В 2013 г. данный вопрос стал предметом обсуждения экспертов основного контролирующего медицинского органа Евросоюза – Европейского медицинского агентства (ЕМА) [59].

По данным, приведенным на сайте ЕМА, на 28 марта 2013 г. (т.е. почти за 30 лет использования флупиртина в клинической практике) имелась информация о 570 случаях поражения печени, возникших в период приема этого препарата. Из них 421 эпизод был расценен как «серьезный» и 149 – как «несерьезные». У 46 больных развилась острая печеночная недостаточность, в ряде случаев потребовавшая пересадки печени или приведшая к гибели. Всего было зафиксировано 16 летальных исходов, причем все они были отмечены при достаточно длительном приеме флупиртина – в среднем 8 нед (от 4 до 12). Необходимо отметить, что в 7 случаях больные кроме флупиртина получали и другие потенциально гепатотоксичные препараты, а в отношении других пациентов информация о сопутствующей терапии отсутствовала. В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, связь между приемом флупиртина и гибелью от патологии печени в 3 случаях была признана «возможной», в 3 – «маловероятной» и еще в 10 – «неясной». Как видно, в большинстве случаев «вина» флупиртина в развитии смертельного осложнения представляется весьма сомнительной. Аналогичная картина отмечается и в отношении эпизодов острой печеночной недостаточности, не приведших к гибели: в 80% случаев пациенты получали не только флупиртин, но и другие препараты, способные вызвать поражение печени. Кроме того, не было зарегистрировано развития ни одного случая острой печеночной недостаточности у пациентов, которые принимали флупиртин в течение 2 нед или менее [59].

Исходя из имеющихся данных, эксперты рассчитали общую частоту гепатотоксических реакций (как «серьезных», так и «несерьезных») при использовании флупиртина – она составила 15,2 случая на 100 тыс. пациенто-лет [59]. Это очень немного, учитывая, что пациенты получают данный препарат короткими курсами: легко рассчитать, что 1 пациенто-год соответствует 26 стандартным 2-недельным курсам. Вообще частота осложнений со стороны печени представляется низкой в сравнении, например, с частотой ЖКТ-кровотечений (каждое из которых представляет угрозу жизни!) при использовании НПВП: примерно 5–10 случаев на 1 тыс. пациенто-лет [6].

Следует также отметить, что в последние годы частота осложнений при использовании флупиртина отчетливо снизилась. Это показывает масштабное исследование ученых из Германии, собравших сведения обо всех случаях гепатотоксических реакций, связанных с флупиртином и зарегистрированных во всех медицинских учреждениях Берлина, население которого составляет почти 3,5 млн человек. За 10 лет, с 2002 по 2011 г., было отмечено лишь 7 таких осложнений, 3 из которых представляли эпизоды ост-

рой печеночной недостаточности, ни один из них не привел к летальному исходу [80].

Хотя осложнения со стороны печени при использовании флупиртина возникают редко, эксперты ЕМА приняли решение ограничить непрерывный курс использования препарата 2 нед. Они также указали на необходимость учета заболеваний гепатобилиарной системы и ограничения совместного применения потенциально гепатотоксичных препаратов. Было рекомендовано проводить регулярный контроль уровня АЛТ как наиболее простого и ценного показателя негативного влияния препарата на печень. Все эти указания были учтены и внесены фирмой-производителем в инструкцию, прилагаемую к препарату.

Таким образом, флупиртин (известный в России как Катадолон®), представляется эффективным и относительно безопасным анальгетиком, обладающим оригинальным механизмом фармакологического действия, который может с успехом использоваться для купирования острой боли у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Важнейшим достоинством этого препарата следует считать отсутствие выраженного негативного влияния на ЖКТ и ССС. Это позволяет рассматривать его как весьма удачную альтернативу НПВП у больных с высоким желудочно-кишечным и кардиоваскулярным риском.

Литература/References

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2012 [in Russian]
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн. РАМН. 2012; 9: 54–8. / Iakhno N.N., Kukushkin M.L. Khronicheskaya bol': mediko-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty. Vestn. RAMN. 2012; 9: 54–8. [in Russian]
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium Medicum. 2000; 2 (12): 7–14. / Nasonov E.L., Nasonova V.A. Farmakoterapiia boli: vzgliad revmatologa. Consilium Medicum. 2000; 2 (12): 7–14. [in Russian]
4. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. Am Fam Physician 2013; 87 (11): 766–72.
5. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry. 2009; 31 (3): 206–19. doi: 10.1016/j.genhosppsych. 2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Соврем. ревматология. 2015; 1: 4–24. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". Sovrem. revmatologiya. 2015; 1: 4–24. [in Russian]
7. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res 2015; 8: 105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22 (3): 363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
9. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee Osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014; 44: 253–63.
10. Koes BW, van Tulder M, Lin CW et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J 2010; 19 (12): 2075–94.
11. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 2013; 16 (5): 821–47.
12. Thomsen R, Riis A, Christensen S et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (10): 1431–8.
13. Thomsen R, Riis A, Munk E et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006; 101 (12): 2704–10.

14. Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L et al. The "Prometeo" study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (4): e33-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182617dcc.
15. Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 84: 1247-55.
16. Chan F, Wong V, Suen B et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a pro-ton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
17. Laine L, Curtis SP, Cryer B et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 465-73.
18. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
19. Gislason G, Jacobsen S, Rasmussen J et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113 (25): 2906-13.
20. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (6): 600-6. / Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S. i dr. Otsenka riska zheludочно-kishechnykh i serdechno-sosudytykh oslozhnenii, assotsiirovannykh s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v populiatsii SNG. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014; 52 (6): 600- [in Russian]
21. Derry S, Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; sep 12; 9 CD 007400.
22. Baraf H, Gloth F, Barthel H et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging* 2011; 28 (1): 27-40.
23. Day R, Graham G, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Therap* 2000; 7: 51-5.
24. Prescott L. Paracetamol: past, present and future. *Am J Therap* 2000; 7: 135-43.
25. Machado G, Maher C, Ferreira P et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
26. García Rodríguez L, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12 (5): 570-6.
27. Chan A, Manson J, Albert C et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113 (12): 1578-87.
28. Dedier J, Stampfer M, Hankinson S et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40 (5): 604-8.
29. Forman J, Rimm E, Curhan G. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167 (4): 394-9.
30. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110 (4): 1170-9.
31. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol (Suppl.)* 2003; 28: 19-22.
32. Tiegs G, Karimi K, Brune K, Arck P. New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7 (5): 655-62. doi: 10.1586/17512433.2014.944502. Epub 2014 Jul 30.
33. Bunchornatavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17 (4): 587-607. viii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005. Epub 2013 Sep 4.
34. Schaefer R, Welsch P, Klose P et al. Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 2015; 29 (1): 47-59. doi: 10.1007/s00482-014-1451-1.
35. Petzke F, Welsch P, Klose P et al. Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 2015; 29 (1): 60-72. doi: 10.1007/s00482-014-1449-8.
36. Rosenberg M. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1531-43.
37. Peloso P, Fortin L, Beaulieu A et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31 (12): 2454-63.
38. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naïm C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006; 28 (10): 1592-606.
39. Аняньева Л.П., Старовойтова М.Н., Десинова О.В. и др. Залдиар (трамадол/ацетаминофен) в лечении хронической боли при остеоартрозе. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 34-8. / Anan'eva L.P., Starovoitova M.N., Desinova O.V. i dr. Zaldiar (tramadol/atsetaminofen) v lechenii khronicheskoi boli pri osteoartroze. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (12): 34-8. [in Russian]
40. Pavelka K, Pelisková Z, Stehliková H et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest* 1998; 16 (6): 421-9.
41. Beaulieu A, Peloso P, Haraoui B et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008; 13 (2): 103-10.
42. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009; 37 (6): 1789-802.
43. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. *РМЖ*. 2012; 7: 389-94.
44. Imagawa K, de Andrés M, Hashimoto K et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-κB) inhibitor on primary human chondrocytes-implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405 (3): 362-7.
45. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (4): R138.
46. Au R, Au A, Rashmir-Raven A, Frondoza C. Inhibition pro-inflammatory gene expression in chondrocytes, monocytes, and fibroblasts by combination of avocado soybean unsaponifiables, glucosamine and chondroitin sulfate. *FASEB* 2007; 21 (6): 702-7.
47. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002946.
48. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007; 146 (8): 580-90.
49. Fidelix T, Soares B, Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005117.
50. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (4): 399-408.
51. Singh G, Alekseeva I, Alexeev V, Triadafilopoulos G. Glucosamin-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: a large, community-based, pilot, open prospective observational study. *ELAR* 2013; SAT0419.
52. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 169-74. / Karateev A.E., Alekseeva L.I. Otsenka perenosimosti diatseraina v real'noi klinicheskoi praktike. Rezul'taty issledovaniia ROKADA (retrospektivnaia otsenka klinicheskikh aspektov primeneniia diafleksa pri osteoartroze). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2015; 53 (2): 169-74. [in Russian]
53. Bennell KL, Buchbinder R, Hinman RS. Physical therapies in the management of osteoarthritis: current state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27 (3): 304-11. doi: 10.1097/BOR.0000000000000160.
54. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD008880. doi: 10.1002/14651858.CD008880.pub2.
55. Manheimer E, Cheng K, Linde K et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001977. doi: 10.1002/14651858.CD001977.pub2.
56. Raffa R, Pergolizzi Jr J. The evolving understanding of the analgesic mechanism of action of flupirtine. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 4-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01233.x
57. Devulder J. Flupirtine in Pain Management Pharmacological Properties and Clinical Use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867-81.

58. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Exp Opin Pharmacother* 2009; 10 (9): 1495–500.
59. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Flupirtine-containing_medicines/human_referral_prac_000019.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
60. Флупиртин. www.vidal.ru
61. Heusinger JH. Efficacy and tolerance of flupirtine and pentazocine in two multicentre trials. *Postgrad Med J* 1987; 63: 71–9.
62. Luben V, Muller H, Lobisch M, Worz R. Treatment of tumor pain with flupirtine: Results of a double-blind study versus tramadol. *Fortschr Med* 1994; 112: 282–6.
63. Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 67–70.
64. Mastroradi P, D'Onofrio M, Scanni E et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: A controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res* 1988; 16: 338–48.
65. Riethmuller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 61–5.
66. Moore RA, Bullingham RE, Simpson S et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 429–32.
67. Worz R, Lobisch M, Schwittmann B et al. Effectiveness of flupirtine in chronic tension headache: results of a double-blind study versus placebo. *Fortschr Med* 1995; 113 (32): 463–8.
68. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tension: results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig* 2003; 121 (1): 11–8.
69. Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al. Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr. *Fortschr Med* 1993; 11: 46–50.
70. Ueberall MA, Essner U, Müller-Schwefe GH. 2-week efficacy and tolerability of flupirtine MR and diclofenac in patients with acute low/back pain--results of a post-hoc subgroup analysis of patient-level data from four non-interventional studies. *MMW Fortschr Med* 2013; 155 (Suppl. 4): 115–23.
71. Marczyk LRS. Avaliação comparativa do maleato de flupirtina versus diclofenaco potássico em afecções musculoesqueléticas. *Arq Bras Med* 1992; 66 (3): 269–75.
72. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49 (11): 637–47.
73. Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3523–30.
74. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
75. Левин Я.И., Стрыгин К.Н., Добровольская Л.Е. Катадолон в лечении боли в спине. Лечение нервных болезней. 2005; 6 (3): 12–17. / Levin Ia.I., Strygin K.N., Dobrovol'skaia L.E. Katadolon v lechenii boli v spine. Lechenie nervnykh boleznei. 2005; 6 (3): 12–17. [in Russian]
76. Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение катадолона у больных со спондилогенной дорсалгией. Журн. неврологии и психиатрии. 2006; 106 (11): 46–8. / Kamchatnov P.R., Batysheva T.T., Ganzhula P.A. i dr. Primenie-nie katadolona u bol'nykh so spondilogennoi dorsalgiei. Zhurn. nevrologii i psikiatrii. 2006; 106 (11): 46–8. [in Russian]
77. Данилов А.Б., Николаева Н.С. Эффективность новой формы флупиртина (Катадолона форте) в лечении острой боли в спине. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. / Danilov A.B., Nikolaeva N.S. Effektivnost' novoi formy flupirtina (Katadolona forte) v lechenii ostroi boli v spine. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. [in Russian]
78. Эрдес Ш., Галушко Е., Зоткин Е. и др. Эффективность катадолона (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины. *Врач*. 2007; 5: 56–9. / Erdes Sh., Galushko E., Zotkin E. i dr. Effektivnost' katadolona (flupirtina) u patsientov s boliami v nizhnei chasti spiny. *Vrach*. 2007; 5: 56–9. [in Russian]
79. Michel MC, Radziszewski P, Falconer C et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73 (5): 821–5.
80. Douros A, Bronder E, Andersohn F et al. Flupirtine-induced liver injury-seven cases from the Berlin Case-control Surveillance Study and review of the German spontaneous adverse drug reaction reporting database. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (4): 453–9. doi: 10.1007/s00228-013-1631-4. Epub 2013 Dec 24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: aekarateev@rambler.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7.495.6442234, факс +7.495.6442235. www.teva.ru

KTDL-RU-00043-DOK-24022017

Применение комплексного гомеопатического препарата для лечения дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника (обзор)

Г.М.Кавалерский[✉], Л.Л.Силин

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

В статье представлен обзор применения гомеопатического препарата Цель[®] Т для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника. Эти заболевания занимают 1-е место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы. Стандартная терапия с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (в том числе ингибиторов циклооксигеназы-2) сопровождается большим количеством осложнений, особенно эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. В свете этого все большее значение имеет применение альтернативных методик, в частности, антигомотоксической терапии.

Цель[®] Т – многокомпонентный препарат, в который входят минералы, растительные и биологические ингредиенты. Он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие. В его состав входит сера, которая принимает участие в синтезе структурных элементов хрящевой ткани. Препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики в суставе и обменные процессы в хряще. Исследования на животных показывают ослабление эрозии суставного хряща после терапии препаратом Цель[®] Т. Ряд исследований показывает эффективность как внутрисуставной, так и пероральной формы препарата Цель[®] Т для лечения остеоартроза разной локализации. Препарат также актуален для применения в вертебрологии как в виде паравертебральных инъекций, так и в таблетированной форме. Возможно сочетание препарата Цель[®] Т как с гомеопатическим препаратом Траумель[®] С, так и с хондропротекторами и малыми дозами НПВП. Представлены работы, в которых показана высокая эффективность таких сочетаний. Цель[®] Т может с успехом использоваться в практике не только ортопеда-травматолога, но и хирурга, невролога, терапевта, артролога, ревматолога и гематолога.

Ключевые слова: остеоартроз, суставной хрящ, антигомотоксическая терапия, гомеопатический препарат, Цель Т.

