

CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №2.2, 2017

VOL. 19, N2.2, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

Хроническая ишемия мозга

Помощь пациенту с диагнозом «Вегетососудистая дистония»

Визуально-диагностический мираж афазии

Диабетическая полиневропатия

Ведение пациента с болью в спине

Этические дилеммы современной нейрохирургии

Компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва

CONSILIUM MEDICUM
2017 г., Том 19, №2.2. Неврология и Ревматология.
2017, VOL. 19, NO. 2.2. Neurology and Rheumatology.

Главный редактор номера:
А.И. Федин – д-р мед. наук, проф.
Editor-in-Chief of the issue:
Anatoly I. Fedin, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов
Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 2 0 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. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

«Объединённая редакция»
Ob'edinyonnaya redaktsia

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса
Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

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,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
академик 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)

Смуглевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
академик 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)
Andrei 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)

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., чл.-кор. РАН, 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 I. 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)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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

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

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

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

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, 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. Cocherkin, 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)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, 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)

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

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)
Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

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

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

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

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

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

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir 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)

ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, 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)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Содержание

Contents

Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга Э.Ю.Соловьева	7	REVIEW Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia E.Yu.Soloveva	7
Особенности электрокинетических свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга К.Р.Бадалян, А.И.Федин, И.А.Василенко	13	ORIGINAL ARTICLE Features electrokinetic properties of red blood cells in patients with chronic brain ischemia K.R.Badalyan, A.I.Fedin, I.A.Vasilenko	13
Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»? В.А.Головачева, В.А.Парфенов	19	SHORT SURVEY How to help patients diagnosed with "vegetovascular dystonia"? V.A.Golovacheva, V.A.Parfenov	19
Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе внутренних сонных артерий Е.В.Старых, О.А.Баранова, И.В.Цой	27	ORIGINAL ARTICLE Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries E.V.Starykh, O.A.Baranova, I.V.Tsoi	27
Практика лечения боли в спине А.Н.Карнеев	32	REVIEW The practice of treating back pain A.N.Karneev	32
Визуально-диагностический мираж афазии М.М.Щербаклова	37	SHORT SURVEY Visual-diagnostic aphasia mirage M.M.Scherbakova	37
Комплексная терапия тревожных состояний у больных соматического профиля О.А.Шавловская	41	REVIEW Complex therapy of anxiety states in patients with somatic profile O.A.Shavlovskaya	41
Пациент с диабетической полиневропатией на амбулаторном приеме В.В.Захаров, В.Б.Сосина	45	REVIEW Patient with diabetic polyneuropathy on an outpatient visit V.V.Zakharov, V.B.Sosina	45
Возможность применения нимесулида у пациентов с поясничной болью П.Р.Камчатнов, М.А.Евзельман, А.В.Чугунов	52	REVIEW The possibility of using nimesulide in patients with lumbar pain P.R.Kamchatnov, M.A.Evzelman, A.V.Chugunov	52
Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование) И.Н.Самарцев, Н.А.Рашидов, С.А.Живолупов, М.Н.Воробьева	58	SHORT SURVEY Contemporary strategy of differential diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome (clinical study) I.N.Samartsev, N.A.Rashidov, S.A.Zhivolupov, M.N.Vorobieva	58
Содержание антител к эластину у больных системной склеродермией в зависимости от клинических вариантов заболевания О.В.Парамонова	67	ORIGINAL ARTICLE The level of antibodies to elastin in patients with systemic scleroderma, depending on the clinical variants of the disease O.V.Paramonova	67
Острая и хроническая боль: от симптома к осмыслению жизни пациента	70	CONFERENCE PAPER Acute and chronic pain: from the symptom to understanding of patient's life	70
Эпидемиологические показатели cerebrovasкулярной болезни в Тюменской области за 2007–2016 гг. Д.И.Лебедева, Н.С.Брынза, А.Г.Немков, А.М.Нямцу, О.В.Андреева, А.С.Орлова, Е.С.Акарачкова	75	ORIGINAL ARTICLE Epidemiologic characteristics of cerebrovascular disease in Tyumen district in 2007–2016 D.I.Lebedeva, N.S.Brynza, A.G.Nemkov, A.M.Njamcu, O.V.Andreeva, A.S.Orlova, E.S.Akarachkova	75
Этические дилеммы современной нейрохирургии Б.Л.Лихтерман, Л.Б.Лихтерман, В.В.Могила, М.А.Спиру	79	REVIEW Ethical dilemmas of modern neurosurgery B.L.Likhterman, L.B.Likhterman, V.V.Mogila, M.A.Spiru	79
Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации О.В.Котова, Е.С.Акарачкова	85	REVIEW Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation O.V.Kotova, E.S.Akarachkova	85

Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга

Э.Ю.Соловьева✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉ellamolovieva@ya.ru

В статье обсуждаются концепция хронической недостаточности церебрального кровообращения, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга разной степени выраженности, результаты экспериментальных и клинических исследований экстракта гинкго билоба, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, память, высшие психические функции.

Для цитирования: Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 7–12.

REVIEW

Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia

E.Yu.Soloveva✉

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
✉ellamolovieva@ya.ru

Abstract

The article discusses the concept of chronic cerebral insufficiency failure, manifested by a progressive multifocal disorder of brain functions of varying severity, the results of experimental and clinical studies of the extract of ginkgo biloba, which proved the possibility of the drug to quickly and effectively influence the various links in the pathogenesis of cognitive impairment.

Key words: chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, memory, higher mental functions.

For citation: Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 7–12.

На сегодняшний день изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиопатогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) – недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [1].

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и/или повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта либо транзиторной ишемической атаки) или субклинически [1–7]. В связи с этим любопытно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни указаний на перенесенный инсульт не было [4]. Основным патогенетическим механизмом ХИМ является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения в результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза и других состояний. При этом возникает все большая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Немаловажным является процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, приводящий также к развитию или усилению гипоксии мозга. Сама же по себе гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [2].

Для диагностики ХИМ используется подход, который реализован в критериях ишемической сосудистой деменции, предложенных в штате Калифорния [8] и критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN [9], он определяет наличие признаков (клинических, анамнестических, ин-

струментальных) поражения головного мозга; признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики, а также клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

В зависимости от выраженности нарушений принято выделять 3 стадии ХИМ: I стадия характеризуется преимущественно субъективными неврологическими симптомами. Наиболее частые среди них: головная боль, повышенная утомляемость, умеренное снижение работоспособности, головокружение несистемного характера, шум в ушах, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), сна. Расстройства эмоционально-волевой сферы определяются невротоподобными астеническими и астенодепрессивными состояниями. В неврологическом статусе часто выявляются достаточно стойкие объективные расстройства в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма.

Вторая стадия характеризуется признаками сосудистой недостаточности диффузного или регионарного типа, при этом отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. 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. У части больных могут выявляться легкие подкорковые нарушения и нарушения походки (шаркающая, семенящая). На этой стадии уже возможно вычленить отдельный доминирующий синдром, который наиболее существенно снижает профессиональную и социальную адаптацию.

У больных в III стадии заболевания в клинической картине преобладают симптомы очагового поражения нервной системы: двигательные нарушения от легкого монопареза руки до выраженного гемипареза, расстройств статики и координации, нарушения чувствительности, в отдельных случаях гемипареза, речевые нарушения, психорганические проявления. Больные этой стадии характеризуются более очерченным дискоординаторным, амиостатическим, психоорганическим, псевдобульбарным, пирамидным синдромами, каждый из которых достаточно выражен, в отличие от предшествующей стадии, где доминирует лишь один. Выраженность субъективных симптомов у этих пациентов часто не отличается от таковых при ХИМ I стадии, но больные предъявляют меньше жалоб, что объясняется снижением критики к своему состоянию. У больных III стадии часто имеется клинически выраженный дефект функционирования статолокомоторной системы, обеспечивающей ходьбу и равновесие. Клиническими проявлениями расстройства статолокомотории являются мозжечковая атаксия, нарушение равновесия, симптомы нарушения ритма ходьбы в виде нарушения инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), «застывания» во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы), патологическая асимметрия шага. Полиморфность клинических симптомов у больных в III стадии связана в первую очередь с диффузностью поражения головного мозга, наибольшей подверженностью ишемическому процессу подкоркового белого вещества, соединяющего лобную кору с другими структурами, участвующими в обеспечении статолокомоторных функций.

На III стадии ХИМ, как правило, присутствуют сосудистые когнитивные расстройства, обозначаемые в отечественной литературе как сосудистая деменция – одно из наиболее тяжелых осложнений, развивающихся при неблагоприятном течении сосудистой мозговой недостаточности. По статистике сосудистая этиология лежит в основе не менее 10–15% деменций в пожилом возрасте [5].

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» в 1994 г. был предложен известным ангионеврологом В.Хачински для обозначения нарушений высших мозговых функций, обусловленных цереброваскулярной патологией и имеющих характерные особенности, позволяющие дифференцировать их от когнитивных расстройств нейродегенеративной природы. Сосудистая деменция, как и ХИМ в целом, является патогенетически разнородным состоянием. Она возможна после единичного инсульта в стратегической для когнитивной деятельности зоне головного мозга, однако значительно чаще вызвана повторными инсультами (мультиинфарктная деменция). Другим патогенетическим механизмом сосудистой деменции является ХИМ, для которой характерны изменения белого вещества головного мозга. Достаточно часто помимо ишемии и гипоксии головного мозга в патогенезе деменции при сосудистой мозговой недостаточности важную роль играют вторичные нейродегенеративные изменения, которые усугубляют и модифицируют когнитивные расстройства при сосудистой мозговой недостаточности. В таких случаях правомерен диагноз смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции.

Ключевым звеном, лежащим в основе ХИМ у подавляющего большинства больных, следует признать не первичное поражение тех или иных корковых зон или систем, а нарушение связей между различными корковыми отделами и субкортикальными структурами, приводящее к их разобщению (disconnection syndrome). Ведущая роль при этой патологии в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами центральной нервной системы [10]. Клиническим выражением патологического процесса является возникновение не изолированно-

го синдрома, что встречается редко, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, некоторые из них до определенного момента протекают субклинически, выявляясь лишь при использовании специальных тестов и проб [2, 6], использование которых позволяет провести своевременную диагностику и назначить адекватное лечение.

Особенности ишемического воздействия на церебральные корковые структуры обуславливают специфику поражения центральной нервной системы у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, формируя расстройства высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций.

В рамках исследовательской работы по изучению клинико-патогенетических и прогностических аспектов изучения ХИМ на кафедре неврологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова проведено нейропсихологическое обследование 124 пациентов с ХИМ в разных стадиях заболевания (I стадия – 39, II – 40, III – 45 человек).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у обследуемых пациентов явились нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Нарушения памяти носили, как правило, модально-неспецифический характер, максимально проявляясь в зрительной сфере и слухоречевой модальности. В меньшей степени у обследованного контингента больных страдала оперативная память (среднее и тяжелое снижение в 50% наблюдений) и относительно сохранной осталась кратковременная память на числа (41,9% больных имели нормальные показатели).

Общее время выполнения всех тестов оказалось большим в группе больных с III стадией заболевания, однако во всех стадиях отмечено четкое возрастание времени выполнения интеллектуальных операций – серийного счета «100–7» (при нормативе 40 с) и увеличение времени запоминания 10 слов.

Анализ тестируемых данных показал особенности состояния внимания и сенсомоторной сферы в разных группах больных. Характерным для пациентов с I стадией при исследовании по Крепелину и таблицам Шульте был вариант ошибок, связанных с переходом счета через десяток и невыполнением нормативного времени, что свидетельствовало о легкой недостаточности концентрации внимания.

У пациентов со II стадией регистрировались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу, что свидетельствовало главным образом о неустойчивости внимания. Больные в III стадии ишемии мозга демонстрировали истощаемость психических функций, что выражалось тенденцией к увеличению времени, затрачиваемого на выполнение заданий. На рис. 1 представлена кривая истощаемости, построенная графически на основании результатов опытов отыскивания чисел по таблицам Шульте, на рис. 2 – кривая истощаемости, построенная графически на основании количества сложений в строке по методике Крепелина.

Из рисунков видны две выявленные формы церебростении: гиперстеническая, характерная для больных во II стадии заболевания, проявляющаяся началом выполнения заданий в быстром темпе (за счет волевых усилий), резким его спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям, и гипостеническая форма, характерная для больных в III стадии, при которой кривая истощаемости отличается невысоким исходным уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей, без заметных колебаний в сторону улучшения. Установление равномерности темпа выполнения задания имело прогностическое значение. Обнаружение у одного и того же больного смены гиперстенической формы кривой истощаемости на гипостеническую рассматривалось как признак прогрессивности

Рис. 1. График результатов проб по таблицам Шульте.

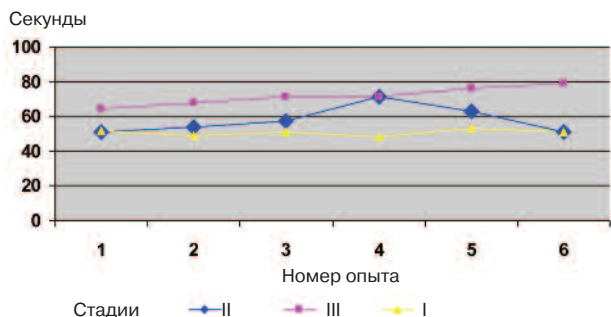
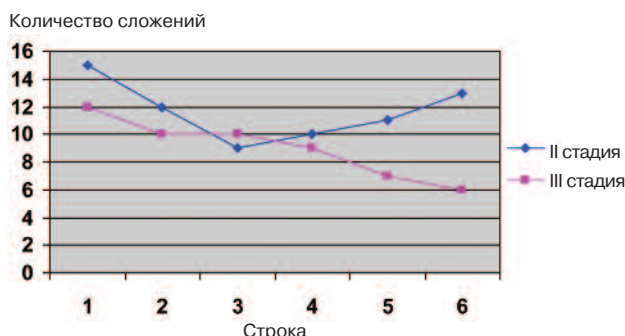


Рис. 2. Кривая истощаемости, построенная графически на основании количества сложений в строке по методике Крепелина.



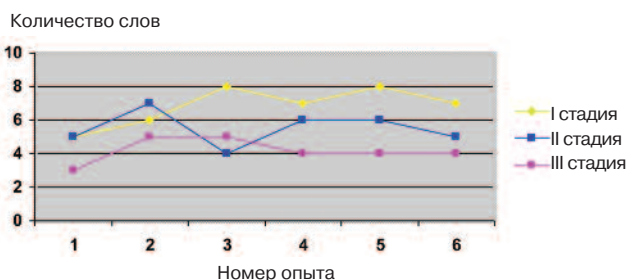
заболевания и, в частности, способствовало дифференцированию атеросклеротической астении от наблюдающихся в пожилом возрасте соматогенных или психогенных астенических состояний.

У больных в III стадии мы обнаружили типичные ошибки выполнения заданий, связанные с недостаточностью критики, когда отчет велся вопреки инструкции (вместо 7 вычиталось 10 и т.п.), расстройством активного внимания – когда больной пропускал отдельные числа, показывал вместо одного другое, внешне похожее (например, 8 вместо 3). Сочетание нарушенного внимания и повышенной истощаемости проявлялось в увеличении количества ошибок в каждой последующей таблице. В некоторых случаях наблюдалась ошибка такого рода – искомое однозначное число показывается в двухзначном, в состав которого оно входит: например, вместо того, чтобы показать число 2, обследуемый находил цифру 2 в числах 12 или 22. Эти данные интерпретировались как существенный результат ослабления памяти и активного внимания у больных с выраженной ишемией мозга, связанный с расстройствами подвижности психических процессов.