[✉]gkavalerskiy@mail.ru

Для цитирования: Кавалерский Г.М., Силин Л.Л. Применение комплексного гомеопатического препарата для лечения дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника (обзор). Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 150–156.

The use of complex homeopathic preparation for the treatment of degenerative diseases of joints and spine (review)

G.M.Kavalerskiy[✉], L.L.Silin

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

The article provides an overview of the use of homeopathic medicine for the treatment of degenerative diseases of joints and spine using Target[®] T. These diseases take the 1st place on the prevalence of diseases of the musculoskeletal system. Standard therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs (including COX-2 inhibitors), accompanied by a large number of complications, particularly erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. In light of this growing importance of alternative methods of use, particularly antihomotoxic therapy.

Target[®] T is a multi-drug, which includes minerals, herbal and biological ingredients. It has chondroprotective and chondrostimulative, anti-inflammatory, analgesic, regenerating and immunostimulatory effects. It includes sulfur, which takes part in the synthesis of structural components of cartilage tissue. The drug helps produce synovial fluid, thus improving the functional characteristics of a joint and cartilage metabolism. Animal studies indicate a weakening of the articular cartilage erosion after treatment with Target[®] T. Several studies have shown effectiveness as intraarticular and oral form of the drug for the treatment by Target[®] T of osteoarthritis of different localization. It is also relevant for applications in the form of vertebrology paravertebral injections or in tablet form. Perhaps a combination of the drug with Target[®] T as a homeopathic medication Traumeel[®] S, and with hondroprotektorami with small doses of NSAIDs. The works, which shows the high efficiency of these combinations. Target[®] T can be used with success in the practice not only of traumatologist or orthopaedist, but also a surgeon, neurologist, internist, arthrology, rheumatology and hematology.

Key words: osteoarthritis, articular cartilage, antihomotoxic therapy, homeopathic preparation, Target[®] T.

[✉]gkavalerskiy@mail.ru

For citation: Kavalerskiy G.M., Silin L.L. The use of complex homeopathic preparation for the treatment of degenerative diseases of joints and spine (review). Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 150–156.

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают 1-е место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы [16].

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичным поражением суставного хряща и дальнейшим вовлечением в процесс субхондральной кости и окружающих мягких тканей (капсулы сустава, связок, синовиальной оболочки). На долю ОА (артроза) приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–12% населения. Частота заболеваний нарастает с возрастом. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1%, а после 70 лет – у 90% населения. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» заболевания. Опрос 3660 респондентов старше 40 лет показал, что более 1/2 (71%) из них страдают от болей в суставах в возрасте 40–49 лет, 52,3% констатируют суставные боли и даже у 20-летних они встречаются в 4% случаев [29].

Этиология артроза – мультифакторная и включает множество эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на современные достижения хирургии суставов, основным методом лечения остается консервативный. Консервативное лечение включает комбинацию нефармакологических (лечебная физкультура – ЛФК, массаж, тракционная, мануальная терапия и т.д.) и фармакологических, неинвазивных и инвазивных методов. Медикаментозное лечение включает введение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов, хондропротекторов, протекторов (эндопротезов) синовиальной жидкости, местное применение мазей, бальзамов и растворов. Препараты назначают перорально, внутримышечно и внутрисуставно.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных лечению артроза, по мнению ряда авторов, большинству больных (до 75%) лечение не приносит выраженного облегчения, и качество их жизни остается неудовлетворительным [6]. В повседневной практике наибольшее

распространение для купирования болей и воспаления получили НПВП. При медикаментозной терапии ОА необходимо учитывать, что речь идет главным образом о длительном применении препаратов, причем чаще – у старших возрастных групп пациентов. Кроме того, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов повышает риск побочных эффектов в 3,5 раза [35].

Побочные эффекты НПВП хорошо известны. Они наиболее часты при длительном применении и чаще всего связаны с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушением функции почек. Частота симптомов со стороны ЖКТ при использовании НПВП: диспепсия до 50% случаев, язва желудка – 15%, язва двенадцатиперстной кишки – 11%, тяжелое поражение пищеварительного тракта – более 2%; 25% всех случаев кровотечения у пациентов старше 60 лет обусловлены приемом НПВП [35]. По другим данным, при длительном применении этих препаратов у 70% больных развивается поражение слизистой желудка, в 15–30% – язва желудка, в 5% отмечаются кровотечения и перфорация, 0,17% умирают от осложнений; 11 тыс. госпитализаций в год связаны с приемом НПВП [35]. Проведенные в Австрии исследования показали, что около 5% населения принимают НПВП, при этом 1/2 из них страдают от заболеваний пищеварительного тракта, в 20% обнаруживается язва ЖКТ. У 1 из 150 пациентов развивается кровотечение. Предложенная сопутствующая терапия не решает проблемы [35]. Несмотря на профилактические мероприятия, частота госпитализаций в год в связи с осложнениями терапии (кровотечения, язвы, перфорации) составляет: в Германии – 10 700 случаев, в Великобритании – 12 тыс., в США – 70 тыс. Ежегодно от НПВП в Германии гибнут 1100–2200 человек, в Великобритании – 4 тыс., в США – 16 тыс. пациентов. Подобные эффекты характерны также и для нового класса НПВП – ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 [29]. Считается, что безопасность ингибиторов ЦОГ-2 со стороны пищеварительного тракта преувеличена [35], поэтому поиски альтернативы НПВП являются одной из актуальных задач в лечении ОА.

В этом плане представляет определенный интерес наблюдение К.Энгельберта [29]. Пациент 39 лет, длительное время болен коксартрозом, весной 1997 г. боли резко обострились, прием диклофенака до 150 мг/сут, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты стойкого результата не дал, появились боли в эпигастрии, изжога. После классического обследования и рентгенографии констатируется тяжелый правосторонний коксартроз. Предложено эндопротезирование, от которого больной отказался. Начато лечение препаратом Цель® Т в виде околосуставных инъекций 2 раза в неделю по 2 ампулы в течение 6 нед, дополнительно в течение 2 нед проводились пероральный прием препарата Цель® Т по 2 таблетки 3 раза в день и курс аурикулопунктуры с введением препарата в триггерные точки. Спустя 6 нед оставили только пероральный прием по 1 таблетке 3 раза в день. Через 2 нед от начала лечения отмечено выраженное уменьшение болей, через 4 нед нормализовалась походка, боли исчезли. Несмотря на то что острые проявления патологии были купированы, прием таблеток препарата Цель® Т продолжен. Каждый год проводились серия околосуставных инъекций, курсы аурикулопунктуры. При наблюдении в течение 10 лет болей нет, пациент сохраняет физическую активность, занимается спортом на высоком уровне.

Приведенный пример свидетельствует о том, что комплексный гомеопатический препарат Цель® Т не только является безопасной альтернативой НПВП, но и может превосходить их по лечебному эффекту. Цель® Т относится к группе антигемотоксических препаратов. В основе действия всех средств подобного класса лежит вспомогательная иммунологическая реакция, заключающаяся в подавлении аутоиммунных процессов посредством регули-

рования выделения в очаг воспаления про- и противовоспалительных цитокинов [26].

Цель® Т – многокомпонентный препарат, в который входят минералы, растительные и биологические ингредиенты. Он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие. В его состав входит сера, которая принимает участие в синтезе структурных элементов хрящевой ткани. Препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики в суставе и обменные процессы в хряще.