Исследование памяти включало методики, выявляющие признаки нарушения мнестической функции. Результаты теста «Запоминание 10 слов по А.Р.Лурия» свидетельствовали о следующих особенностях запоминания: у больных в I и II стадиях непосредственное запоминание не было нарушено (после зачитывания 10 слов больные воспроизводили в 4–5 попытках не менее 7 слов), однако долговременная память была снижена, так как через 20–30 мин без предварительного предупреждения пациенты воспроизводили меньше 7 слов.

Таким образом, при хронической ишемии в начальных стадиях страдает прежде всего способность удержания серий следов изолированных элементов (слов) в результате побочной (интерферирующей деятельности), при этом способность удержания следов организованных структур (при дополнительных пробах на запоминание фраз, рассказов) страдает меньше. По мере прогрессирования ише-

Рис. 3. Кривая запоминания 10 слов по А.Р.Лурия в разных стадиях заболевания.



мии виды расстройства памяти усугублялись – страдала как непосредственная, так и долговременная память. При этом выраженность расстройств запоминания соответствовала степени ишемии мозга. Кривые запоминания 10 слов представлены на рис. 3. Здесь видно, что кривая запоминания в I стадии неравномерна, со спадами, при этом во II стадии неравномерность усиливается, характер кривой – гиперстенический. У больных в III стадии хронической ишемии кривая запоминания становится более ровной, торпидной, уровень достижений крайне низок.

Отмечены особенности запоминания – множество привнесенных самими испытуемыми слов. Запомнившиеся слова повторяются многократно. Волевые усилия не приводят к улучшению результата. Тип кривой – гипостенический. Исследование ассоциативной памяти позволило установить у основной массы больных легкую или среднюю степень ее снижения. Так, если при начальных стадиях ошибочно воспроизведенные слова всегда находились в ассоциативной связи с одним из слов предъявленной пары, то по мере прогрессирования заболевания появлялись слова, лишенные какой бы то ни было ассоциативной связи с заданным. Тот факт, что ассоциативная память при исследовании «легкими ассоциациями» на любой стадии заболевания хронической ишемии у 124 больных была сохранна, свидетельствовала о том, что в группах обследуемых не было лиц с признаками глубокого слабоумия, для которых характерны расстройства логически-смысловой ассоциативной памяти в параллелизме со снижением уровня обобщения и отвлечения.

Кратковременная память исследовалась путем воспроизведения числовых рядов в прямом порядке и оперативная память – при воспроизведении числовых рядов в обратном порядке. Результаты обследования выявили достаточно сохранный уровень кратковременной памяти у всех обследованных больных и выраженное снижение элементов оперативной памяти по мере прогрессирования патологии мозга, что в первую очередь может быть связано с изменениями в следовой деятельности мнестических процессов – ослабление фиксации и инертность уже зафиксированных следов. Исследование зрительной памяти в тесте Бентона проводилось в сравнении со специальными таблицами возможных ошибочных репродукций каждой картинке – образца Бентона и показало крайне низкие показатели во всех трех группах: в среднем пациенты запоминали по две карточки, что соответствует грубой степени снижения зрительной памяти. Среди ошибок преобладали в первую очередь ошибки «опущения» и затем – «деформации».

Так, у пациентов с I и II стадиями наиболее типичными были ошибки в перестановках главной фигуры справа налево, по вертикали, вокруг оси, полный или частичный пропуск малых фигур, повторение (дубликация) малых фигур, дубликация основной фигуры, расположение периферической фигуры между главными или внутри главной, поворот фигур на рисунке на 90°.

У больных в III стадии регистрировались деформация фигур по размерам, повторение элементов фигуры, их контаминация и персеверация, вставки и полный пропуск образов, значительное искажение фигур, вставки в фигуры, полный пропуск образа, что можно связать с наблюдением у этих больных недостаточности симультанного гнозиса и конструктивного праксиса без явных очаговых симптомов выпадения функций коры головного мозга.

Таким образом, в клинической картине больных ХИМ выявлены характерные признаки прогрессирующего нарастания когнитивных нарушений, коррелирующие со стадией процесса.

У больных в I стадии ХИМ прослеживалось сочетание отчетливых дефектов активационного обеспечения деятельности и ее динамических параметров с модально-неспецифическими нарушениями кратковременной памяти и внимания, эмоциональными расстройствами при отсутствии выраженного снижения контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, а также относительной сохранности операциональных составляющих психической деятельности (праксис, гнозис, речь).

В 33,7% случаев у больных во II стадии ХИМ нейропсихологическое тестирование показало выраженные модально-неспецифические нарушения кратковременной памяти, сопровождавшиеся повышенным торможением следов интерферирующими воздействиями. Одновременно с этим наблюдалось расстройство активационного обеспечения деятельности, что выражалось в неустойчивости внимания, колебаниях продуктивности выполнения заданий, общей истощаемости в ряде случаев в пределах одной пробы. При этом динамические параметры деятельности были относительно сохранены. Отмечались нарушения эмоциональной сферы в виде эмоциональной лабильности, плаксивости, тревожности. Обращали на себя внимание сохранность реципрокной (разнонаправленной) координации и наличие легких координаторных ошибок при выполнении проб на динамический праксис. В то же время у больных не было выраженных нарушений гнозиса, праксиса и речи, сохранены контроль, программирование и произвольная регуляция деятельности.

В отдельных случаях наблюдались нарушения произвольной регуляции деятельности и трудности вербальных мнестико-интеллектуальных функций, свидетельствующие о преимущественном поражении структур левого полушария. Наряду с этим наблюдались дезавтоматизация деятельности, трудности переключения в отдельных заданиях, что свидетельствовало о нарушении динамических параметров, тогда как активационное обеспечение было относительно сохранным.

С наибольшей частотой у больных в III стадии ХИМ (75,3%) встречалась интеллектуальная недостаточность, обусловленная дисфункцией глубоких и переднелобных структур мозга. В нейропсихологическом статусе больных на первый план выступали нарушения высших форм регуляции: симптомы патологической инертности в виде интеллектуальных и двигательных системных персевераций; недостаточность собственно функций контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности. Так, при исследовании мышления обнаружено не только снижение уровня обобщения и отвлечения, но и критичности мыслительной деятельности. В 43% случаев выявлены отчетливые дефекты речевой регуляции движений – регуляторная апраксия. Наблюдались тенденция к беспорядочному отстукиванию ритмов, одинаковая сила ударов в акцентированных ритмах.

В структуру синдрома входили также модально-неспецифические расстройства кратковременной памяти, которые носили смешанный по своим механизмам характер. Имели место выраженные расстройства памяти, соединявшие в себе сужение объема непосредственного запомина-

ния, повышенное влияние интерферирующей деятельности, нарушение избирательности при воспроизведении. Запоминание носило ригидный характер с рано возникающим плато на уровне 3–4 слов. Страдало запоминание фраз и рассказов, т.е. дефект памяти распространялся и на смысловой уровень организации материала. В целом данную нейропсихологическую картину можно связать с дисфункцией лобных (в первую очередь префронтальных конвекситальных) отделов и системы их корково-подкорковых связей.

Синдром нарушений высших психических функций в 13,3% случаев определялся преимущественной патологией со стороны теменно-височных областей мозга. Оптико-пространственные нарушения выявлялись при выполнении двуручных пространственных проб, срисовывании объемных фигур, мысленном перевороте фигур вокруг своей оси в различных плоскостях. У значительной части больных этой группы наблюдались дефекты кинестетической основы движений, определялись элементы афферентной моторной афазии в виде трудностей произнесения сложных слов, а также слабость номинативной функции речи (латенция при назывании, амнестические западения, требующие подсказки). Состояние когнитивных функций у 13,3% больных соответствовало нижней границе возрастной нормы. Изменения эмоциональной сферы выражались в инертности, вязкости, ощущении ослабления эмоций.

Можно полагать, что выявленные патопсихологические изменения свидетельствуют о нарушениях деавтоматизации в психической деятельности больных ХИМ, снижении по мере прогрессирования заболевания резистентности и подвижности психической функции.

При оценке выраженности нарушений когнитивных функций на основании данных тестирования по шкалам MMSE (Краткое Исследование Психического Состояния), FAB (батарея лобной дисфункции), теста рисования часов (ТРЧ) и GDR (шкала общего ухудшения) все больные независимо от стадии ХИМ были разделены на пять следующих групп: без когнитивных нарушений, с преддементными когнитивными нарушениями, легкими когнитивными нарушениями, умеренно выраженными когнитивными нарушениями, деменцией лобного типа.

Исследование показало, что по мере прогрессирования ХИМ нарастает число пациентов с клинически выраженными нарушениями когнитивных функций.

При этом у пациентов с I стадией ХИМ, составляющих 31,5% от общего числа больных, преддементные и легкие когнитивные нарушения обнаруживаются в 26,6% случаев. Во II стадии из 40 пациентов преддементные нарушения выявлены в 55% случаев, легкие когнитивные – 37,5%, умеренные когнитивные – 0,08%. В III стадии пациентов с преддементными нарушениями не выявлено, легкими когнитивными нарушениями страдают всего 3 (6,7%) человека, подавляющее большинство больных (80%) в III стадии ХИМ страдают умеренными когнитивными расстройствами. При сопоставлении результатов тестов MMSE, FAB и ТРЧ в 6 (13,3%) случаях у больных в III стадии выявлен крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов), что позволило диагностировать у данных пациентов деменцию лобного типа. Снижение у 79,9% больных показателя MMSE при сохранном уровне показателя FAB свидетельствует, что подавляющее число тестируемых пациентов страдали сосудистой (псевдоальцгеймеровской деменцией). Случаев умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа со снижением как показателя MMSE, так и показателя FAB, ТРЧ не выявлено.

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения нейропсихологических тестов для оценки выраженности когнитивных расстройств, применение которых

позволяет не только обнаружить нарушения познавательной функции даже при начальных клинических проявлениях ишемии мозга, но и своевременно назначить, а также оценить эффективность их медикаментозного лечения.

На сегодняшний день для коррекции когнитивных нарушений используются самые разные лекарственные формы. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата.

Среди различных лекарственных средств, способных оказывать профилактический и лечебный эффект при умеренных когнитивных нарушениях, активно изучается препарат Танакан (EGb 761) в связи с его широким терапевтическим диапазоном и отсутствием серьезных противопоказаний и побочных эффектов.

Танакан представляет собой стандартизированный и титрованный экстракт из натурального сырья и имеет в своей действующей основе следующие компоненты: флавоноидные гликозиды – 24%; терпеновые вещества – 6%; гинкголиды А, В, С, билобалиды. Механизм действия Танакана основан на полимодальном, синергичном положительном влиянии как на реологические свойства крови, так и на головной мозг за счет антиоксидантного и нейропротективного эффектов. Нейропротективные свойства Танакана обусловлены способностью входящих в состав препарата флавоноидных гликозидов блокировать свободные радикалы и ингибировать протеинкиназу. Другой компонент – гинкголид В является антагонистом фактора активации тромбоцитов, продукция которого усиливается в условиях церебральной ишемии, что способствует нарушению реологических свойств крови и высвобождению свободных радикалов. Вазотропное действие экстракта гинкго включает наличие у данного препарата вазорегулирующего и реологического эффектов. Помимо нормализации процессов микроциркуляции препарат выгодно отличается способностью повышать венозный тонус.

Антиоксидантные свойства Танакана проявляются как прямым, так и косвенным влиянием на процессы свободнорадикального окисления. Прямое антиоксидантное действие связано со способностью флавоноидов, входящих в состав EGb 761, нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [11]. Косвенное – определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической антиоксидантной защитной системы – супероксиддисмутазы и каталазы, стимулировать синтез глутатиона [12] и, кроме того, уменьшать возрастзависимую активацию моноаминоксидазы типа В – фактора свободнорадикального окисления и важного маркера старения мозга [13]. При этом терпенолактоны потенцируют и ускоряют действие флавоноидов.

Нормализующее влияние Танакана на функции митохондрий, наиболее выраженное в гиппокампе, стриатуме и черной субстанции, обуславливает его ноотропный эффект, реализующийся прямым нейропластическим действием на нейроны гиппокампа с увеличением числа межнейронных связей [14, 15].

Кроме того, Танакан обладает активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, связанные со стимуляцией обратного захвата холина в синапсомемах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [16]. Помимо нормализации когнитивных и психоэмоциональных функций для Танакана свойственны антидепрессивный, анксиолитический и антиастенический эффекты, реализующиеся воздействием на серотонинергические и адренергические процессы [17]. Танакан

Рис. 4. График результатов проб по таблицам Шульте на фоне лечения Танаканом.

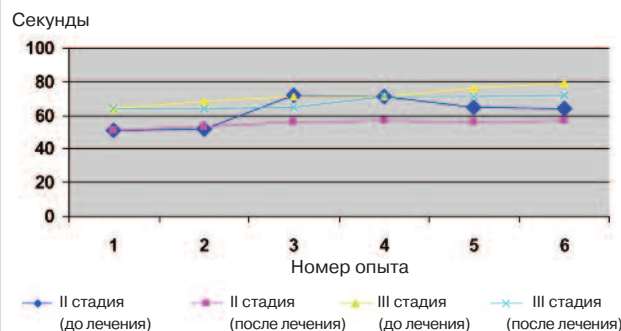


Рис. 5. График результатов проб по методике Крепелина на фоне лечения Танаканом.

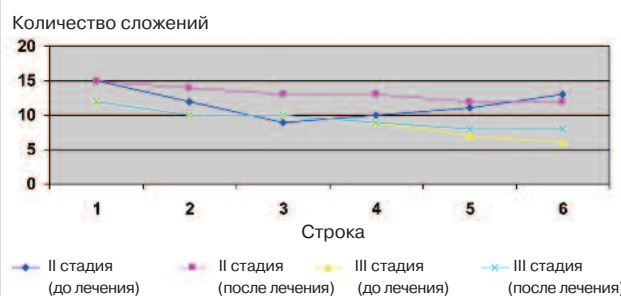
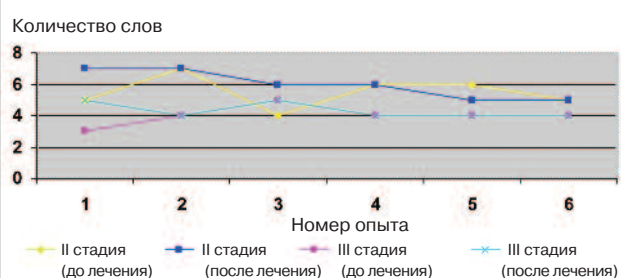


Рис. 6. График результатов пробы на запоминание из 10 слов на фоне лечения Танаканом.



способен участвовать в регуляции пластических перестроек в нервной ткани, опосредованных взаимодействием с глутаматергическими рецепторами [18], оказывать мембраностабилизирующее действие за счет улучшения параметров микровязкости и нейрональных мембран [19], влиять на концентрацию в мозге и сосудистой стенке ростовых факторов – нейротрофинов за счет активации их экспрессии [20].

В последние годы получены экспериментальные данные о возможности препарата влиять на процессы патологического амилоидогенеза – одного из основных механизмов развития деменции альцгеймеровского типа [21]. И, хотя на сегодняшний день по данным завершенных крупномасштабных проспективных плацебо-контролируемых исследований (GuidAge – 2820 пациентов и GEM – Ginkgo in Evaluation of Memory Study – 3069 человек) не удалось подтвердить возможность предупреждения развития деменции с помощью EGb 761 [22, 23], статистические различия в группе больных, получавших EGb 761 не менее 4 лет, и в группе плацебо позволяют продолжить изучение применения EGb 761 в данном направлении.

Результаты экспериментальных исследований, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений,

позволили активно использовать Танакан в клинической практике.

Комплексное позитивное действие Танакана на когнитивные функции – улучшение пространственной памяти и способности к запоминанию, облегчение процессов восприятия информации, связанные с активацией сенсорных функций, влияние на объем запоминания и воспроизведения, концентрацию и устойчивость внимания, ассоциативные процессы и психомоторные функции – подтверждено рядом зарубежных и отечественных мультицентровых исследований [23–25].

С целью изучения эффективного действия Танакана на процессы церебрастении, в основе которой лежит дисфункция систем регуляции и контроля деятельности, прежде всего систем, которые поддерживают внимание, в результате чего привычная деятельность выполняется с избыточным непродуктивным напряжением сил, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности, нами проведено открытое терапевтическое наблюдение, в которое были включены пациенты с ХИМ (21 из 124) со II (n=11) и III стадией (n=10) в возрасте от 55 до 78 лет. В наблюдение не включались пациенты с деменцией.

Результаты исследований оценивались на фоне 12-недельного приема Танакана в суточной дозе 120 мг/сут.

Оценка динамики отдельных когнитивных функций показала, что на фоне терапии исследуемым препаратом наиболее выраженная и клинически существенная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности.

Анализ динамики нейропсихологических показателей показал, что улучшение нейродинамических функций выявлено в обеих группах, в то же время достоверное улучшение оценки устойчивости внимания отмечено у больных во II стадии, у которых кривая истощаемости, имевшая изначально гиперстенический тип, проявляющийся началом выполнения заданий в быстром темпе, резким его спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям, приобрела более «пологую» форму, указывающую на установление равномерного темпа выполнения заданий. У больных в III стадии с исходно невысоким уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей выполнения заданий отмечены заметные колебания в сторону улучшения качества работоспособности (рис. 4–6).

Анализ изменения показателей субъективной шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) в ходе лечения препаратом Танакан выявил снижение среднего балла общей астении к концу терапии у больных во II стадии до $11,3 \pm 2,7$, III стадии – до $13,6 \pm 2,3$. Наиболее значимый процент уменьшения наблюдался у больных во II стадии ХИМ в разделах «физическая астения» (37,2%) и «психическая астения» (33,4%), у больных в III стадии ХИМ наиболее существенное улучшение (35,9%) – в разделе «психическая астения».

Таким образом, на фоне лечения Танаканом отмечается значимое улучшение когнитивного функционирования в первую очередь за счет улучшения концентрации внимания, повышения активности, ускорения темпа психических процессов. При этом обеспечивается восстановление активности и работоспособности.

Препарат отличают хорошая переносимость, отсутствие значимых побочных эффектов, что позволяет назначать его разным группам больных с рекомендацией курсового использования.

Литература/References

- Федин А.И., Румянцев С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М.: Интермедика, 2002. / Fedin A.I., Rumiantseva S.A. Izbrannyye voprosy bazisnoi intensivnoi terapii narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya. M.: Intermedika, 2002. [in Russian]
- Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики. М.: Интермедика, 2002. / Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. Insult: printsipy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. M.: Intermedika, 2002. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001; с. 45–98. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogogo mozga. M., 2001; s. 45–98. [in Russian]
- Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 658–64. / Damulin I.V. Sosudistyye kognitivnyye narusheniya: klinicheskie i terapevticheskie aspekty. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (9): 658–64. [in Russian]
- Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 685–8. / Zakharov V.V. Umerennyye kognitivnyye rasstroystva. Diagnostika i lechenie. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (9): 685–8. [in Russian]
- Маньковский Б.Н., Слонимская В.М. Гипертонические энцефалопатии. Врачебное дело. 1959; 7. / Man'kovskii B.N., Slonimskaya V.M. Gipertonicheskie entshefalopatii. Vrachebnoye delo. 1959; 7. [in Russian]
- Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта. Врач. 2004; 6: 26–32. / Skvortsova V.I. Neiroprotektivnaya strategiya ishemicheskogo insul'ta. Vrach. 2004; 6: 26–32. [in Russian]
- Chui et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability. Arch Neurol 2000; 57: 191–6.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia – diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. J Neurology 1993; 43: 250–60.
- Gupta CM. Phospholipids in disease. In : Phospholipids Handbook, 1993; p. 895–905.
- Mairs I, Marroci L, Droy-Lefaix MT et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract Egb 761. Biochem Pharmacol 1995; 49: 1649–55.
- Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM et al. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (Egb 761) in rats. Phytother Res 2001; 15: 449–51.
- Pardon MC, Joubert C, Perz-Diaz F et al. In vivo regulation of cerebral monoamine oxidase activity in senescent controls and chronically stressed mice by long-term treatment with Ginkgo biloba extract (EGB 761). Mech Ageing Dev 2000; 13: 157–68.
- Tchantchou F, Xu Y, Wu Y et al. EGB 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J 2007; 21: 2400–8.
- Timiras PS. Physiological Basis of Aging and Geriatrics. N.Y.: CRC Press, 2003.
- Kristofikova Z, Benesova O, Tejkalova H. Changes of high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (Tacrine and Ginkgo biloba extract). Dementia 1992; 3: 304–7.
- Huquet F, Drieu K, Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1A receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761). J Pharm Pharmacol 1994; 46: 316–8.
- Williams B, Watanabe C, Schultz P. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. Neurobiol Aging 2004; 25 (7): 955–62.
- Stoll S, Scheuer K, Pohl O et al. Ginkgo biloba extract (EGB 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 144–9.
- Sun B, Hu Y, Yuan H et al. Extract of Ginkgo biloba promotes the expression of VEGF followed subarachnoid hemorrhage in rats. Int J Neurosci 2009; 119: 995–1005.
- Yao ZX, Han Z, Drieu K, Papadopoulos VJ. Ginkgo biloba extract (Egb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels. Nutr Biochem 2004; 15 (12): 749–56.
- Andrieu S, Ousset PJ, Coley N et al. GuidAge study GROUP. Curr Alzheimer Res 2008; 5 (4): 406–15.
- Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGB 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. Neurology 2006; 67 (9): S6–S11.
- DeKosky ST, Fitzpatrick A, Ives DG. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: Design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extracts in prevention of dementia. Contemporary Clinical Trials 2006; 27: 238–53.
- LeBars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA 1997; 278: 1327–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Соловьева Элла Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ellasolovieva@ya.ru

Особенности электрокинетических свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга

К.Р.Бадалян^{✉1}, А.И.Федин¹, И.А.Василенко²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида». 115035, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 52/45

✉kalliroya@mail.ru

Цель исследования – выявление диагностических критериев хронической ишемии мозга (ХИМ) на основе экспресс-анализа электрокинетических показателей эритроцитов венозной крови.

Материалы и методы. Исследовали эритроциты венозной крови 95 пациентов с ХИМ и 54 практически здоровых доноров. Для выполнения электрофоретического клеточного анализа эритроцитов использовался экспресс-метод компьютерного микроэлектрофореза.

Результаты. Выявлено, что с увеличением тяжести заболевания увеличивался процент неподвижных эритроцитов и снижалась электрофоретическая подвижность клеток, а также отмечалось уменьшение гетерогенности анализируемой популяции по амплитуде колебаний эритроцитов. При анализе толщины комплекса интима–медиа было выявлено, что по мере прогрессирования атеросклеротического процесса также снижается скорость перемещения эритроцитов в электрическом поле.

Заключение. Таким образом, критериями тяжести ХИМ могут служить показатели электрокинетической активности эритроцитов (процент неподвижных клеток, средняя амплитуда их колебаний и ее отклонение, электрофоретическая подвижность и ее отклонение).

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, эритроцит, микроэлектрофорез, биофизические, электрокинетические свойства.

Для цитирования: Бадалян К.Р., Федин А.И., Василенко И.А. Особенности электрокинетических свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 13–18.

ORIGINAL ARTICLE

Features electrokinetic properties of red blood cells in patients with chronic brain ischemia

К.Р.Badalyan^{✉1}, А.И.Fedin¹, I.A.Vasilenko²

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

²Maimonid State Classical Academy. 115035, Russian Federation, Moscow, ul. Sadovnicheskaya, d. 52/54

✉kalliroya@mail.ru

Abstract

Objective of the study – to detect diagnostic criteria for chronic brain ischemia based on analysis of electrokinetic properties of peripheral erythrocytes.

Materials and methods. Material for the study was based on the erythrocytes of venous blood 95 patients with chronic brain ischemia, the reference group consisted of 54 healthy donors. To perform electrophoretic cell analysis of erythrocytes was used the shorthand method of computer microelectrophoresis.

Results. Data analysis revealed with the increasing severity of the disease increased the share of fixed erythrocytes, decreased the electrophoretic mobility of cells and decreased the heterogeneity of the analyzed populations in the amplitude oscillations of erythrocytes. When analyzing the thickness of the intima–media complex, it was found that with the progression of the atherosclerotic process the rate of movement of erythrocytes in the electric field also decreases.

Conclusion. Thus, indicators of the electrokinetic activity of erythrocytes (the share of fixed erythrocytes, the average amplitude of their vibrations and its deviation, electrophoretic mobility and its deviation) can serve as criteria for the severity of chronic brain ischemia.

Key words: chronic brain ischemia, erythrocyte, microelectrophoresis, biophysical, electrokinetic properties.

For citation: Badalyan K.R., Fedin A.I., Vasilenko I.A. Features electrokinetic properties of red blood cells in patients with chronic brain ischemia. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 13–18.

Введение

В структуре цереброваскулярных болезней ведущее место по распространенности занимает хроническая ишемия мозга (ХИМ). По данным профилактических осмотров населения в России в 20–30% случаев ХИМ выявляется у лиц трудоспособного возраста и ежегодно вновь регистрируется 3–5 случаев на 1 тыс. населения [1]. Так, установлены значительная распространенность цереброваскулярных заболеваний в мужской и женской популяции 40–49 лет и увеличение цереброваскулярной недостаточности с возрастом.

Старение является сложным процессом, связанным с постоянным снижением функционирования системы самообновления организма. Данный процесс протекает разными темпами с преобладанием тех или иных механизмов, реализуясь различными типами. Старение может быть «нормальным» или «патологическим», вызванным прогрессированием целого ряда заболеваний [2]. Согласно свободнорадикальной теории старения основной причи-

ной возрастных молекулярных повреждений в мембранах, генетическом аппарате клетки и других внутриклеточных структурах являются свободные радикалы и продукты перекисидации [3]. Ткань нервной системы, учитывая выраженную интенсивность окислительного метаболизма, протекающего в ней, наиболее подвержена опасности возникновения окислительного стресса [4].

Несмотря на то, что деятельность центральной нервной системы определяет процессы, направленные на повышение жизнеспособности организма и увеличение продолжительности его жизни, важнейшие проявления старения связаны с возрастными изменениями цереброваскулярной системы. Учитывая рост заболеваемости, летальности, высокую степень инвалидизации при сосудистой патологии мозга, а также факт снижения возрастного уровня начала заболевания, важными являются ранняя диагностика и профилактика ХИМ.

В основе клинической гетерогенности ХИМ – проявление разных механизмов, участвующих в патогенезе этого

заболевания. Один из ведущих механизмов – нарушение микрогемодиализации, которое способствует возникновению церебральных расстройств, медленно прогрессирующих задолго до появления клинической симптоматики. Составными компонентами микроциркуляторного блока являются гемореологические изменения крови, связанные с повышением гематокрита, вязкости, фибриногена, агрегации и адгезии тромбоцитов, агрегации эритроцитов, адгезии лейкоцитов и др. [5]. Нарушения микроциркуляции могут привести к недостаточному кровоснабжению, гипоксии тканей и их дистрофии.

Главная роль в формировании реологического поведения крови принадлежит самому многочисленному по количеству и объемной доле пулу клеток – эритроцитам. Деформируемость красных клеток крови участвует в регуляции их вязкости, оказывает влияние на эффективность кровотока на уровне микрососудистого русла и обуславливает способность эритроцитов к транспорту веществ [6]. При изменении деформируемости данных клеток крови существенно нарушается их способность проходить через узкие капилляры и агрегировать друг с другом [7]. При нарушении деформируемости эритроцитов развиваются застойные явления в микроциркуляторном русле и как следствие – возникает гипоксия тканей.

Мембрана эритроцита является одним из факторов, определяющих его форму, и характеризуется определенными электрофизиологическими свойствами, сорбционной способностью, неспецифической проницаемостью и т.д. [7]. Мембраны эритроцитов представляют собой удобный объект для исследования, поскольку отражают общие принципы структуры мембран клеток организма и обладают такими преимуществами, как простота выделения, стабильность в искусственной среде, своеобразие организации, не усложненной внутриклеточными мембранами, вследствие отсутствия органелл и ядерного аппарата. Развитие патологических процессов и состояний сопровождается молекулярными изменениями плазматических мембран клеток, являющихся как непосредственной мишенью повреждающего действия патогенных факторов, так и вовлеченных в патологический процесс, в связи с инициацией универсальных механизмов повреждения клетки.

На своей поверхности живые эритроциты несут избыточный отрицательный заряд, образующийся вследствие диссоциации ионогенных групп клеточной мембраны [8]. Электрический заряд клеток играет важную роль в газообмене, адсорбции веществ из внешней среды, образовании структуры клеточных скоплений и во всех остальных физиологических проявлениях жизни. Учитывая тот факт, что величина электрического заряда поверхностных мембран эритроцитов прежде всего зависит от их физико-химической структуры и свойств окружающей среды, наблюдающиеся при патологических состояниях изменения электрического заряда клеток крови могут быть обусловлены или нарушением клеточных структур, или изменениями среды, окружающей клетку [9].

Микроэлектрофорез (МЭФ) является основным источником информации об электрическом заряде поверхностной мембраны циркулирующих в крови эритроцитов. Метод основан на прямо пропорциональной зависимости между величиной заряда и скоростью его перемещения в переменном электрическом поле [10]. Регистрация перемещения клеток крови в электрическом поле позволяет оценить не только их электрокинетический потенциал и, следовательно, морфофункциональное состояние мембран, но и общие закономерности изменения гомеостаза организма.

Изучение электрокинетических характеристик мембран эритроцитов может оказаться информативным для решения задач ранней диагностики и профилактики ХИМ, в

связи с чем целью нашего исследования стало выявление диагностических критериев ХИМ на основе экспресс-анализа биофизических показателей эритроцитов венозной крови.

Материал и методы

Были обследованы 95 пациентов с ХИМ. Диагноз выставлялся в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра – раздел «Другие цереброваскулярные болезни», шифр I67.8 «Хроническая ишемия мозга (недифференцированная)».

Группу сравнения составили 54 практически здоровых донора-добровольца в возрасте, который соответствует основной группе, с нормальными показателями артериального давления и не имевших каких-либо неврологических нарушений.

В исследование включали мужчин и женщин, проходивших стационарное обследование, без психических нарушений, состояние которых удовлетворяло критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга), а также способных понять цель исследования и пройти диагностическое обследование.

Критерии исключения пациентов с ХИМ были следующие: прием препаратов, влияющих на реологические свойства крови; наличие тяжелой деменции и неспособность выполнять команды; наличие психических заболеваний; наличие в анамнезе бронхиальной астмы, печеночной и почечной недостаточности, выраженной недостаточности кровообращения, онкологического заболевания; давность острого нарушения мозгового кровообращения менее 12 мес.

Пациенты были включены в исследование после письменного согласия и подробного обследования с оценкой выраженности когнитивных расстройств в структуре ХИМ.

В зависимости от жалоб и данных неврологического осмотра были диагностированы разные стадии заболевания: I, II и III, включая в последнюю лиц с остаточными явлениями перенесенного инфаркта мозга.