Цель® Т по сути является гомеопатическим препаратом. Вместе с тем он широко используется врачами-аллопатами. Лечение препаратом Цель® Т относится к патогенетической терапии, так как не только обладает противовоспалительным эффектом, но и направлено на коррекцию механизмов патологии. Так, суис-органные компоненты обеспечивают восстановление хрящевой ткани, растительные ингредиенты оказывают комплексное противовоспалительное и обезболивающее действие, сера и гидрид кремнезема участвуют в метаболизме хряща, а биокатализаторы активируют клеточное дыхание и окислительно-восстановительные процессы в тканях, тем самым улучшая их регенерацию и нормализуя обмен веществ.

Цель® Т выпускается фирмой «Биологише Хайльмиттель Хесль ГмбХ» (Баден-Баден, Германия) в виде раствора для инъекций, сублингвальных таблеток и мази. Фирма рекомендует одновременное или последовательное применение всех трех лекарственных форм препарата.

Экспериментально доказано, что Цель® Т содержит флавоноиды, известные своими антиоксидантными свойствами [37]. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение макрофагов интерлейкина-6, которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и ангиогенеза. В эксперименте на животных было показано, что терапия препаратом Цель® Т индуцированного артроза привела к меньшей эрозии хряща, чем в контрольной группе [42]. При этом уровень васкуляризации глубоких слоев хряща был многократно меньше, чем в группе сравнения. Подчеркнуто, что Цель® Т обладает способностью ингибировать васкулярный эндотелиальный фактор роста [30, 31].

Один из важнейших вопросов лечения ОА – влияние лекарственных средств на морфофункциональное состояние суставного хряща. Для оценки состояния хряща сустава используются методы дифракции рентгенологических лучей и двойного лучепреломления [33, 38]. Методы использованы для оценки морфофункционального состояния суставного хряща в результате лечения гонартроза 1–4-й степени внутрисуставным введением препарата Цель® Т 1–2 раза в неделю, продолжительность лечения до 3 мес. Исследован биопсийный материал (суставной хрящ), взятый до начала и после окончания курса терапии.

В образцах хряща, взятых после терапии препаратом Цель® Т, хорошо видны по сравнению с начальными исследованиями ослабление эрозии и уменьшение степени минерализации; фосфатно-кальциевые бугорки и стебельчатые тельца уменьшались или вообще отсутствовали. Исчезали и вершины, указывающие на склерозирование хряща. Все это говорит о ревитализации суставного хряща.

Проведенные исследования установили положительное влияние терапии на морфофункциональное состояние суставного хряща. Особенно это заметно в уменьшении эрозии, обширном новообразовании покровного хряща, наличии интерференции, присущей хрящу в стадии активной регенерации [3].

Внутрисуставное введение препарата Цель® Т широко распространено и получило достойное отражение в на-

учной литературе [34, 41]. При этом доказаны противовоспалительное, обезболивающее действие, улучшение метаболизма синовиальной оболочки и состава синовиальной жидкости, что имеет благоприятное влияние на регенерацию хряща [41].

В исследовании на 900 больных препарат Цель[®] Т вводили вместе с препаратом Траумель[®] С в соотношении 1:1 внутри- или околосуставно, полный курс составлял 10 инъекций в течение 2 нед (по 5 инъекций в неделю) [23]. Следует отметить что Цель[®] Т показан при дегенеративных изменениях, а Траумель[®] С – при воспалении. У больных с начальными проявлениями ОА (I стадия) уже после 2–3-й инъекции в 80% боли значительно уменьшались или вообще прошли. Продолжительность ремиссии у 73% больных составила 1 год. В 27% случаев в связи с появлением болей через 6 мес проводилось внутримышечное введение препарата 2 раза в неделю (всего 10 инъекций), достигнут положительный эффект.

У пациентов с ОА II стадии после 4–5-й инъекции отмечалось резкое обострение болевого синдрома (БС). После 7–8-й инъекции боль исчезала, проходящее состояние увеличивалось в 5–6 раз. У всех больных артрозом II стадии проводили повторный курс через 6 мес с дополнительным втиранием мази Цель[®] Т и последующим профилактическим лечением ежегодно.

При ОА III стадии удалось лишь в некоторой степени уменьшить БС и увеличить подвижность, во всех случаях инъекционная терапия сочеталась с физическими методами лечения. Таким образом, была доказана высокая эффективность, инъекционной терапии Цель[®] Т и Траумель[®] С при ОА I и II стадии.

К такому же мнению приходят О.И.Рыбачук, С.И.Герасименко и соавт. Цель[®] Т вводили 2 раза в неделю при ОА I–II стадии внутрисуставно или периартикулярно при гонартрозе, внутрисуставно – при коксартрозе и периартикулярно – при артрозе подтаранного сустава. Продолжительность лечения составила 6–8 нед. К концу 1-й недели наступало значительное улучшение, к окончанию курса – клиническая ремиссия, которая продолжалась более полугода. В 5 случаях в связи с обострением заболевания через 6 мес курс лечения повторили.

Авторы приходят к выводу, что внутрисуставное или периартикулярное введение препарата Цель[®] Т на ранних стадиях дегенеративно-дистрофических поражений суставов значительно улучшает состояние больных, помогает восстановить в хряще нарушенный функциональный баланс путем активизации анаболических и подавления катаболических процессов.

Лечение внутрисуставными инъекциями Цель[®] Т имеет многолетние традиции, и их эффективность в подавлении воспаления, обезболивании и обеспечении регенерации хряща подтверждена многочисленными исследованиями [18, 34, 36, 41].

Дозировка препарата Цель[®] Т для внутрисуставных введений колеблется от 1 ампулы при артрозе I стадии до 2 – при поражении II–III стадии 1–2 раза в неделю, вместе с тем некоторые авторы рекомендуют до 5 инъекций в неделю [23]. На огромном клиническом материале доказаны высокая эффективность и безопасность внутрисуставных инъекций Цель[®] Т. Тем не менее желание уйти от внутрисуставных инъекций побудило авторов разрабатывать методики периапартулярного введения препарата.

Так, Б.Потрапки [18] приводит результаты наблюдения за 350 пациентами с гонартрозом разной степени тяжести, которым назначались околосуставные инъекции; продолжительность лечения составила 12 нед, инъекции проводили в болевые точки около суставной сумки и места прикрепления связок. Дозировка составила: для легкой степени артроза по 1 ампуле, для средней и тяжелой – по 2 ампулы 2 раза в неделю.

Оценка пациентов проводилась на основании клинической проверки функции сустава и БС. При этом побочных эффектов не отмечено. Все пациенты хорошо перенесли периапартулярные инъекции, результаты лечения оценены как очень хорошие, переносимость препарата – как отличная. Автор приходит к выводу, что околосуставные инъекции Цель[®] Т по своей эффективности сравнимы с внутрисуставными, при этом отсутствует риск инфицирования сустава. Аналогичные данные эффективности периапартулярных введений приводят и другие авторы [8, 13, 23, 49].

Очень часто инъекции Цель[®] Т сочетают с Траумель[®] С [10, 22, 23, 39]. При этом авторы не противопоставляют действие этих препаратов, отмечая что Траумель[®] С рекомендуется назначать при травмах и остром воспалении, а Цель[®] Т – при дегенеративных изменениях, когда он особенно эффективен [27].

Исследователи отмечают, что благодаря разному типу воздействия на механизмы острых и хронических воспалений, присущих дегенеративным заболеваниям, совместное применение препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С считается вполне обоснованным: Цель[®] Т – для длительного лечения, Траумель[®] С – в начале заболевания и при его обострении [40].