С учетом названных критериев число пациентов с I стадией составило 12 человек (3 мужчин, 9 женщин, средний возраст $51,3 \pm 7,3$ года), 40 человек – со II стадией (16 мужчин, 24 женщины, средний возраст $64,8 \pm 9,7$ года) и 43 человека – с III стадией (18 мужчин, 25 женщин, средний возраст $73,6 \pm 9,8$ года).

Диагноз подтверждался на основании жалоб, данных неврологического статуса, методов нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография/магнитно-резонансная томография головного мозга). Для оценки степени выраженности нарушения кровотока в магистральных артериях головы проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Также оценивали состояние эритроцитарного звена, показатели биохимического анализа крови.

Для исследования однократно получали кровь в объеме 5–10 мл из кубитальной вены. Материалом для исследований служили эритроциты периферической крови, которые получали стандартным способом, отмывая в растворе 0,3 М сахарозы.

Для оценки электрокинетических показателей эритроцитов периферической крови применяли метод компьютерного МЭФ на базе модуля аппаратно-программного комплекса «Биони-МЭФ» («Весттрейд», Москва), который в оперативном режиме позволяет измерять процент неподвижных эритроцитов в анализируемой популяции, среднюю амплитуду их колебаний, отклонение и распределение клеток по амплитуде, электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) и ее отклонение.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statis-

Характеристика электрофоретических показателей эритроцитов крови у пациентов с разными стадиями ХИМ (M±sd)			
Показатели	Стадии ХИМ		
	I	II	III
Процент неподвижных эритроцитов	4,5±3,59*	11,14±13,66	<u>12,93±9,9*</u>
Средняя амплитуда колебаний эритроцитов, мкм	<u>5,2±1,61</u>	5,97±1,57	<u>5,49±1,54</u>
Среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний эритроцитов, мкм	2,16±1,08	<u>1,71±0,77</u>	2,02±1,47
ЭФПЭ, мкмхсм/Вхс	0,217±0,04	0,238±0,05**	0,210±0,05**
Среднеквадратичное отклонение ЭФПЭ, мкмхсм/Вхс	0,052±0,01	0,052±0,02**	<u>0,049±0,02**</u>
Примечание. Подчеркнуты статистически значимые различия ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Статистически значимые различия ($p<0,05$) между стадиями ХИМ: *I и III; **II и III.			

tica 6.0 (StatSoft, Inc., США, 2006). Для анализа применялись непараметрические методы: сопоставление двух независимых групп по количественному признаку с использованием U-критерия Манна–Уитни, для выявления связи признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. Данные представлялись в виде средних значений со стандартным отклонением. Различия, полученные при сравнительном анализе, считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Для клинико-неврологического обследования пациентов использовалась адаптированная количественная неврологическая шкала А.И.Федина и 5-балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома. При нарастании степени недостаточности мозгового кровообращения увеличивались количество и выраженность жалоб, объективно выявлялось прогрессирование органических и психоэмоциональных нарушений.

У больных с ХИМ III стадии при количественной оценке степени выраженности клинических синдромов по шкале А.И.Федина средний балл по группе достоверно превышал этот показатель в группах пациентов с I и II стадиями заболевания в 10,6 и 2,88 раза ($p<0,0001$) соответственно.

Аналогичная тенденция была выявлена при использовании количественной характеристики неврологических симптомов и синдромов по 5-балльной рейтинговой шкале: степень выраженности симптомов у пациентов в III стадии заболевания оказалась выше показателя в I и II стадиях в 3 и 1,67 раза ($p<0,0001$) соответственно.

При анализе результатов дообследования было выявлено, что по мере прогрессирования ишемии мозга происходит нарастание визуально-качественных изменений вещества головного мозга, характеризующееся очагово-атрофическими нарушениями.

По мнению ряда авторов, наиболее частой причиной цереброваскулярной патологии является атеросклероз, способствующий развитию стенозирующих и окклюзионных поражений пре- и церебральных сосудов. Ключевым показателем развития атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы считается утолщение комплекса интима–медиа, выявляемое при УЗДС.

У пациентов с I стадией ХИМ толщина комплекса интима–медиа (ТКИМ) составляла $0,81\pm0,24$ мм, со II стадией – $1,32\pm0,35$ мм, III стадией – $1,62\pm0,39$ мм. С прогрессированием заболевания нарастали изменения в сосудистой стенке: ТКИМ у пациентов с I стадией заболевания оказалась ниже показателя у пациентов со II и III стадиями в 1,6 и 2 раза ($p<0,001$) соответственно.

При сравнительном анализе общих показателей электрокинетических свойств мембран эритроцитов у пациентов с ХИМ и контрольной группы были выявлены достоверные изменения морфофункционального статуса эритроцитов, отражающих нарушение клеточного гомеостаза в

условиях развития ишемии. Процент неподвижных эритроцитов у обследованных больных по сравнению с условно здоровыми донорами оказался практически в 2 раза выше, а средняя амплитуда колебаний и ее среднеквадратичное отклонение, напротив, в 1,2 раза ниже ($p<0,05$).

На следующем этапе исследования нами проводился анализ МЭФ эритроцитов у пациентов на разных стадиях заболевания. Было выявлено, что с увеличением тяжести заболевания повышалась доля неподвижных эритроцитов (см. таблицу). Так, во II и III стадиях ХИМ процент неподвижных клеток превышал показатели пациентов с I стадией ХИМ соответственно в 2,5 и 3,0 ($p<0,05$) раза. В то же время величины средней амплитуды колебаний эритроцитов и среднеквадратичного отклонения этого показателя при прогрессировании заболевания практически не изменялись.

При изучении показателя ЭФПЭ у пациентов с ХИМ на разных стадиях было обнаружено преобладание клеток с поверхностным зарядом ниже среднего уровня и достаточно высокой однородностью, более выраженной у пациентов с ХИМ I стадии. Показатели ЭФПЭ и ее среднеквадратичного отклонения в группе пациентов со II стадией были на 12 и 6% выше, чем в группе пациентов с III стадией заболевания ($p<0,05$).

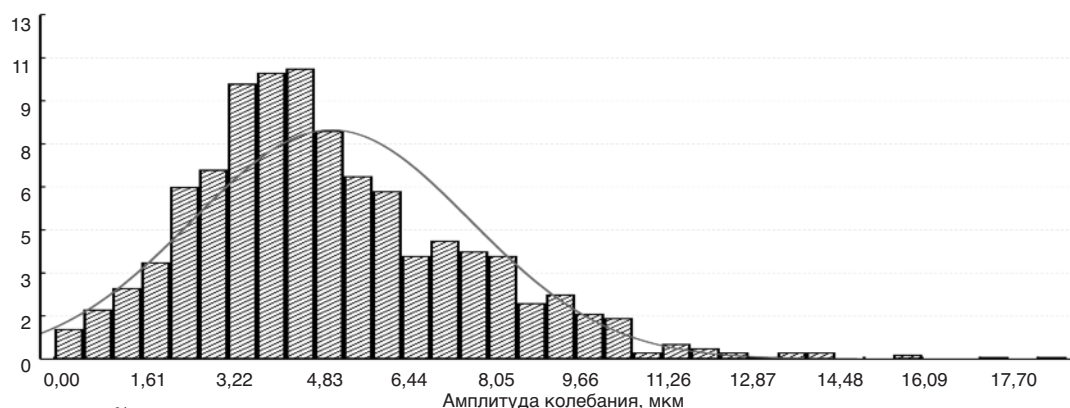
Анализ гистограмм распределений средних амплитуд колебаний эритроцитов выявил особенности, характерные для каждой стадии заболевания (см. рисунок). Для гистограммы распределения пациентов с ХИМ I стадии была характерна одна вершина с левосторонней асимметрией. Также отмечался правосторонний эксцесс, свидетельствующий о появлении в общем пуле клеток эритроцитов с высокой амплитудой колебаний. В группе пациентов с II и III стадиями заболевания на гистограммах регистрировались две вершины распределения средних амплитуд колебаний с правосторонней асимметрией, более выраженной у пациентов со II стадией ХИМ. Во II стадии заболевания также обращал на себя внимание максимальный по сравнению с другими стадиями разброс амплитуд колебаний с более выраженной правосторонней асимметрией: средняя амплитуда колебаний у больных с ХИМ II стадии была выше показателя в группах с ХИМ I и III стадий соответственно на 13 и 8%. С нарастанием клинической симптоматики заболевания более отчетливо были выражены две вершины гистограммы распределения средних амплитуд колебаний эритроцитов с увеличением в общем пуле клеток с пониженной амплитудой колебаний эритроцитов и соответственным уменьшением разброса амплитуд.

При сопоставлении мембранных свойств эритроцитов со стадиями ХИМ было обнаружено увеличение процента неподвижных эритроцитов с ростом стадии заболевания ($r=0,5$, $p<0,05$). Также у пациентов по мере прогрессирования заболевания снижалась скорость перемещения эритроцитов в исследуемой среде, о чем свидетельствовала обратная корреляционная связь ($r=-0,5$, $p<0,05$).

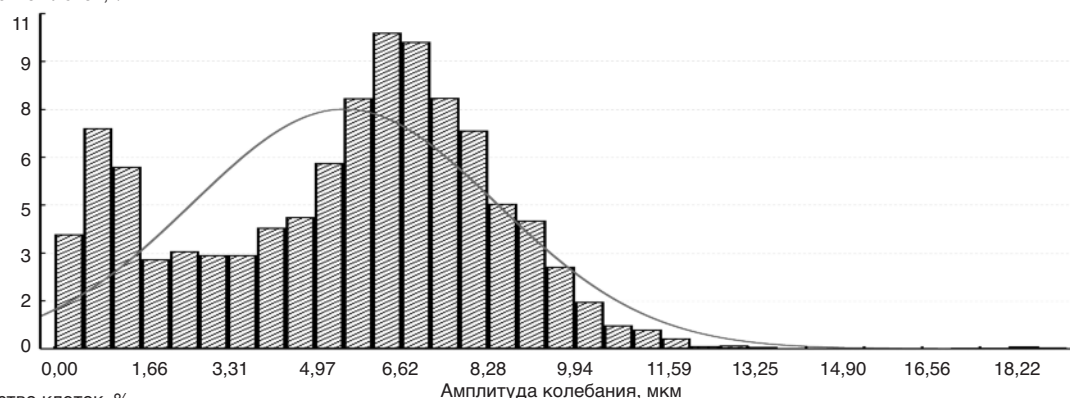
При корреляционном анализе выраженности неврологической симптоматики по количественной адаптированной

Рис. 1. Гистограмма амплитуд колебаний эритроцитов пациентов на разных стадиях хронической ишемии мозга. а – с ХИМ I стадии, б – с ХИМ II стадии, в – с ХИМ III стадии.

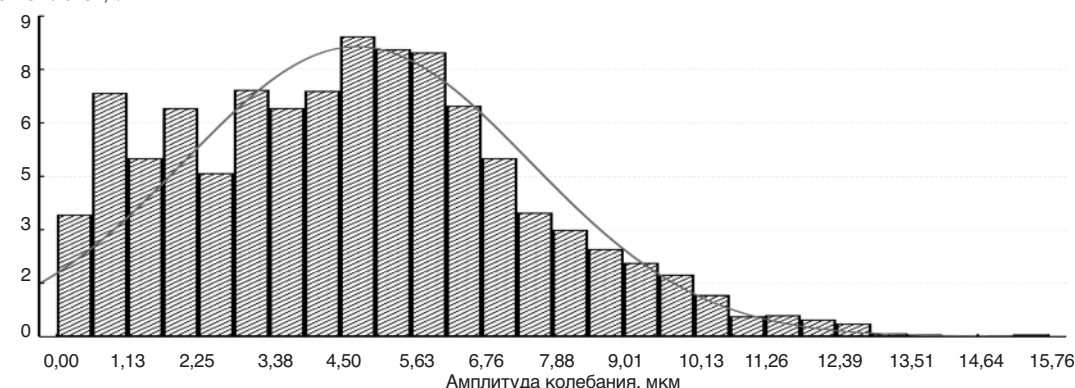
а Количество клеток, %



б Количество клеток, %



в Количество клеток, %



Примечание. По оси абсцисс – амплитуда колебаний, мкм; по оси ординат – количество клеток, %. На гистограмму наложена кривая нормального распределения.

ной неврологической шкале А.И.Федина с показателями МЭФ мембран эритроцитов было обнаружено увеличение количества неподвижных в исследуемой среде клеток с нарастанием неврологического дефицита ($r=0,53$, $p<0,05$), тогда как ЭФПЭ и среднеквадратичное отклонение показателя снижались, о чем свидетельствовала обратная корреляционная связь ($r=-0,54$, $p<0,05$).

Количественный корреляционный анализ данных 5-балльной рейтинговой шкалы с электрокинетическими показателями мембран красных клеток крови выявил, что с нарастанием неврологической симптоматики увеличивалась доля неподвижных в исследуемой среде эритроцитов, на что указывала прямая линейная корреляционная связь ($r=0,58$, $p<0,05$).

При изучении зависимости электрокинетических свойств эритроцитов от ТКИМ по данным УЗДС у паци-

ентов с ХИМ было обнаружено, что с ростом ТКИМ (среднеквадратичное отклонение ЭФПЭ) отмечена обратная корреляционная связь показателей с ТКИМ (коэффициент корреляции для ЭФПЭ и среднеквадратичного отклонения ЭФПЭ составил $-0,52$ при $p<0,05$ соответственно).

Обсуждение и выводы

Энергетический церебральный обмен изменяется на всех уровнях, что проявляется снижением мозгового кровотока, нарушением функции гематоэнцефалического барьера, уменьшением сопряжения между мозговым кровотоком и метаболизмом глюкозы. Таким образом, на начальных этапах формирования ХИМ отмечается компенсированное несоответствие мозгового кровотока потребностям мозга, как правило, захватывающее мелкие сосуды. По мере прогрессирования болезни ее проявле-

ния нарастают вследствие уменьшения компенсаторных возможностей и срыва механизмов регуляции мозгового кровотока.

Нарушение сбалансированного взаимодействия про- и антиоксидантных процессов в ходе возрастной инволюции играет немалую роль в развитии возрастзависимой патологии, в частности цереброваскулярных заболеваний [11]. Интенсификация перекисного окисления липидов, имеющая место при ХИМ, может превратить универсальный процесс свободнорадикального окисления из важного звена адаптации в комплекс патогенетических факторов [12, 13] и в конечном счете ухудшить биоэлектрические характеристики эритроцитов.

Известно, что в процессе старения организма изменяется способность адаптироваться к экстремальным воздействиям, причем немаловажная роль принадлежит возрастным особенностям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В плазме крови в ответ на стрессовое воздействие развивающийся окислительный стресс приводит к запуску механизмов клеточной адаптации. Однако в условиях ХИМ, когда наблюдаются интенсивный окислительный метаболизм и снижение активности антиоксидантных ферментных систем, происходит нарушение этих механизмов. Проведенный гистограммный анализ амплитуд колебаний эритроцитов и динамика изменения ЭФПЭ наглядно продемонстрировали срыв механизмов клеточной адаптации.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что в условиях ХИМ прогрессирование заболевания тесно связано с патофизиологическими механизмами нарушения морфофункционального состояния эритроцитов периферической крови, объективными показателями которого являются процент неподвижных клеток и величина электрофоретической подвижности: с увеличением тяжести заболевания увеличивается процент неподвижных эритроцитов и снижается скорость перемещения клеток в переменном электрическом поле. Кроме того, отмечается уменьшение гетерогенности анализируемой популяции эритроцитов, по-видимому, за счет вовлечения в патологический процесс большего количества эритроцитов, обладающих типичными изменениями реологических свойств, связанными с нарушением мембранных характеристик клеток.