При этом еще и еще раз подчеркивается, что оба препарата обладают прекрасным профилем переносимости.

Лишь в одной работе проведено противопоставление эффекта действия препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С [13]. Проведя исследование двух групп больных гонартрозом (менее 40 пациентов), автор приходит к осторожному выводу о большей эффективности препарата Траумель[®] С.

Доказана высокая эффективность введения препаратов Цель[®] Т и Траумель[®] С в биологически активные точки. При этом выявлена большая эффективность, чем при обычном инъекционном введении [28]. Подавляющее большинство авторов считают необходимым после курса инъекций проводить лечение таблетками и мазью Цель[®] Т. Дополнительно используют также иглотерапию и физические методы терапии.

Эффективность применения мототерапии таблетками Цель[®] Т подтверждена многочисленными исследованиями: препарат назначают в дозе от 1 до 3 таблеток в сутки в зависимости от клинических проявлений ОА. Продолжительность лечения составила от 6 до 10 нед и более [32]. С продолжительностью лечения увеличивается анальгезирующий и противовоспалительный эффект. Лучшие результаты получены при лечении ОА I–II стадии [39].

Определенный интерес представляют результаты многоцентрового обследования 498 пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов мазью Цель[®] Т [4]. Наиболее частым показанием к применению мази являлись моноартрозы, кроме того, она назначалась при полиартрозах, спондилоартрозах и других дегенеративных заболеваниях суставов. В зависимости от проявлений конкретной патологии назначалась дополнительная медикаментозная и немедикаментозная терапия.

Чаще всего мази применяли без повязки, иногда с повязкой. В ряде случаев использовали в сочетании с ионофорезом. Частота втирания мази колебалась от 1 до 5 раз в сутки, чаще – 3 раза, реже всего – 5 раз. В подавляющем большинстве случаев мазь использовали в виде мототерапии (75,9%), в 12,1% сочетали с инъекциями Цель[®] Т, в 8,8% – с таблетками Цель[®] Т. Все три формы препарата использовали одновременно в 3,2% случаев. Все больные получали немедикаментозную терапию: ЛФК, криотерапию, электротерапию, массаж и др. В ряде случаев назначалась дополнительная медикаментозная терапия противовоспалительными препаратами, местными анальгетиками, кортикостероидами и др.

Уже к 3-му дню лечения суммарный индекс боли заметно снижался, с 3–10-го дня наблюдалось постепенное

снижение суммарного индекса боли, сохраняющееся до конца срока наблюдения (более месяца). В ходе терапии констатируется значительное улучшение состояния пациентов: прекратились боли по ночам и при движении. Лучшие результаты были получены при лечении моноартрозов. Однако и при других дегенеративных заболеваниях снижение индекса боли отмечалось уже в первые дни применения мази, и в дальнейшем боль постепенно уменьшалась до конца исследования.

Анализ наблюдений показал, что эффективность терапии мази и мастью в сочетании с другими формами препарата Цель® Т или иными вариантами медикаментозной терапии не отличались друг от друга. В то же время снижение интенсивности боли у получавших дополнительно физиотерапию проходило быстрее. При этом влияние физиотерапевтического лечения проявлялось только со 2-й недели терапии. Терапевтический эффект мази Цель® Т наблюдался в 92,6% случаев, в том числе в 75,1% была получена оценка «хорошо» или «очень хорошо».

В другом исследовании проводится сравнение эффективности применения мази Цель® Т ионофорезом и внутрисуставного введения препарата. На основании полученных данных авторы приходят к выводу о высокой эффективности обоих путей введения препарата, отмечая длительный обезболивающий эффект [6]. Переносимость мази отмечена как «очень хорошая» и «хорошая» в 95,6% случаев [4].

Как уже отмечалось, одним из важнейших направлений консервативной терапии дегенеративных заболеваний является поиск альтернативы НПВП. Были проведены многочисленные исследования по сравнительной эффективности терапии ревматических заболеваний суставов препаратом Цель® Т и НПВП [35]. Во всех исследованиях в качестве критерия сравнений использовали индекс WOMAC, при помощи которого были подтверждены преимущества препарата Цель® Т. Это относится к сравнению как с диклофенаком, так и ингибиторами ЦОГ-2. Побочный эффект у препарата Цель® Т не был отмечен ни в одном случае.

Приведем одно из этих многочисленных исследований [32]. Наблюдение проведено в 592 случаях с гонартрозом 1–2-й степени, 323 из этих пациентов в течение от 6 до 10 нед получали Цель® Т в количестве от 1 до 3 таблеток в день. В группе сравнения 269 больных получали ингибиторы ЦОГ-2 Целебрекс 100–200 мг или Виокс 12,5–25 мг. Обе группы сравнимы по выраженности клинических проявлений.

Через 4 нед в обеих группах отмечено достоверное снижение симптоматики. Улучшение в контрольной группе было несколько больше выражено, что объясняется быстрым эффектом действия ингибиторов ЦОГ-2, еще через 2 нед результаты лечения в обеих группах были абсолютно идентичны.

С этим совпадали результаты по шкале WOMAC. Спустя 4 нед ингибиторы ЦОГ-2 характеризовались большим влиянием на БС, однако через 6 нед лечения результаты в обеих группах были сходны.

Существенные различия отмечены в отношении переносимости препаратов. В 90,5% случаев лечения препаратом Цель® Т переносимость расценена как «отличная». При терапии ингибиторами ЦОГ-2 «отличной» переносимость была у 74% больных. Нежелательных эффектов терапии препаратом Цель® Т не было. На фоне применения ингибиторов ЦОГ-2 они отмечены в трех случаях и характеризовались диареей с рвотой, головокружением и неспецифическими проявлениями со стороны ЖКТ.

Определенные особенности имеет лечение гемофилической артропатии. На фоне хронического прогрессирующего течения гемофилического ОА доминирующим фактором при выборе лекарственного средства является достижение наилучшего соотношения между терапевтическим эффектом и риском снижения активности факторов

свертываемости крови и адгезивно-агрегационной активности кровяных телец, которые могут спровоцировать кровотечение [20].

Цель® Т вводили в сухой сустав 1 раз в неделю на протяжении 5 нед. Автор приходит к выводу, что при такой технологии препарат эффективен для купирования БС и позволяет восстановить функцию пораженного сустава. Положительные результаты получены при I–II стадии постгеморрагического ОА.

Препарат не влиял на активность факторов свертываемости крови, которые учувствуют в образовании фактора X (a). Функция тромбоцитов и активность фактора Виллебранда не менялись. Хорошая переносимость препарата Цель® Т, отсутствие негативного влияния на системы гомеостаза позволяют проводить пункционную терапию с применением минимального количества гемостатических препаратов [24].

Одним из достоинств препарата Цель® Т является то, что он может с успехом применяться в комплексе с традиционным лечением ОА [14]. Проводилась сравнительная оценка эффективности лечения гонартроза традиционным методом, включающим НПВП (Ортофен 25 мг 3 раза в день), Никошпан по 1 таблетке 3 раза в день, витамины, компрессы с Димексидом, физиотерапия (группа сравнения) с основной группой, у которой к проводимому лечению добавляли Цель® Т по 1 таблетке 3 раза в день. Общая продолжительность лечения в группах составила 4–5 нед. Исходно БС был примерно одинаковым в обеих группах (65,3 по визуальной аналоговой шкале – ВАШ в контрольной группе и 63,3 по ВАШ – в основной). К окончанию терапии в группе Цель® Т боли были почти в 2 раза меньше, чем в группе сравнения (соответственно 24 и 41,4). К году после лечения в контрольной группе боли нарастали до 56, тогда как после сочетания традиционного лечения с препаратом Цель® Т БС практически мало изменился (27,5).