Выявленные различия биофизических показателей эритроцитов крови свидетельствуют о том, что при хронической ишемии головного мозга в организме разворачивается комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, поддающихся объективной оценке. Гипоксемия, наблюдаемая при гипоперфузии ткани головного мозга, стимулирует переход на анаэробный гликолиз, приводящий к накоплению молочной кислоты и как следствие – к лактоацидозу. В условиях неадекватной реперфузии происходит дальнейшее снабжение мозга глюкозой для анаэробного гликолиза, что, в свою очередь, ведет к усилению лактоацидоза. Истощение запасов глюкозы приводит к нарушению работы K^+/Na^+ -насоса, в результате чего возникает деполяризация клеточных мембран и нарушается их проницаемость. Вследствие деполяризации ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Происходит высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов. К гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран приводит окислительный стресс, который играет в патогенезе ишемии мозга особенно значимую роль [14].

Свободнорадикальное окисление, приводящее к модификации фосфолипидного и белкового состава, дисбаланс про- и антиоксидантных процессов ведут к повреждающему действию на мембранные структуры клеток, что выра-

жается в снижении подвижности и скорости перемещения эритроцитов у пациентов с ХИМ. Выявленная нами картина гетерогенности гистограммы амплитуды колебаний эритроцитов позволяет сделать вывод, что этот процесс воздействует на красные клетки крови с разной интенсивностью, о чем свидетельствовало наличие нескольких субпопуляций эритроцитов.

Полученные корреляционные связи биофизических параметров эритроцитов с ТКИМ продемонстрировали тесную связь прогрессирования атеросклеротического процесса в условиях ХИМ с патофизиологическими механизмами нарушения морфофункционального состояния красных клеток периферической крови: с ростом ТКИМ по данным УЗДС снижаются среднее квадратичное отклонение амплитуды колебания эритроцитов в исследуемой среде, электрофоретическая подвижность клеток, а также среднее квадратичное отклонение электрофоретической подвижности.

Заключение

Критериями тяжести ХИМ могут служить показатели электрокинетической активности эритроцитов (процент неподвижных клеток, средняя амплитуда их колебаний и ее отклонение, ЭФПЭ и ее отклонение).

Регистрация тонких изменений мембраны эритроцитов, обусловленных разными воздействиями, делает возможным решение задач ранней диагностики и профилактики многих заболеваний, в том числе и ХИМ, так как патоморфогенез болезни от субклеточного до органного уровней протекает несинхронно с существенным опережением субклеточных и клеточных уровневых изменений. Поэтому стабильность биофизических параметров мембран эритроцитов может быть использована в качестве диагностического и прогностического теста при цереброваскулярной болезни.

Литература/References

1. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007; 1 (1); 10–6. / Suslina Z.A. Sosudistaiia patologiya golovnogogo mozga: itogi i perspektivy. *Annaly klin. i eksperiment. neurologii*. 2007; 1 (1); 10–6. [in Russian]
2. Рибера-Касадо Д.М. Старение и сердечно-сосудистая система. *Клин. геронтология*. 2000; 11: 97–108. / Ribera-Kasado D.M. Starenie i serdechno-sosudistaiia sistema. *Klin. gerontologiya*. 2000; 11: 97–108. [in Russian]
3. Хавинсон В.Х. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003. / Khavinson V.Kh. Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie. SPb.: Nauka, 2003. [in Russian]
4. Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Теплый Д.Л. Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс. *Успехи геронтологии*. 2010; 3 (23): 396–400. / Mazhitova M.V., Trizno N.N., Teply D.L. Vozrastnye i polovoye osobennosti antioksidantnoi zashchity i svobodnoradikal'nykh protsessov v mozgu belykh krys. *Uspekhi gerontologii*. 2010; 3 (23): 396–400. [in Russian]
5. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Патогенез и лечение хронических ишемических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 4: 36–41. / Pizova N.V., Druzhinin D.S. Patogenez i lechenie khronicheskikh ishemicheskikh tserebrovaskuliarnykh zabolevaniy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2010; 4: 36–41. [in Russian]
6. Pries AR, Secomb T. Rheology of microcirculation. *Clin Hemorheology Micirculation* 2003; 29: 143–8.
7. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. и др. Изменение реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. *Рус. мед. журн.* 2008; 4: 200–4. / Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Sinitsina E.N. i dr. Izmenenie reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Rus. med. zhurn.* 2008; 4: 200–4. [in Russian]
8. Hsu J-P, Lin S-H, Tseng S. Effect of cell membrane structure of human erythrocyte on its electrophoresis. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2003; 32 (3): 203–12.
9. Зюбан Д.И., Попов М.П., Филист С.А., Шубин М.В. Ионно-электростатическое взаимодействие форменных элементов крови как фактор начальной стадии внутрисосудистого свертывания крови. *Вестн. новых мед. технологий*. 2006; XIII (2): 87–9. / Ziuban D.I., Popov M.P., Filist S.A., Shubin M.V. Ionno-elektrostaticheskoe vzaimodeistvie

- formennykh elementov krovi kak faktor nachal'noi stadii vnutrisosudistogo svertyvaniia krovi. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2006; XIII (2): 87–9. [in Russian]
10. Сашенков С.Л., Алачева Л.В., Тишевская Н.В. Влияние различных фармакологических препаратов на поверхностный заряд мембран эритроцитов. Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2011; 224: 101–4. / Sashenkov S.L., Alacheva L.V., Tishevskaya N.V. Vliianie razlichnykh farmakologicheskikh preparatov na poverkhnostnyi zariad membran eritrotsitov. Vestn. Iuzhno-Ural'skogo gos. un-ta. Seriya: Obrazovanie, zdavoookhranenie, fizicheskaya kul'tura. 2011; 224: 101–4. [in Russian]
11. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. / Men'shikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. i dr. Okislitel'nyi stress: patologicheskie sostoiianiia i zabolevaniia. Novosibirsk: ARTA, 2008. [in Russian]
12. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008; 108 (6): 37–42. / Solov'eva E.Iu., Mironova O.P., Baranova O.A. i dr. Svobodnoradikal'nye protsessy i antioksidantnaia terapiia pri ishemii golovnogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2008; 108 (6): 37–42. [in Russian]
13. Nanetti L, Raffaelli F, Vignini A. Oxidative stress in ischemic stroke. Eur J Clin Invest 2011; 41 (12): 1318–22.
14. Matsuda S, Umeda M, Uchida H. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats. J Neural Transmis 2009; 116 (4): 395–404. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бадалян Карине Рубеновна – ассистент каф. неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: kalliroya@mail.ru

Федин Анатолий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проректор по науч. работе, декан фак-та математики, математической биологии и биоинформатики ФГБОУ ВПО «ГКА им. Маймонида». E-mail: vasilenko0604@gmail.com

Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»?

В.А.Головачева[✉], В.А.Парфенов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉xoxo.veronica@gmail.com

Большому числу пациентов устанавливается диагноз «вегетососудистая дистония» (ВСД), который не существует как отдельная нозология в Международной классификации болезней 10-го пересмотра и обсуждается только в отечественной медицине. Под маской ВСД могут скрываться разные неврологические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, инсомния, нейрогенные обмороки), психические нарушения (тревожное расстройство, депрессия, соматоформное расстройство) и ряд соматических заболеваний. В статье рассматривается тактика ведения пациентов с эмоциональными расстройствами (наиболее часто встречаемыми в практике невролога) – паническим расстройством и депрессией. Обсуждается собственный опыт ведения больных с первичными головными болями под маской ВСД. Рассматривается эффективность применения когнитивно-поведенческой терапии, антидепрессантов и препарата Тералиджен® (алимемазин) в лечении пациентов с эмоциональными расстройствами.

Ключевые слова: синдром вегетативной дистонии, вегетососудистая дистония, паническое расстройство, паническая атака, тревога, депрессия, диагностика, лечение, алимемазин, Тералиджен, психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия.

Для цитирования: Головачева В.А., Парфенов В.А. Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»? Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 19–26.

SHORT SURVEY

How to help patients diagnosed with "vegetovascular dystonia"?

V.A.Golovacheva[✉], V.A.Parfenov

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
✉xoxo.veronica@gmail.com

Abstract

A large number of patients are diagnosed with "vegetovascular dystonia" (VSD), which does not exist as a separate nosology in the International Classification of Diseases of the 10th revision and is discussed only in Russian medicine. Under the mask of the VSD, various neurological diseases (primary headaches, vestibulopathies, insomnia, neurogenic syncope), mental disorders (anxiety disorder, depression, somatoform disorder) and a number of somatic diseases can be concealed. The article deals with the tactics of managing patients with emotional disorders (most common in the practice of a neurologist) – panic disorder and depression. Discusses their own experience in managing patients with primary headaches under the mask of the VSD. The effectiveness of the use of cognitive-behavioral therapy, antidepressants and Teralygen® (alimemazine) in the treatment of patients with emotional disorders is considered.

Key words: autonomic dystonia syndrome, vegetovascular dystonia, panic disorder, panic attack, anxiety, depression, diagnosis, treatment, alimemazine, Teralygen, psychotherapy, cognitive-behavioral therapy.

For citation: Golovacheva V.A., Parfenov V.A. How to help patients diagnosed with "vegetovascular dystonia"? Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 19–26.

На сегодняшний день диагноз «синдром вегетативной дистонии», или «вегетососудистая дистония» (ВСД) остается одним из самых распространенных в отечественной неврологической практике [1, 2]. Большинство пациентов с диагнозом ВСД проходят неоднократные консультации у врачей, различные обследования и не всегда получают эффективное лечение. Парадоксальной ситуации заключается в том, что диагноз ВСД отсутствует в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), не имеет диагностических критериев, необходимых для нозологии, и обсуждается только в отечественной медицине [1–3].

ВСД – маска различных заболеваний

Ошибочный диагноз ВСД часто ставится пациентам молодого и зрелого возраста, без структурных повреждений нервной и сердечно-сосудистой системы, с жалобами на головную боль, ощущение тяжести в голове, снижение памяти, головокружение, повышенную утомляемость, сниженное настроение, тревожность, ощущения сердцебиения и нехватки воздуха [6–8]. Под маской ВСД могут обнаруживаться разные неврологические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, инсомния, нейрогенные обмороки), психические нарушения (тревожные расстройства, депрессия, соматоформное расстройство) и ряд соматических заболеваний (нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной

железы и др.) [7–10]. Поэтому пациенты с маской ВСД могут встречаться в практической деятельности врачей различных специальностей, и тактика их ведения будет определяться профилем истинной нозологии. При этом в ряде случаев требуется междисциплинарный подход: совместное ведение больного неврологом, психиатром и/или терапевтом.

Тревожное расстройство, депрессия часто обнаруживаются вместе с перечисленными неврологическими заболеваниями [1, 2, 8–10]. Распространено сочетание хронической ежедневной головной боли и эмоциональных расстройств, но при этом от 42 до 72% пациентов имеют ошибочный диагноз ВСД [9, 10].

По результатам собственного наблюдения 90 больных с хронической ежедневной головной болью, хронической мигренью, хронической головной болью напряжения в сочетании с эпизодической мигренью или без нее у 40% ранее был поставлен ошибочный диагноз ВСД [7, 8]. Среди пациентов с ошибочным диагнозом ВСД в 52% случаев кроме головной боли были диагностированы эмоциональные нарушения в виде тревожного расстройства и депрессии. Предшествующая практика ведения пациентов с головной болью под маской ВСД заключалась в назначении дополнительных методов исследований (электроэнцефалография, реоэнцефалография, ультразвуковое исследование сосудов шеи, магнитно-резонансная ангиография головного мозга) при отсутствии обоснованных показаний к

Таблица 1. Диагностические критерии панического расстройства МКБ-10

Повторное возникновение панических атак. Для диагностики панического расстройства необходимы как минимум две спонтанные панические атаки в течение месяца. У пациентов с паническим расстройством могут возникать ситуативно обусловленные панические атаки

Панические атаки наблюдаются в течение месяца и более и сопровождаются следующими симптомами:

- постоянным беспокойством по поводу повторения атак
- беспокойством по поводу осложнений атак или их последствий (потеря контроля над собой, тяжелая органическая патология)
- значимыми изменениями поведения из-за возникновения атак

Возникновение атак не обусловлено соматическими заболеваниями, действием каких-либо веществ и другими психическими заболеваниями

их проведению, а также использовании нейрометаболических препаратов, анксиолитиков, не улучшающих состояние пациентов. Повторные посещения медицинских учреждений, ожидания результатов исследований, нередкая ошибочная интерпретация клинически незначимых изменений по данным инструментальных исследований как причин заболевания (например, незначительная асимметрия кровотока по позвоночным артериям часто интерпретируется как «причина» недостаточности кровоснабжения головного мозга, головной боли и головокружения), негативный опыт лечения – все это приводило к «катастрофизации» восприятия симптомов пациентом [11]. Известно, что «катастрофизация» боли и дискомфорта ощущений – значимый фактор в поддержании и прогрессировании болевого синдрома, эмоциональных расстройств и их соматизации [11, 12]. Сочетанное применение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [30] и стандартной фармакотерапии мигрени, головной боли напряжения (антидепрессантов, антиконвульсантов или β-адреноблокаторов) [31, 32] позволило относительно быстро достичь устойчивого терапевтического эффекта у 72,2% пациентов.

Остается неоднозначным вопрос о тактике ведения больных с эмоциональными нарушениями – тревожным и депрессивным расстройствами. Безусловно, данные расстройства относятся к кругу психических заболеваний и требуют активного участия психиатра. Но в ряде случаев пациенты могут отказаться от обращения к психиатру по каким-либо личным соображениям. При отсутствии выраженной (тяжелой) степени симптомов тревоги и депрессии по данным опросников и отрицании пациентом суицидальных мыслей, суицидальных попыток в анамнезе, психотических симптомов вести пациентов с тревогой и депрессией может невролог [14, 16]. Предполагают, что при отсутствии структурных повреждений центральных и периферических отделов вегетативной нервной системы эмоциональные нарушения и сочетанные вегетативные симптомы возникают вследствие нарушения работы лимбической системы и неадекватной центральной неврогенной регуляции функций сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и других висцеральных систем [4, 5]. Соответственно, лечение больных с психовегетативными нарушениями направлено на нормализацию работы лимбической системы [4].

Рассмотрим современные принципы ведения пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами – эмоциональными нарушениями, которые наиболее часто встречаются в практике невролога.

Современные принципы диагностики панического расстройства (формы тревожного расстройства)

Паническое расстройство – заболевание, проявляющееся возникновением панических атак с различной частотой

Таблица 2. Знаки и симптомы панической атаки

Страх потери контроля над собой, страх потери сознания, сойти с ума или страх смерти

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, кардиалгии, неприятные ощущения в грудной области, повышение или понижение значений артериального давления, дистальный акроцианоз, ощущение жара или холода

Со стороны дыхательной системы: ощущение нехватки воздуха, одышка, затрудненное дыхание, ощущение кома в горле, непродуктивный кашель

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота, отрыжка, боли в животе, метеоризм, запоры или поносы

Со стороны систем терморегуляции и потоотделения: неинфекционное субфебрильное повышение температуры, ощущение озноба, диффузный или локальный гипергидроз

Со стороны нервной системы: несистемное головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние, тремор, парестезии

Со стороны мышечной системы: повышение тонуса скелетных мышц, ощущение напряжения в теле, миалгия, мышечные подергивания, тремор

и их тревожным ожиданием в межприступном периоде [13, 14]. Паническое расстройство может протекать с агорафобией (страхом открытых пространств) или без нее. Диагноз панического расстройства устанавливается на основании критериев МКБ-10 (табл. 1) [3, 13, 14]. Панические атаки – приступы внезапно возникающей тревоги, которые проявляются рядом физических ощущений и страхом потери контроля над своим состоянием, страхом потери сознания, сойти с ума или страхом смерти (табл. 2) [13]. Достоверный критерий панической атаки – наличие тревоги и четырех перечисленных физических ощущений [13]. Выраженность панических атак может варьировать в широких пределах: от ощущения внутреннего напряжения до сильного страха смерти. У одного и того же пациента наряду с «развернутыми» паническими атаками могут возникать «малые» панические атаки, проявляющиеся 2–3 симптомами. Наблюдаются так называемые бесстраховые панические атаки, или «паника без паники», при которых преобладают физические ощущения (вегетативные симптомы), а эмоциональный компонент проявляется лишь небольшим ощущением внутреннего напряжения [14]. Продолжительность панической атаки обычно составляет 15–30 мин. Они могут возникать в дневное (чаще всего) и ночное время суток [14]. Большинство пациентов указывают на спонтанность возникновения панической атаки, однако при более подробном расспросе могут выявляться и ситуативно обусловленные панические атаки, возникающие в определенных ситуациях или обстоятельствах: общественном транспорте, закрытых или душных помещениях и т.п. Паническая атака может провоцироваться приемом алкоголя, курением, недостатком сна, менструацией.