При сочетании традиционного комплексного лечения с препаратом Цель® Т происходило достоверно более выраженное, чем в контрольной группе, уменьшение синовита, а клинический эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения. По данным ультразвукового исследования в отличие от контрольной группы наблюдались достоверное увеличение суставов с нормальной синовиальной оболочкой и уменьшение тендинитов всех мышечных сухожилий.

Применение препарата Цель® Т не приводило к увеличению нежелательных явлений лечения [14, 15]. Использование препарата Цель® Т совместно с НПВП позволяет уменьшить дозу последних и, стало быть, снизить их негативное влияние на организм.

Изучение экономических затрат при терапии НПВП с осложнениями от их применения, с одной стороны, и Цель® Т – с другой, показало, что переход к терапии последним может способствовать достоверной экономии финансовых ресурсов. С медицинской точки зрения такая смена совершенно оправдана при легкой и средней степени тяжести артроза, особенно с учетом длительности лечения, когда отсутствие побочных эффектов выходит на первый план [35].

В другом исследовании проводится сравнение хондропротективной терапии ОА с использованием препаратов Структум, Хондролон и Цель® Т в сочетании при необходимости с НПВП [15]. Результаты лечения во всех группах были примерно одинаковы. Вместе с тем затраты на терапию хондропротекторами значительно превышали стоимость терапии препаратом Цель® Т. Автор приходит к выводу, что с клинико-экономических позиций целесообразно сочетание курсового лечения, включающего Найз и Цель® Т.

Сочетание препарата Цель® Т с НПВП в уменьшенной дозе оправдано и при III (терминальной) стадии артроза, когда по каким-то причинам отказываются от оперативного вмешательства.

Таким образом, препарат Цель® Т как монотерапия или в комплексе с другими препаратами оказывается эффективным при ОА любой этиологии и локализации. Преобладание публикаций по лечению артроза коленного и тазобедренного сустава объясняется в первую очередь частотой поражения именно этих суставов и особой тяжестью клинических проявлений. Именно коленный и тазобедренный суставы – самая инвалидизирующая локализация ОА; 10% лиц старше 55 лет утрачивают трудоспособность из-за гонартроза [39]. Препарат эффективен как при первичном, так и при вторичном артрозе независимо от количества пораженных суставов. Лучшие результаты получены при ОА I–II стадии. Наилучший эффект применения мазей достигается при лечении моноартроза.

Около 30% населения страдают от болей в спине. Причиной вертеброгенных болей чаще всего является остеохондроз позвоночника – дегенеративное поражение межпозвонкового двигательного сегмента, в первую очередь межпозвонкового диска с разрушением пульпозного ядра и фиброзного кольца. В комплексе лечения остеохондроза используют и антигомотоксические препараты [11, 19, 22, 25].

Группой авторов разработана система биологической терапии остеохондроза с грыжами межпозвонковых дисков [21]. Авторы считают, что основными принципами успешного лечения остеохондроза позвоночника являются комбинированное использование биологических композитов с физиотерапией, гирудотерапией, их поэтапное назначение в зависимости от динамики состояния больного, длительное применение, электропунктурное тестирование дозы.

Восстановительное лечение включает четыре этапа в зависимости от поставленных задач. Цель® Т в комплексе лечения применяли на III этапе – восстановление метаболизма межпозвонковых дисков. При этом преследуются следующие задачи: редукция дегенеративных изменений, восстановление кровоснабжения и лимфооттока в позвоночном двигательном сегменте, улучшение клеточного дыхания, восстановление обменных процессов. При этом непосредственно Цель® Т обеспечивает прямое метаболическое действие на патологический субстрат заболевания, улучшая эластические свойства диска, повышает его гидрофильность. Цель® Т обладает рассасывающим и регенерирующим действием, стимулирует иммунологические са-ногенетические реакции и влияет на вертебральную деформацию.

В результате годичного лечения установлена нормализация высоты дисков в 67,4% в поясничном и 73,2% – в шейном отделе, достоверное исчезновение циркулярных протрузий в 78,6%, задних пролапсов дисков – в 18,8% случаев. Отмечено повышение гидрофильности межпозвонковых дисков, что свидетельствует о повышении их устойчивости к нагрузкам. Это совпадает с данными других исследований [43].

Инъекции смеси Цель® Т и Дискус композитум 2 раза в неделю вдоль правосторонних мышц в течение месяца с успехом применялись для купирования болей и увеличения подвижности позвоночника при остеохондрозе, спондилоартрозе, для купирования симптомов радикулита и невралгии [1].

Препарат Цель® Т в комплексе с другими антигомотоксическими средствами использовали при гомеосиниатрии БС при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника [11]. Выраженный анальгетический эффект был констатирован уже через 2 нед и продолжал нарастать в течение 6 мес. Через 18 мес у всех больных отмечалась стойкая ремиссия, тогда как в группе сравнения леченных традиционными технологиями за это время наступали обострения. Автор приходит к выводу, что Цель® Т в комплексе с другими антигомотоксическими препаратами воздействует на все механизмы патогенеза остеохондроза и способствует выраженному терапевтическому эффекту.

Среди дегенеративных поражений значительное место занимает плечелопаточный периартроз, или, правомернее, периартропатический синдром плеча. Процесс чаще всего связан с остеохондрозом позвоночника. Цель® Т обычно применяют при хроническом течении процесса [17, 27]. Препарат вводили 2 раза в неделю по 1–2 ампулы перифокально и в триггерные зоны, для усиления эффекта дополнительно назначали Цель® Т в виде таблеток и мази. Также применяли физиотерапевтическое лечение и ЛФК. Эффективность оценивали через 2, 4, 6 нед после начала терапии. Переносимость препарата Цель® Т оценена как хорошая, доказана его высокая терапевтическая эффективность при лечении периартропатического синдрома плеча [9, 17].

Препарат Цель® Т также использовали и при миофасциальных синдромах. Препарат назначали в виде внутримышечных инъекций одновременно с применением таблетированной формы. При назначении гомеопатической терапии учитывалась висцеральная патология с использованием акупунктурных сигнальных точек. В ряде случаев медикаментозная терапия дополнялась мануальной. Достоверно показано, что проводимая лекарственная терапия является эффективным методом за счет редукции мышечного гипертонуса и снижения уровня интенсивности болей. Мануальная терапия и Цель® Т при их совместном использовании обладают эффектом взаимного усиления, обеспечивая положительный результат в 92,6% случаев [9].

Таким образом, антигомотоксический препарат Цель® Т широко применяют для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательной системы. Всеми авторами отмечена его высокая переносимость. Не описано ни одного случая побочного эффекта препарата.

Он обладает хорошим противовоспалительным и обезболивающим действием, что позволяет рекомендовать его как полноценную альтернативу НПВП. Это особенно важно при длительном применении лекарства, когда прием НПВП вызывает выраженные нежелательные явления. При необходимости Цель® Т может применяться совместно с ингибиторами ЦОГ-2, что уменьшает вероятность негативного воздействия последних на организм.

Однако основное значение препарата Цель® Т в том, что он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее действие, активизирует синтез хондроцитов, увеличивает гидрофильность хряща и пульпозного ядра, обеспечивая тем самым их устойчивость к нагрузкам.

Препарат способствует выработке нормальной синовиальной жидкости, улучшая тем самым фрикционные характеристики в суставе и обменные процессы в хряще, оказывает иммуностимулирующее действие. Препарат влияет на патогенез заболевания и является базисным при лечении дегенеративных поражений.

Цель® Т применяется в виде внутримышечных, внутрисуставных, периартикулярных, паравerteбральных инъекций, гомеосиниатрии (введение в биологически активные точки), мезоинфильтрации (субдермальные инъекции в болевые точки), в виде таблеток и мази.

Достоинством лечения препаратом Цель® Т является и то, что оно может проводиться как в стационаре, так и амбулаторно. В зависимости от поставленных задач Цель® Т может сочетаться с другими антигомотоксическими средствами и иными лекарственными препаратами.

Цель® Т может с успехом использоваться в практике не только ортопеда-травматолога, но и хирурга, невролога, терапевта, артролога, ревматолога и гематолога.

Литература/References

1. Асвелен Д.В. Синдром пояснично-крестцовых болей. Биол. терапия. 2008; 2: 25. / Asvelen D.V. Sindrom poiasnichno-kreststovoykh bolei. Biol. terapiia. 2008; 2: 25. [in Russian]
2. Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: современный взгляд на проблему. Оренбург, 2003. / Bagirova G.G., Maiko O.Yu. Osteoartroz: sovremennyy vzglad na problemu. Orenburg, 2003. [in Russian]