Возникающие панические атаки формируют у пациента постоянное беспокойство по поводу их повторения, а также возможных последствий и осложнений (развитие тяжелой психической или органической патологии) [14, 15]. Повторение панической атаки в определенных ситуациях (в автомобиле, метро, магазине и др.) способствует формированию ограничительного поведения: избегания потенциально «опасных» ситуаций и обстоятельств, снижения повседневной активности [15]. Нарастание агорафобии приводит к дезадаптации: пациент боится ездить на транспорте, выходить из дома и оставаться один. С течением времени может произойти «генерализация» тревоги: исчезновение бессимптомных, межприступных промежу-

ков, трансформация панического расстройства в генерализованную тревогу [14, 15]. Также при прогрессировании панического расстройства могут присоединиться симптомы депрессии, что значимо осложняет состояние пациента и затрудняет лечение.

В практической деятельности для оценки уровня тревоги могут быть использованы такие шкалы, как Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала тревоги Гамильтона, Шкала личностной и ситуативной тревожности Спилбергера–Ханина [14]. Данные шкалы позволяют определить исходный уровень тревоги и оценить эффективность терапии при заполнении шкал в процессе лечения [14].

Дифференциальный диагноз панического расстройства следует проводить с рядом заболеваний и состояний, которые клинически могут также проявляться возникновением панических атак: эндокринными заболеваниями (заболевания щитовидной железы, феохромоцитомы, предменструальное дисфорическое расстройство), соматическими заболеваниями (нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), неврологическими заболеваниями (эпилепсия, синдром постуральной тахикардии), действием определенных веществ (амфетамин, кофеин, алкоголь, барбитураты, бензодиазепины) и другими психическими расстройствами (фобии, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и т.д.) [13]. Однако перечисленные заболевания способны сосуществовать с паническим расстройством.

Современные принципы диагностики депрессивного расстройства

Депрессия (от лат. – подавление, угнетение) характеризуется патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего [14]. К симптомам депрессии относятся ангедония (утрата способности получать удовольствие), ощущение эмоциональной подавленности, колебания настроения в течение дня, тревога, расстройства сна, нарушение аппетита, когнитивная и двигательная заторможенность [14, 16]. В тяжелых случаях отмечаются суицидальные мысли и суицидальные попытки [14]. В соответствии с выраженностью клинических симптомов выделяют три степени депрессии: легкую (субдепессию), умеренную и тяжелую [14]. Дистимия (невротическая депрессия, или депрессивный невроз) – затяжная (длительностью не менее 2 лет) депрессия, которая нередко встречается в неврологической практике [16]. Это связано с тем, что при дистимии соматовегетативные симптомы и личностные расстройства преобладают над гипотимией (сниженным настроением).

Диагностика легкой или субклинической депрессии может быть затруднена, потому что пациенты часто не говорят о своем эмоциональном состоянии, но активно предъявляют жалобы на головокружение, шум в голове, сниженную работоспособность, повышенную утомляемость, нарушение сна, боли различной локализации, снижение памяти и внимания [14]. В данных случаях необходимо оценить настроение, функциональную активность, образ жизни, провести тестирование по шкалам депрессии и тревоги [16]. Наиболее информативны и применимы в практической деятельности Шкала депрессии Гамильтона, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала депрессии Бека [14].

При выявлении симптомов депрессии необходима консультация психиатра. Невролог может лечить пациентов только с малой (легкой или субклинической) депрессией, при которой клинические симптомы выражены в легкой степени и не наблюдается значимой социальной дезадаптации [14]. При наличии большой депрессии (выражен-

ных депрессивных симптомов), суицидальных мыслей, психотических расстройств, отсутствии эффекта от адекватного курса терапии антидепрессантами терапию должен проводить психиатр [16].

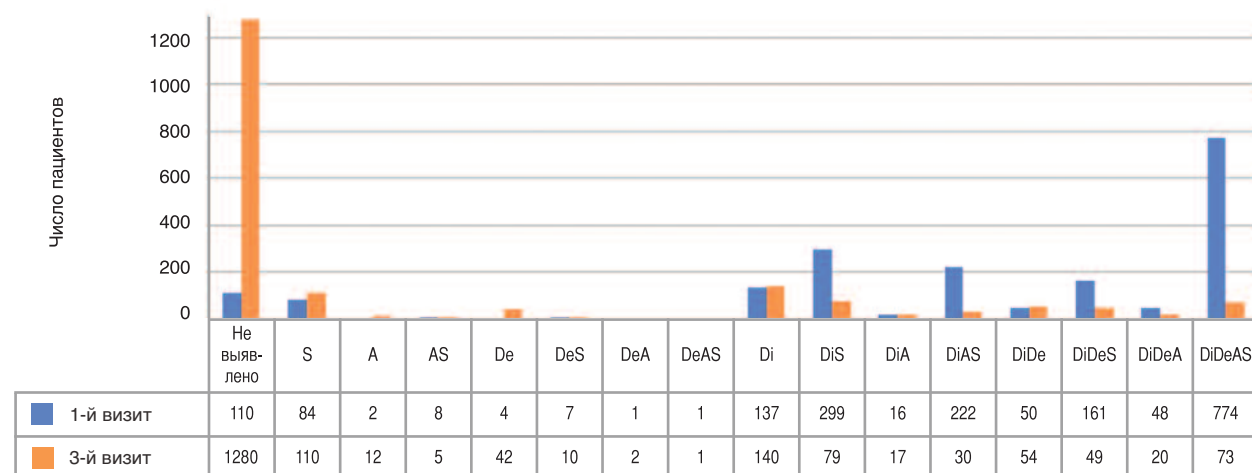
Лечение тревожного и депрессивного расстройства

В соответствии с современными международными рекомендациями для эффективного лечения тревожных и депрессивных расстройств необходимо применение двух методов терапии – психо- и фармакотерапии [17, 18].

На сегодняшний день самым эффективным (уровень рекомендаций IA) и изученным методом психотерапии в лечении тревожных и депрессивных расстройств признается КПТ [11, 17–19]. КПТ может проводиться в форме индивидуальных или групповых психотерапевтических сессий [11]. По результатам многочисленных исследований добавление КПТ к фармакотерапии достоверно повышает краткосрочную и долгосрочную эффективность проводимого лечения [17, 18]. Так, в одном из исследований методом рандомизации в течение 3 мес пациенты с паническим расстройством получали стандартную фармакотерапию или комбинированное лечение (КПТ и фармакотерапию) [20]. Показатели тревоги, социальной дезадаптации и нетрудоспособности были достоверно ниже в группе комбинированного лечения как через 3, так и через 12 мес от начала лечения. В терапии депрессии авторы исландского исследования продемонстрировали превосходство индивидуальной КПТ в сочетании с фармакотерапией над фармакотерапией и групповой КПТ в сочетании с фармакотерапией как через 12 мес, так и через 18 мес наблюдения за пациентами [21].

В соответствии с современными международными рекомендациями при паническом расстройстве, легкой и умеренной депрессии КПТ может применяться в качестве монотерапии, при тяжелой депрессии – в сочетании с фармакотерапией [17, 22]. Показано, что КПТ панического расстройства приводит к клинически значимым улучшениям, сохраняющимся до 2 лет в 75–95% случаях [23]. Продemonстрировано, что применение КПТ может снижать риск рецидива депрессивного эпизода в 2–2,5 раза (при наблюдении за пациентами в течение 2 лет) [18].

КПТ как метод психотерапии был разработан в 1960-е годы американским психотерапевтом Аароном Беком на основании клинического опыта, интроспекции и анализа его собственных невротических проблем, он создал новую, когнитивную модель депрессии и предложил новый психотерапевтический метод ее лечения – когнитивную терапию, впоследствии названную КПТ [22]. В дальнейшем была разработана КПТ тревоги [11]. В КПТ выделяют два метода – когнитивный и поведенческий [19]. Когнитивный метод КПТ заключается в выявлении и структурированной работе с мыслями пациента, определяющими развитие и поддержание тревоги и депрессии [11, 19]. Больному методично разъясняют, что при новом альтернативном более реалистичном взгляде на сложившуюся ситуацию его физическое и душевное состояние улучшится. Поведенческий метод КПТ, или поведенческий эксперимент, заключается в том, что пациент совместно с врачом или психологом обсуждает возможные варианты поведения в конкретной беспокоящей ситуации, выбирает наиболее рациональный вариант, а затем проверяет, насколько новый вариант поведения в конкретной ситуации помогает ему улучшить эмоциональное и физическое состояние [11]. Сочетание методичной работы с негативными беспокоящими мыслями пациента, повышение повседневной активности, обучение больного навыкам получения удовольствия от жизни, техники релаксации позволяют помочь большинству пациентов с эмоциональными расстройствами [11, 19].

Динамика частоты выявления симптомов дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и их сочетаний по данным опросника 4ДДТС на фоне лечения.

Примечание. Di – дистресс, De – депрессия, A – тревога, S – соматизация.

Таблица 3. Динамика частоты выявления симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по данным опросника 4ДДТС на фоне терапии Тералиджемом среди мужчин и женщин

Выявлено	1-й визит				3-й визит			
	мужчины (n=504)		женщины (n=1400)		мужчины (n=504)		женщины (n=1400)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дистресс	455	90,3	1252	89,4	102	20,2	360	25,7
Депрессия	270	53,6	776	55,4	67	13,3	184	13,1
Тревога	271	53,8	801	57,2	33	6,5	127	9,1
Соматизация	402	79,8	1154	82,4	81	16,1	276	19,7

Таблица 4. Динамика частоты выявления симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по данным опросника 4ДДТС на фоне терапии Тералиджемом в разных возрастных группах пациентов

Выявлено	Визит	До 35 лет (n=570)		35–44 года (n=519)		45–54 года (n=501)		55 лет и старше (n=318)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дистресс	1-й	494	86,7	458	88,2	454	90,6	287	90,3
	3-й	113*	19,8	125*	24,1	131*	26,1	92*	28,9
Депрессия	1-й	269	47,2	271	52,2	300	59,9	195	61,3
	3-й	62*	10,9	62*	11,9	72*	14,4	53*	16,7
Тревога	1-й	300	52,6	285	54,9	283	56,5	195	61,3
	3-й	49*	8,6	41*	7,9	38*	7,6	32*	10,1
Соматизация	1-й	427	74,9	419	80,7	420	83,8	278	87,4
	3-й	76*	13,3	87*	16,8	112*	22,4	81*	25,5

Примечание. n – 1908 (число наблюдений), так как у 16 пациентов не было данных о возрасте; * $p < 0,05$ по сравнению с 1-м визитом в данной возрастной группе. Статистическая значимость различий между визитами внутри каждой возрастной группы по доменам была оценена с помощью точного критерия Фишера.

К стандартной лекарственной терапии тревожных и депрессивных расстройств относятся антидепрессанты различных фармакологических групп. В соответствии с современными рекомендациями к психофармакотерапии панического расстройства относятся три группы антидепрессантов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) [17]. СИОЗС и СИОЗСН – препараты 1-го выбора, ТЦА – препараты 2-го выбора в лечении панического расстройства. Продолжительность приема антидепрессанта может быть индивиду-

альна, однако рекомендуется принимать препарат в течение 6–12 мес после регресса панических атак. В лечении депрессии к антидепрессантам 1-го ряда относятся СИОЗС, 2-го ряда – ТЦА [16].

Указанные группы антидепрессантов обладают доказанной эффективностью в лечении тревожных и депрессивных расстройств, однако терапия антидепрессантами имеет ряд недостатков [16]. Назначение антидепрессантов может быть ограничено из-за противопоказаний. Так, ТЦА противопоказаны при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, аритмии, блокадах сердца, хронической сердечной недостаточности), эпилеп-

сии, внутриглазной гипертензии, снижении двигательной функции желудочно-кишечного тракта, задержке мочи, гиперплазии предстательной железы [18]. Ряд препаратов из группы СИОЗС также противопоказаны при гиперплазии предстательной железы, глаукоме и эпилепсии. Назначение антидепрессантов при нарушениях функции печени и почек нежелательно.

Терапия антидепрессантами нередко сопровождается развитием побочных эффектов, которые снижают качество жизни и приверженность пациентов лечению [18]. Побочные эффекты терапии СИОЗС и ТЦА обычно развиваются в первые 2 нед терапии и чаще всего представлены сонливостью в течение дня, тошнотой, сухостью во рту, бессонницей, головной болью. Помимо указанных побочных эффектов ТЦА могут вызывать запор, задержку мочеиспускания, аритмии сердца и ортостатическую гипотензию. При более длительной терапии антидепрессантами развиваются сексуальные дисфункции: снижение либидо, ослабление эрекции, задержка эякуляции, отсутствие оргазмов. Сочетанное применение антидепрессантов и транквилизаторов еще больше усугубляет сексуальную дисфункцию. При стойких и выраженных побочных эффектах требуется снижение дозы или отмена препарата.

Механизм действия антидепрессантов основан на моноаминовой гипотезе патофизиологии депрессии [16]. Однако остается неясным, почему терапевтический эффект антидепрессантов, основанный на увеличении концентрации нейротрансмиттеров, развивается только через 2–4 нед от начала лечения [18]. По результатам ряда исследований около 2/3 пациентов, принимающих антидепрессанты, не достигают клинического эффекта [16].

В связи с перечисленными недостатками терапии антидепрессантами продолжается поиск препаратов с антидепрессивным и противотревожным эффектом, относительно быстрым началом наступления терапевтического действия и хорошим профилем переносимости. Среди лекарственных средств, обладающих данными характеристиками, обсуждается препарат Тералиджен® (алимемазин) [1, 2].

Применение препарата Тералиджен® в неврологической практике

В отечественной неврологии и психосоматической медицине для лечения пациентов с эмоциональными и ассоциированными вегетативными расстройствами широко применяется препарат Тералиджен® (алимемазин). Благодаря мягкому седативному и анксиолитическому действию Тералиджен® также эффективен в комплексном лечении инсомнии, которая распространена среди пациентов с эмоциональными расстройствами [1, 2, 24].

Тералиджен® (алимемазин) – неселективный блокатор D₂-дофаминовых, H₁-гистаминовых рецепторов, 5HT_{2a}-серотониновых, M-холинергических рецепторов и α-адренорецепторов [24, 25]. Фармакологические механизмы действия алимемазина определяют ряд его клинических эффектов: антипсихотический эффект связан с блокадой D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы, антидепрессивный эффект и синхронизация биологических ритмов развиваются вследствие блокады 5HT_{2a}-серотониновых рецепторов, седативный эффект связан с блокадой α-адренорецепторов ретикулярной формации и блокадой H₁-рецепторов центральной нервной системы, противорвотное и противокашлевое действие связано с блокадой D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного и кашлевого центра ствола мозга [24–26]. Также препарат может оказывать гипотензивное (за счет блокады α-адренорецепторов), противозудное (за счет блокады H₁-рецепторов) и спазмолитическое действие (за счет блокады M-холинергических рецепторов) [24–26].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Тералиджен® рекомендуется для лечения неврозов

и невротизированных состояний разного генеза с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств, при тревожно-депрессивных состояниях, сенестопатических депрессиях и соматизированных психических расстройствах [26]. К противопоказаниям назначения Тералиджена относятся закрытоугольная глаукома, тяжелые заболевания печени и почек, заболевания предстательной железы. Ввиду хорошей переносимости Тералиджен® применяется в педиатрии в качестве успокаивающего, противозудного и противоаллергического средства.

СТАРТ-2 – многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата Тералиджен® у больных с диагнозом вегетативного расстройства

Эффективность и переносимость терапии Тералидженом у российских пациентов с психовегетативными расстройствами изучалась в крупном российском постмаркетинговом клиническом исследовании СТАРТ-2, результаты которого ранее подробно изложены [1]. В данной работе приняли участие 900 неврологов из более 600 поликлинических учреждений России.

Цели наблюдательной программы:

- 1) изучение практики назначения алимемазина (Тералиджен®) пациентам, которым был установлен диагноз «расстройство вегетативной нервной системы»;
- 2) тестирование русскоязычной версии Четырехмерного опросника по симптомам дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС);
- 3) оценка эффективности терапии Тералидженом (по опроснику 4ДДТС);
- 4) оценка состояния – тяжести заболевания пациентов (по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания – Clinical Global Impression – Severity of Illness scale, CGI-S) и улучшения (по шкале общего клинического впечатления об улучшении – Clinical Global Impression – Improvement scale, CGI-I);
- 5) выявление переносимости терапии препаратом Тералиджен®.

В программе приняли участие 3053 пациента (средний возраст 42,09±11,71 года).

В исследование включались больные, которым в соответствии с МКБ-10 были поставлены такие диагнозы, как «Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы» (код G90.8), «Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное» (код G90.9), или установлены невротические расстройства (рубрика МКБ-10 с кодом F48), соматоформные расстройства (рубрика МКБ-10 с кодом F45).

Завершили исследование 1924 пациента (504 мужчины и 1420 женщин), из них 1257 (65,3%) человек наблюдались с «Расстройствами вегетативной нервной системы» (G90), 348 (18,8%) – «Невротическими расстройствами» (F48), 319 (16,58%) – «Соматоформными расстройствами» (F45). В исследовании приняли участие пациенты разных возрастных групп, что позволило оценить эффективность и переносимость препарата Тералиджен® у лиц как молодого, так и более старшего возраста: 30 (1,6%) человек соответствовали возрастной категории от 18 до 20 лет, 1810 (94,8%) – от 21 до 60 лет, 68 (3,6%) – от 61 года и старше.

До начала лечения, а также через 4 нед терапии в качестве скринингового инструмента диагностики и оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с психовегетативными расстройствами применялся четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС). Данный опросник (Four-Dimensional Symptom Questionnaire, 4DSQ) разработан группой голландских ученых для выявления общего дистресса, отличного от

Таблица 5. Общая оценка динамики состояния пациентов с вегетативными расстройствами по шкале CGI-I на фоне терапии Тералидженом

Глобальная оценка динамики состояния	Число пациентов (n=1924)			
	2-й визит		3-й визит	
	абс.	%	абс.	%
Оценить невозможно	47	2,4	54	2,8
Крайне выраженное улучшение	21	1,1	407	21,2
Выраженное улучшение	380	19,8	1071	55,7
Умеренное улучшение	1206	62,7	371	19,3
Состояние без перемен	251	13,0	13	0,7
Незначительное ухудшение	17	0,9	2	0,1
Существенное ухудшение	1	0,1	6	0,3
Выраженное ухудшение	1	0,1	0	0,0

других патологических эмоциональных состояний, а также для определения симптомов депрессии, тревоги и соматизации [27]. Опросник 4ДДТС был апробирован в практической деятельности страховых медицинских учреждений Нидерландов [28], переведен на русский язык и валидирован в России [29]. В крупном российском клиническом исследовании СТАРТ-1 была продемонстрирована практическая ценность использования русскоязычной версии опросника 4ДДТС для первичного скрининга психических расстройств среди пациентов, обращающихся к неврологам. Опросник состоит из 50 пунктов, оценивающих наличие симптомов четырех категорий, или так называемых доменов – дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. Также проводилась оценка состояния пациентов (исходно – 1-й визит и в динамике – 2, 3-й визиты) при помощи шкалы Общего Клинического Впечатления улучшения состояния (Clinical Global Impression Scale, CGI-I).

Все пациенты, включенные в программу, получали терапию Тералидженом с постепенным увеличением дозы с 5 до 15 мг в сутки, препарат назначался по схеме: 5 мг на ночь в течение первых 4 дней, 5 мг утром и 5 мг на ночь в течение последующих 4 дней, далее пациенты принимали 5 мг утром, 5 мг днем и 5 мг на ночь. Продолжительность приема препарата составляла 4 нед. Длительность наблюдения в программе составляла 28±2 дня.

Результаты

В соответствии с данным опросника 4ДДТС к 4-й неделе наблюдения достоверно снизилось число пациентов, у которых определялись симптомы дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, а также их сочетания (см. рисунок). Так, исходно лишь у малого числа больных (n=110, 5,7%) не определялись симптомы дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по данным 4ДДТС. К 4-й неделе терапии Тералидженом число пациентов, не имеющих симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по данным 4ДДТС, увеличилось в 11 раз – до 1280 (67%). Также к 4-й неделе наблюдения в 11 раз уменьшилось число пациентов, имеющих симптомы всех четырех доменов – дистресса, депрессии, тревоги и соматизации: с 774 (40,2%) исходно до 73 (3,8%). С другой стороны, к 4-й неделе терапии определяется увеличение частоты выявления отдельных доменов: например, число пациентов, имеющих только симптомы депрессии, возросло с 4 (0,21%) до 42 (2,2%). Данное наблюдение можно объяснить таким феноменом, как «монополизация» доменов: в процессе лечения происходят регресс симптомов одного или нескольких доменов и переход «комбинации» доменов в какой-либо один домен. Например, на фоне проводимого лечения число пациентов, имеющих сочетание симптомов дистресса, тревоги и соматизации, достоверно уменьшилось с 222 (11,5%) до 30 (1,6%), при этом число пациентов, имеющих только симптомы тревоги, увеличилось с 2 (0,15%) до 12 (0,6%); см. рисунок.

Исходное сравнение пациентов по гендерному признаку не показало существенных различий между ними по ча-

стоте возникновения дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. На 4-й неделе терапии Тералидженом была одинаково эффективна в снижении выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации как у мужчин, так и у женщин (табл. 3).

Схожая эффективность продемонстрирована на терапии Тералидженом в снижении выраженности всех четырех доменов по 4ДДТС у пациентов разных возрастных групп (табл. 4). Наиболее часто во всех возрастных группах, выделенных авторами исследования, встречался домен «дистресс». Так, к 4-й неделе наблюдения число пациентов с симптомами дистресса уменьшилось на 77,1% (в группе пациентов до 35 лет), 72,7% (в группе пациентов от 35 до 44 лет), 71,1% (в группе пациентов от 45 до 54 лет) и на 67,9% (в группе пациентов от 55 лет).

На фоне проводимого лечения по данным Шкалы Общего Клинического Впечатления улучшения состояния (Clinical Global Impression Scale, CGI-I) (табл. 5) врачи отмечали улучшение состояния – у 83,6% пациентов уже через 2 нед после начала терапии, к 4-й неделе – у 96,2% обследуемых, при этом у 76,9% из них установлено выраженное, крайне выраженное улучшение состояния и также еще у 19,3% выявлено «умеренное улучшение».

Установлено, что почти все пациенты – 98,2% (n=1891) – оценили проведенное лечение как эффективное, 98,1% (n=1889) пациентов определили переносимость терапии Тералидженом как удовлетворительную, 91,9% (n=1769) пациентов расценили предлагаемую схему приема препарата Тералиджен® как удобную.

Авторы исследования отметили хорошую переносимость терапии Тералидженом. Только у 7,3% пациентов были зафиксированы нежелательные явления в виде сонливости (5,6%), слабости (0,6%), головокружения (0,5%), ощущения заторможенности (0,4%) и/или тошноты (0,4%). Не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, под маской ВСД могут обнаруживаться различные неврологические расстройства (первичные головные боли, вестибулопатии, инсомния, нейрогенные обмороки), психические нарушения (тревожное расстройство, депрессия, соматоформное расстройство) и ряд соматических заболеваний. Ошибочный диагноз ВСД часто встречается среди пациентов с первичными головными болями (головной болью напряжения, мигренью) в сочетании с эмоциональными нарушениями или без них. Совместное применение стандартной фармакотерапии первичных головных болей и КПТ позволяет помочь большинству пациентов данной категории. В соответствии с международными рекомендациями в лечении депрессии и тревожных расстройств (в частности, панического расстройства) эффективны стандартная фармако- (антидепрессанты) и психотерапия. КПТ – самый эффективный и изученный вид психотерапии в лечении тревоги и депрессии, широко применяется в мировой медицине. В ряде случаев терапия антидепрессантами невозможна из-за наличия противопоказаний и развития побочных эффектов.

Тералиджен® (алимемазин) – препарат, который может применяться в качестве фармакотерапии эмоциональных и ассоциированных вегетативных расстройств, это подтверждено в проведенной крупной отечественной наблюдательной программе – СТАРТ-2 у 1924 пациентов с психовегетативным синдромом. В программе продемонстрирована одинаково высокая сопоставимая эффективность препарата Тералиджен® в отношении редукции выраженности симптомов дистресса, тревоги, депрессии и соматизации (по опроснику 4ДДТС), как в независимости от пола, так и в различных возрастных группах, кроме этого, несомненно, важным фактором повышения эффективности терапии является и установленная в программе относительно высокая быстрота наступления терапевтического эффекта Тералиджена. Отмечено, что положительная динамика клинического статуса коррелирует и с полученными результатами по шкале Общего Клинического Впечатления улучшения состояния (CGI-I). Доказанная хорошая эффективность и переносимость в мужской и женской субпопуляциях различного возраста, безусловно, способствует высокой приверженности терапии препаратом Тералиджен®, все эти свойства являются его дополнительным преимуществом, которые позволяют врачу проводить фармакотерапию более широкому кругу пациентов.

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В. и др. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015; 114 (5): 27–33. / Iakhno N.N., Parfenov V.A., Reikhardt D.V. et al. Multicenter non-interventional prospective observational program of study of the practice of prescribing the drug teralidgen in patients with a diagnosis of vegetative disorder (START-2: Russian experience of application of the Russian-language validated version of the 4DSQ questionnaire. Intermediate analysis). Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2015; 114 (5): 27–33. [in Russian]
2. Яхно Н.Н., Смулевич А.Б., Терлуин Б. и др. Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (The Four Dimensional Symptoms Questionnaire). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (12): 112–22. / Iakhno N.N., Smulevich A.B., Terluin B. et al. Primary screening of patients with autonomic (vegetative) disorders in everyday ambulatory neurologic practice of the Russian Federation (START 1): application of the Russian-language version of the four-dimensional symptom questionnaire of distress, depression, anxiety and somatization 4DSQ (The Four Dimensional Symptoms Questionnaire). Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (12): 112–22. [in Russian]
3. World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization, 1992.
4. Lieb R, Meinschmidt G, Anaya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an up-date. Psychosom Med 2007; 69 (9): 860–3.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М., 2000; с. 752. / Vein A.M. Vegetativnye rasstroistva. Klinika. Diagnostika. Lechenie. M., 2000; s. 752. [in Russian]
6. Головачева В.А., Андрющенко А.В. Паническое расстройство в неврологической практике. Фарматека. 2015; 3: 39–43. / Golovacheva V.A., Andriushchenko A.V. Panicheskoe rasstroistvo v neurologicheskoi praktike. Farmateka. 2015; 3: 39–43. [in Russian]
7. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р. и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2017; 117 (2): 4–9. / Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R. et al. Optimizatsiya vedeniya patsientov s khronicheskoi ezhednevnoi glavnoi bol'iu. Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova. 2017; 117 (2): 4–9. [in Russian]
8. Головачева В.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. / Golovacheva V.A. Optimizatsiya vedeniya patsientov s khronicheskoi ezhednevnoi glavnoi bol'iu: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2016. [in Russian]
9. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. Рос. журн. боли. 2010; 3, 4: 12–7. / Azimova Yu.E., Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.R. Diagnostika i lechenie glavnykh bolei v Rossii: rezul'taty anketnogo oprosa vrachei. Ros. zhurn. boli. 2010; 3, 4: 12–7. [in Russian]
10. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 1: 19–26. / Lebedeva E.R., Kobzeva N.R., Gilev D.V., Olesen E. Analiz kachestva diagnostiki i lecheniya pervichnoi glavnoi boli v raznykh sotsial'nykh gruppakh Ural'skogo regiona. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2015; 1: 19–26. [in Russian]
11. Myles P, Shafraan R. The CBT handbook. A comprehensive guide to using Cognitive Behavioural Therapy to overcome depression, anxiety and anger. London: Robinson, 2004.
12. Осипова В.В. Психологические аспекты боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 2 (1): 4–8. / Osipova V.V. Psikhologicheskie aspekty boli. Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2010; 2 (1): 4–8. [in Russian]
13. Воробьева О.В. Панические атаки. Клиника, диагностика, лечение. М.: АМА-ПРЕСС, 2009; с. 46. / Vorob'eva O.V. Panicheskie ataki. Klinika, diagnostika, lechenie. M.: AMA-PRESS, 2009; s. 46. [in Russian]
14. Клиническое руководство по психическим расстройствам. Под ред. Д.Барлоу. 3-е изд. СПб.: Питер, 2008; с. 912. / Klinicheskoe rukovodstvo po psikhicheskim rasstroistvam. Pod red. D.Barlou. 3-e izd. SPb.: Piter, 2008; s. 912. [in Russian]
15. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 473–80.
16. Смулевич А.Б. Депрессии в общемединской практике. М.: Берг, 2000; с. 160. / Smulevich A.B. Depressii v obshchemeditsinskoi praktike. M.: Berg, 2000; s. 160. [in Russian]
17. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 473–80.
18. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition. 2010. Available at: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
19. Beck JS. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press, 2011.
20. Craske MG, Golinelli D, Stein MB et al. Does the addition of cognitive behavioral therapy improve panic disorder treatment outcome relative to medication alone in the primary-care setting? Psychol Med 2005; 35 (11): 1645–54.
21. Hauksson P, Ingibergsdóttir S, Gunnarsdóttir T et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for treatment-resistant depression with psychiatric comorbidity: comparison of individual versus group CBT in an interdisciplinary rehabilitation setting. Nord J Psychiatry 2017; 9: 1–8.
22. Milton J. Psychoanalysis and cognitive behavior therapy – rival paradigms or common ground? Int J Psychoanal 2001; 82 (3): 431–47.
23. Prats E, Dominguez E, Rosado S. Effectiveness of cognitive-behavioral group therapy for panic disorder in a specialized unit. Actas Esp Psiquiatr 2014; 42 (4): 176–84.
24. Пушкарев Д.Ф. Алимемазин в психиатрической практике и общей медицине (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2013; 1: 56–61. / Pushkarev D.F. Alimemazin v psikiatricheskoi praktike i obshchei meditsine (obzor literatury). Mental Disorders in General Medicine. 2013; 1: 56–61. [in Russian]
25. Отчет по результатам Неинтервенционной программы скрининга пациентов, страдающих расстройствами вегетативной нервной системы, в условиях повседневной клинической практики (СТАРТ-1). Валента Фармацевтика. 2014. / Otchet po rezul'tatam Neinterventsionnoi programmy skringinga patsientov, stradaushchikh rasstroistvami vegetativnoi nervnoi sistemy, v usloviakh povsednevnoi klinicheskoi praktiki (START-1). Valenta Farmatsevtika. 2014. [in Russian]
26. Применение нейролептика алимемазина (тералиджен) в лечении психических расстройств. Информационно-методические материалы. Под ред. А.С.Аведисовой. Сост. Д.Л.Шаповалов. Воронеж, 2011. / Primenenie neuroleptika alimemazina (teralidzen) v lechenii psikhicheskikh rasstroistv. Informatsionno-metodicheskie materialy. Pod red. A.S.Avedisovoi. Sost. D.L.Shapovalov. Voronezh, 2011. [in Russian]
27. Terluin B, van Marwijk H, Ader H et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry 2006; 6 (1).
28. Langerak W, Langeland W, van Balkom A et al. A validation study of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in insurance medicine. Work 2012; 43 (3): 369–80.
29. Смулевич А.Б., Яхно Н.Н., Терлуин Б. и др. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (11): 67–73. / Smulevich A.B., Iakhno N.N., Terluin B. et al. Chetyrehmernyi oprosnik dlia otsenki distressa, depressii, trevogi i somatizatsii (4DDTS) pri vegetativnykh psikhosomaticheskikh rasstroistvakh pogranichnogo urovnia. Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (11): 67–73. [in Russian]
30. Otis JD. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2007.
31. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16: 968–81.
32. Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17: 1318–25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Головачева Вероника Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: xoho.veronica@gmail.com
Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе внутренних сонных артерий

Е.В.Старых[✉], О.А.Баранова, И.В.Цой

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉starykh_elena@mail.ru

Цель исследования – изучение функции эндотелия у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозировании внутренних сонных артерий (ВСА).