3. Бонфилио Дж, Церра П. Исследование терапевтической эффективности переносимости антигомотоксического препарата Цель Т. Биол. терапия. 2000; 1: 13–8. / Bonfilio Dzh., Tsera P. Issledovanie terapevticheskoi effektivnosti perenosimosti antigomotoksicheskogo preparata Tsel' T. Biol. terapiia. 2000; 1: 13–8. [in Russian]
4. Вадик Р.Е., Штайninger К. и др. Терапия дегенеративных заболеваний препаратом Цель Т – результаты мультицентрического обследования 498 пациентов. Биол. медицина. 1995; 1: 27–34. / Vadik R.E., Shtaininger K. i dr. Terapiia degenerativnykh zabolevaniy preparatom Tsel' T – rezul'taty multitsentricheskogo obsledovaniia 498 patsientov. Biol. meditsina. 1995; 1: 27–34. [in Russian]
5. Волков А.И., Гусев Е.И. и др. Основные задачи международной декады (The Bone and joint Decade 2000–2010) в современной борьбе с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Научно-практ. ревматология. 2001; 2: 4–8. / Volkov A.I., Gusev E.I. i dr. Osnovnye zadachi mezhduнародной dekadyy (The Bone and joint Decade 2000–2010) v sovremennoy borbe s naibolee rasprostranennymi zabolevaniiami oporno-dvigatel'nogo apparata v Rossii. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2001; 2: 4–8. [in Russian]
6. Вольданска-Ононьска М., Рыкала-Ковальска А. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препарата Цель Т при внутрисуставных инъекциях и в виде мази при моноартрозе у больных с дегенеративными изменениями коленных суставов. Биол. терапия. 2000; 1: 19–21. / Vol'danska-Onon'ska M., Rykala-Koval'ska A. Sravnitel'naya otsenka terapevticheskoi effektivnosti preparata Tsel' T pri vnutrisustavnykh in'ektsiakh i v vide mazi pri monoartroze u bol'nykh s degenerativnymi izmeneniyami kolennykh sustavov. Biol. terapiia. 2000; 1: 19–21. [in Russian]
7. Дворкина И.Б., Майко О.Ю. и др. Метод биорезистентной терапии в комплексном традиционном лечении гонартроза. Тезисный доклад научно-практической конференции «Некоторые клинические аспекты работы врачей общей практики». Оренбург, 1998; с. 37–8. / Dvorkina I.B., Maiko O.Yu. i dr. Metod biorezistentnoy terapii v kompleksnom traditsionnom lechenii gonartroza. Tezisy doklady nauchno-prakticheskoi konferentsii "Nekotorye klinicheskie aspekty raboty vrachei obshchei praktiki". Orenburg, 1998; s. 37–8. [in Russian]
8. Думин П.В., Фурман Н.В., Семенов А.И., Семенова Е.В. Сравнительная эффективность применения раствора для инъекций Zeel T методом остеорефлексотерапии (ОРТ) с внутрисуставным и периартикулярным введением при лечении деформирующего остеоартроза коленных суставов. Биол. терапия. 1998; 2: 27–8. / Dumin P.V., Furman N.V., Semenov A.I., Semenova E.V. Sravnitel'naya effektivnost' primeneniia rastvora dlia in'ektsii Zeel T metodom osteorefleksoterapii (ORT) s vnutrisustavnym i periarтикулярным vvedeniem pri lechenii deformiruiushchego osteoartroza kolennykh sustavov. Biol. terapiia. 1998; 2: 27–8. [in Russian]
9. Карцев А.А. Комплементарная терапия миофасциальных болевых синдромов при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000. / Kartsev A.A. Komplementarnaya terapiia miofasi-al'nykh bolevykh sindromov pri osteokhondroze poiasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2000. [in Russian]
10. Керсшот Я. Применение биопунктуры при лечении хронических воспалительных заболеваний. Биол. терапия. 2008; 2: 10–2. / Kersshott J.A. Primenenie biopunktury pri lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy. Biol. terapiia. 2008; 2: 10–2. [in Russian]
11. Комлева Н.Е. Гомеосиниатрия болевых синдромов при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. Антигомотоксическая терапия боли. М., 2008; с. 4–6. / Komleva N.E. Gomeosiniatritia bolevykh sindromov pri nevrologicheskikh proiavleniyakh osteokhondroza pozvonochnika. Antigomotoksicheskaya terapiia boli. M., 2008; s. 4–6. [in Russian]
12. Лиля А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. Рус. мед. журн. 2003; 11, 28: 1558–62. / Lila A.M., Karpov O.I. Osteoartroz: sotsial'no-ekonomicheskoe znachenie i farmakoekonomicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii. Rus. med. zhurn. 2003; 11, 28: 1558–62. [in Russian]
13. Луний В.Л. Оценка эффективности гомеопатической терапии у больных гонартрозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. / Lunin V.L. Otsenka effektivnosti gomeopaticheskoi terapii u bol'nykh gonartrozom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. [in Russian]
14. Майко О.Ю. Эффективность применения методов гомеопатической и биорезонансной терапии гонартроза в условиях поликлиники. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000. / Maiko O.Yu. Effektivnost' primeneniia metodov gomeopaticheskoi i biorezonansnoy terapii gonartroza v usloviakh polikliniki. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Orenburg, 2000. [in Russian]
15. Майко О.Ю. Метод «затраты-эффективности» в оценке клинко-экономической эффективности хондропротективной терапии остеоартроза с использованием препаратов Структума, Хондронала и Цель Т. Биол. медицина. 2008; 2: 34–9. / Maiko O.Yu. Metod "zatratty-effektivnosti" v otsenke kliniko-ekonomicheskoi effektivnosti khondroprotektivnoi terapii osteoartroza s ispol'zovaniem preparatov Struktuma, Khondronola i Tsel' T. Biol. meditsina. 2008; 2: 34–9. [in Russian]
16. Насонова В.А., Холтаева Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов. Терапевт. арх. 2001; 5: 5–7. / Nasonova V.A., Kholtaeva N.G. Mezhdunarodnoe desiatiletie boleznei kostei i sustavov. Terapevt. arkh. 2001; 5: 5–7. [in Russian]
17. Потрафки Б., Шгайнбах А. Periarthropatia humeroscapularis i ee antigomotoksicheskaya терапия. Биол. терапия; 200 (1): 26–7. / Potrafki B., Shtainbakh A. Periarthropatia humeroscapularis i ee antigomotoksicheskaya terapiia. Biol. terapiia; 200 (1): 26–7. [in Russian]
18. Потрафки Б. Околосуставные инъекции препарата Цель Т при гонартрозе как альтернатива внутрисуставным инъекциям. Биол. медицина. 1996; 2: 15–6. / Po-
- trafki B. Okolosustavnye in'ektsii preparata Tsel' T pri gonartroze kak al'ternativa vnutrisustavnym in'ektsiim. Biol. meditsina. 1996; 2: 15–6. [in Russian]
19. Раисс Г. Антигомотоксическая терапия заболеваний позвоночника. Биол. медицина. 1996; 2: 9–14. / Raiss G. Antigomotoksicheskaya terapiia zabolevaniy pozvonochnika. Biol. meditsina. 1996; 2: 9–14. [in Russian]
20. Раскокова Е.А. Оптимизация восстановительной ортопедической терапии и функциональной реабилитации больных гемофилией при снижении трансфузионных нагрузок. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. / Raskokova E.A. Optimizatsiia vosstanovitel'noi ortopedicheskoi terapii i funktsional'noi reabilitatsii bol'nykh gemofiliei pri snizhenii transfuzionnykh nagruzok. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1991. [in Russian]
21. Ролик И.С., Галанов В.П. Грыжи межпозвонковых дисков поясничного отдела и их биологическая терапия. Биол. медицина. 1999; 1: 22–7. / Rolik I.S., Galanov V.P. Gryzhi mezhpozvonochnykh diskov poiasnichnogo otdela i ikh biologicheskaya terapiia. Biol. meditsina. 1999; 1: 22–7. [in Russian]
22. Румянцев Г.М., Яковенко А.М. и др. Эффективность терапии вертебробазиллярной недостаточности при остеохондрозе шейного отдела позвоночника препаратами. Тезисный доклад симпозиума «Heel» – «Биологические средства Хель» – комплексный подход к проблеме здоровья». 1997; с. 71. / Rumiantseva G.M., Yakovenko A.M. i dr. Effektivnost' terapii vertebrobasiliarnoi nedostatochnosti pri osteokhondroze sheinogo otdela pozvonochnika preparatami. Tezisy doklady simpoziuma "Heel" – "Biologicheskie sredstva Kheel" – kompleksnyi podkhod k probleme zdorov'ia". 1997; s. 71. [in Russian]
23. Степанова Л.В. Практический опыт антигомотоксической терапии заболеваний суставов в условиях санатория. Биол. медицина. 2000; 1: 49–50. / Stepanova L.V. Prakticheskii opyt antigomotoksicheskoi terapii zabolevaniy sustavov v usloviakh sanatorii. Biol. meditsina. 2000; 1: 49–50. [in Russian]
24. Суховей М.В., Ющенко П.В. Восстановительное лечение постгеморрагического остеоартроза коленных суставов у больных гемофилией антигомотоксическим препаратом Цель Т. Биол. терапия. 2000; 1: 7–12. / Sukhovei M.V., Iushchenko P.V. Vosstanovitel'noe lechenie postgemorragicheskogo osteoartroza kolennykh sustavov u bol'nykh gemofiliei antigomotoksicheskim preparatom Tsel' T. Biol. terapiia. 2000; 1: 7–12. [in Russian]
25. Фразе В., Бауэр Г. Современная гомеосиниатрия: практическое руководство. Т. 2. М.: Арнебия, 2005. / Frazhe V., Bauer G. Sovremennaya gomeosiniatritia: prakticheskoe rukovodstvo. T. 2. M.: Arnebia, 2005. [in Russian]
26. Хаине Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомотоксической терапией воспалительных заболеваний суставов. Биол. медицина. 1999; 1: 5–8. / Khaine Kh. Immunologicheskaya vospalitel'naya reaktsiia, vyzvannaia antigomotoksicheskoi terapiie vospalitel'nykh zabolevaniy sustavov. Biol. meditsina. 1999; 1: 5–8. [in Russian]
27. Хесс Х. Показания к применению препаратов Траумель С и Цель Т в травматологии и ортопедии. Биол. медицина. 1996; 2: 17. / Khess Kh. Pokazaniia k primeneniui preparatov Traumel' S i Tsel' T v travmatologii i ortopedii. Biol. meditsina. 1996; 2: 17. [in Russian]
28. Чабанов Д.А. Опыт применения комплексных препаратов Траумель С и Цель Т в спортивной медицине. Тезисы докладов симпозиума «Heel» «Биологические средства Хель» – комплексный подход к проблеме здоровья». СПб., 1997; с. 13–4. / Chabanov D.A. Opyt primeneniia kompleksnykh preparatov Traumel' S i Tsel' T v sportivnoi meditsine. Tezisy dokladov simpoziuma "Heel" "Biologicheskie sredstva Kheel" – kompleksnyi podkhod k probleme zdorov'ia". SPb., 1997; s. 13–4. [in Russian]
29. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС. Биол. медицина. 2006; 62. / Engelbert K. Bezopasnaia al'ternativa NPVS. Biol. meditsina. 2006; 62. [in Russian]
30. Basini G, Bussolati S et al. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. Biofactors 2007; 29 (1): 11–8.
31. Basini G, Santini SE et al. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. Ann NY Acad Sci 2007; 1095: 371–6.
32. Birnesser H, Klein H et al. A modern homeopathic medication works as well as COX-2 inhibitors. Der Allgemeinarzt 2003; 4: 261–4.
33. Corea P et al. La definizione della curva struttura patologia. La Med Biol 1997; 4: 29–34.
34. Lesiak A et al. Wstupna ocean sruteczchoci iniergi dostanonych preparatu Zeel w lezeniu choroby zwgrodnieniowej stawow kolanowych. Medycyna Biologiczna 1998; 2: 30–4.
35. Jacoby. Medikamentöse Arthrosetherapie: gesundheitseconomische Aspekte. Biol Med 2003; 2: 85–7.
36. Kwiatkowski K. Etiopatogeneza, profilaktyka i leczenie zachowawcze choroby zwyrodnieniowej stawow kolonowych. Chir Narz Ruchu Ortop Pol 1998; 63 (1): 29–46.
37. Mersch-Sundermann V, Kassie F et al. Extract of Toxicodendron quercifolium caused genotoxicity and antigenotoxicity in bone marrow cells of CD1 mice. Food Chem Toxicol 2004; 42 (10): 1611–7.
38. Orlandini A et al. L'efficacia di indagine in vitro. La Med Biol 1996; 3: 26–36.
39. Peat G, McCarty R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of healthcare. Ann Rheum Dis 2001; 60: 91–7.
40. Plotkin M, Smith A. Biomodulation by osteoarthritis. J Biomed Ther 2008; 2: 4–7.
41. Podbielkowski J, Nejman B. Roztwir do iniekcji Zeel P w leczeniu zmian zwyrodnieniowo-znisk. Stawow Doniesienie. Medycyna Biologiczna 1996; 2: 38–49.
42. Stancikova M, Bely M et al. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee. Rheumatologia 1999; 13: 101–8.
43. Weh L, Froschle G. Beeinflussung der Knorpelmechanik durch Medikamenteninkubation – eine biomechanische Studie. Extracta orthopedica 1982; 4: 303–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кавалерский Геннадий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: gkavaleriskiy@mail.ru

Силин Леонид Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