Материалы и методы. Проведено обследование 69 пациентов. Оценку функции эндотелия осуществляли с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01» («Фитон»). Наряду с этим проводилось исследование молекул межклеточной адгезии VCAM и E-селектина.

Результаты. Выявлено прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза внутренних сонных артерий, что отражалось в увеличении нарушений черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной систем. Нарастание неврологической симптоматики сопровождалось снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Наибольшие значения E-селектина и vCAM наблюдались у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий до 30%.

Заключение. Нарушение функции эндотелия в мелких резистивных и в крупных проводящих артериях наблюдается у пациентов с разной степенью стенозов ВСА, начиная со стенозов до 30%. Процессы сосудистого воспаления наиболее выражены на начальных стадиях атеросклеротического стенозирования ВСА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая ишемия мозга, атеросклеротический стеноз, сонные артерии.

Для цитирования: Старых Е.В., Баранова О.А., Цой И.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклеротическом стенозе внутренних сонных артерий. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 27–31.

ORIGINAL ARTICLE

Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries

Е.В.Старых[✉], О.А.Баранова, И.В.Цой

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
✉starykh_elena@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to study endothelial function in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries (ICA). **Materials and methods.** A total of 69 patients were examined. Evaluation of the function of the endothelium was carried out using the photoplethysmographic method by the non-invasive diagnostic complex AngioScan-01 (Fiton). Along with this, a study was made of molecules of intercellular adhesion of VCAM and E-selectin.

Results. Progression of neurological symptoms was revealed as the degree of stenosis of the internal carotid arteries increased, which was reflected in an increase in disorders of cranial nerves, motor, sensitive and autonomic systems. The increase in neurologic symptoms was accompanied by a decrease in the visco-elastic properties of the aorta, increased stiffness of large arteries, increased tonus of small resistive arteries and dysfunction of the endothelium in large and small muscle arteries. The highest values of E-selectin and vCAM were observed in patients with atherosclerotic lesions of the internal carotid arteries up to 30%.

Conclusion. Violation of endothelial function in small resistive and in large conductive arteries is observed in patients with different degrees of stenosis of the ICA, starting with stenoses up to 30%. The processes of vascular inflammation are most pronounced at the initial stages of atherosclerotic stenosis of the ICA.

Key words: endothelial dysfunction, chronic cerebral ischemia, atherosclerotic stenosis, carotid arteries.

For citation: Starykh E.V., Baranova O.A., Tsoi I.V. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia in atherosclerotic stenosis of the internal carotid arteries. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 27–31.

По данным мировой литературы, в 40–60% случаев стенозы брахиоцефальных артерий являются причиной очаговой или диффузной ишемии ткани головного мозга [1, 2].

Точный уровень распространенности в популяции стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) трудно отследить в связи с периодически асимптомным течением данной патологии. Изучение окклюзирующего поражения ВСА выявило асимптомное течение у 1/3 пациентов, а среди «симптомных» окклюзий наблюдался довольно высокий процент инсультов с летальным исходом – от 25 до 55% [3]. Компенсаторные механизмы, в частности развитие коллатерального кровотока, могут предотвратить развитие ишемии при окклюзии ВСА [4]. Кроме того, по всей видимости, у пациентов с асимптомным стенозом ВСА более 70% основным механизмом компенсации является цереброваскулярная ауторегуляция. При сниженном уровне

перфузии вследствие неадекватности кровообращения компенсаторно происходит уменьшение сосудистого сопротивления за счет дилатации церебральных артерий, и уровень компенсации определяется возможностью дальнейшего их расширения [5, 6].

Снижение цереброваскулярного резерва (способности церебральных сосудов к вазодилатации на фоне провокационных проб) обусловлено уменьшением способности артерий мозга к расширению и увеличению кровотока в условиях снижения перфузионного давления, что может быть связано с высоким риском развития ишемии мозга, в том числе и при асимптомных окклюзирующих процессах в ВСА [7, 8].

Учитывая тот факт, что дисфункция эндотелия по-прежнему является еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки, целью нашего исследования явилось изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с хро-

Распределение исследуемых больных в зависимости от степени стеноза						
Распределение больных	Стенозы ВСА до 30%		Стенозы ВСА 30–70%		Стенозы ВСА 70% и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее число	21	100	30	100	18	100
Мужчины	12	57,1	17	56,7	13	72,2
Женщины	9	42,9	13	43,3	5	27,8

Рис. 1. Суммарная оценка неврологических синдромов (баллы) в соответствии со шкалой А.И. Федина в зависимости от степени стеноза ВСА ($p<0,05$).

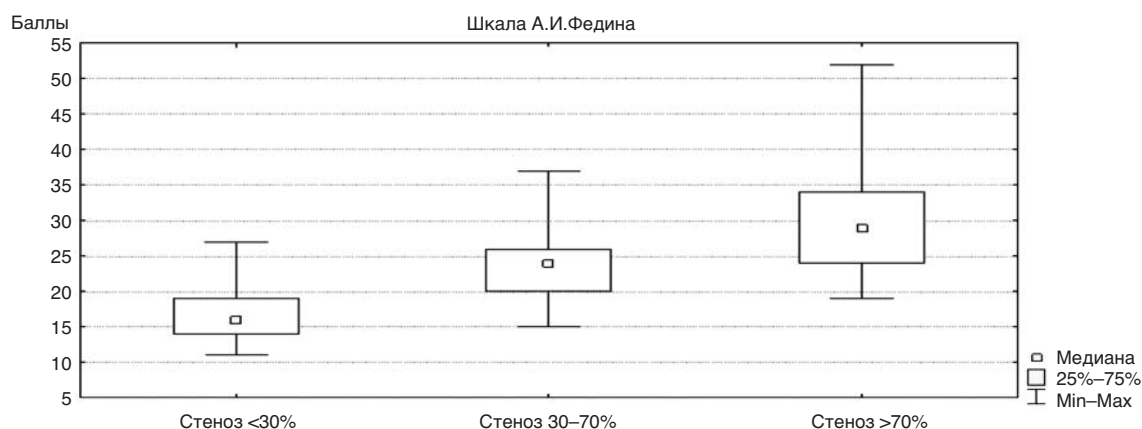


Рис. 2. Индекс окклюзии у пациентов с разной степенью стеноза ВСА ($p>0,05$).

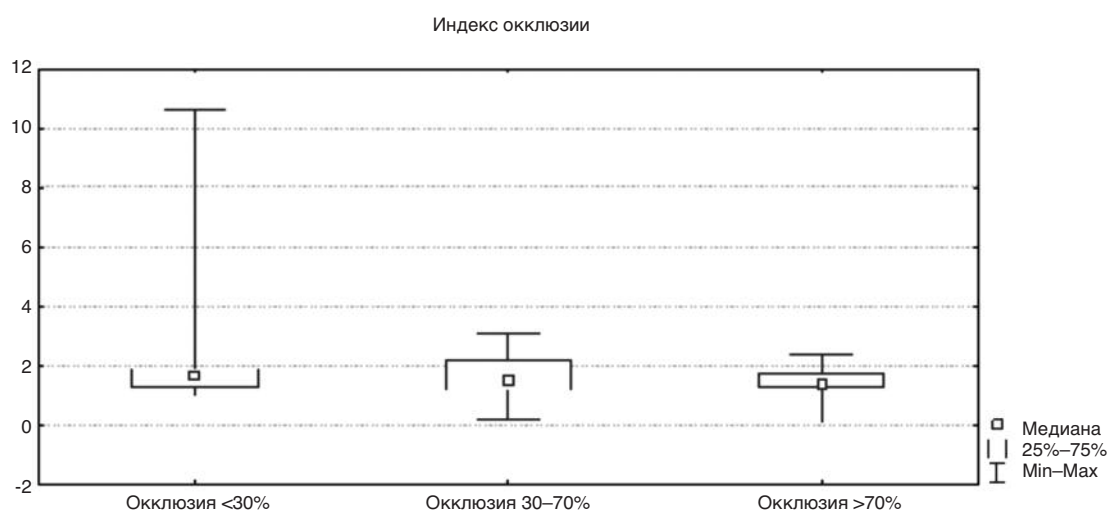
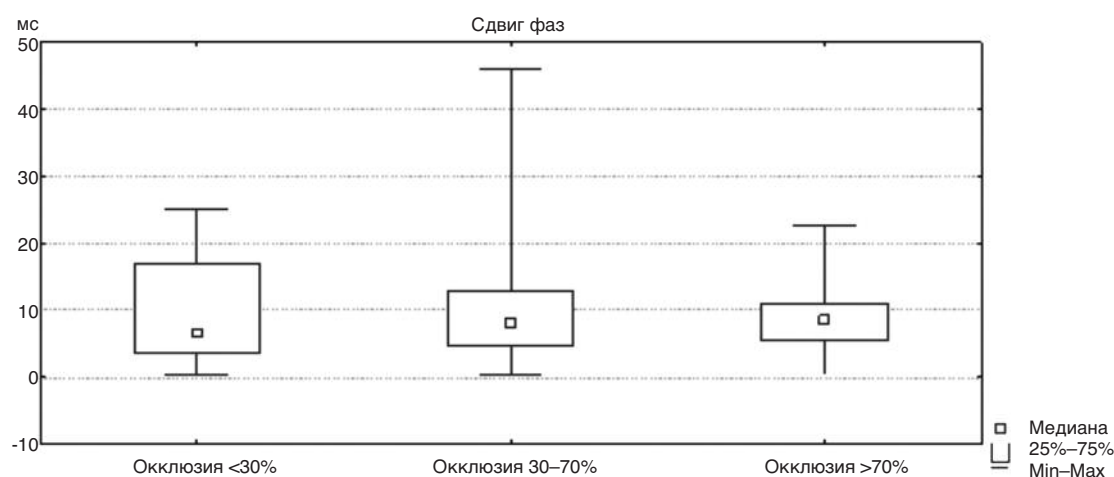


Рис. 3. Сдвиг фаз у пациентов с разной степенью стеноза ВСА ($p>0,05$).



нической ишемией головного мозга при атеросклеротическом стенозировании ВСА [9–13].

Материалы и методы

Всем больным, включенным в исследование, исследовали соматическое, неврологическое и нейропсихологическое состояние с помощью качественных и количественных шкал:

а) адаптированная количественная неврологическая шкала А.И.Федина;

б) краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE). Этим пациентам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга (Tomicon S50, Bruker), ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением скорости линейного кровотока и толщины комплекса интима-медиа.

Оценку функции эндотелия осуществляли с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01» («Фитон»). В первую очередь на аппарате проводили контурный анализ пульсовой волны, где оценивались частота пульса, индекс жесткости (SI), характеризующий вязкоэластические свойства крупных проводящих артерий, индекс отражения (RI), свидетельствующий о состоянии тонуса мелких резистивных артерий, индекс аугментации (Alp) при частоте пульса 75 уд/мин (жесткость стенки аорты). Значение Alp представляет собой отношение разности кровенаполнений периферийных капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны, выражается в процентах и вычисляется по формуле:

$Alp = 100\% \times (D[T_2] - D[T_1]) / D[T_{max}]$, где $D[T_n]$ – значение данных в момент n.

Путем проведения манжеточной пробы оценивали состояние функции эндотелия: индекс окклюзии отражает влияние синтезированного в ходе теста монооксида азота на гладкие мышцы артериальной стенки мелких резистивных артерий и артериол, сдвиг фаз определяет влияние NO на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий.

Наряду с этим проводилось исследование молекул межклеточной адгезии VCAM и E-селектина. Количественное определение молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и E-селектина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике, используя набор Bender MedSystems (Австрия), кат. № BMS232 human VCAM-1 ELISA и BMS205 human E-selectin ELISA. Кровь забирали утром натощак и центрифугировали при 1200g. Полученную плазму разливали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при температуре -20°C. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, США), версия 6. При статистической обработке оценивались такие параметры, как медиана (Me), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ), также производился расчет верхних и нижних процентилей. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп и Краскелла–Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту представлено в таблице.

В соответствии с амбулаторной шкалой хронической ишемии мозга А.И.Федина проводилась оценка неврологического статуса с изучением общемозговых и астенических симптомов, черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной системы, речи и других когнитивных функций. При увеличении степени стеноза выявлено

прогрессирование неврологической симптоматики. Были получены достоверные отличия по суммарному баллу между всеми группами исследуемых; $p < 0,05$ (рис. 1).

При стенозах ВСА менее 30% суммарный балл неврологических симптомов составлял 16 [14; 19]; от 30 до 70% – 24 [20; 26]; свыше 70% – 29 [24; 34].

Для оценки общемозговой симптоматики производился опрос жалоб пациентов по следующим критериям: регулярность, характер и интенсивность головных болей и головокружения. Достоверных различий по группам пациентов выявлено не было. При изучении функции черепно-мозговых нервов определялись достоверные отличия между всеми исследуемыми группами пациентов; $p < 0,05$. Значения среднего балла по черепным нервам составляли 2 [2; 3] в 1-й группе, 4 [3; 5] – во 2-й, 5 [5; 5] – в 3-й. Наибольшие изменения выявлены в группе пациентов со стенозами свыше 70%, что свидетельствует о непосредственной вовлеченности ВСА в кровоснабжение ключевых отделов головного мозга.

Анализ двигательной системы включал в себя способность к самообслуживанию, произвольным движениям в конечностях, мышечную силу и мышечный тонус, кожные (брюшные), сухожильные, патологические рефлексы, координацию движений и походку. Достоверные отличия также были получены между всеми тремя группами пациентов ($p < 0,05$) с максимальным проявлением двигательных расстройств при степени стеноза свыше 70%. При этом средний балл данных нарушений составлял 5 [4; 6], 8 [5; 11], 12 [8; 16] в разных группах больных. Данные изменения свидетельствуют об усугублении пирамидной недостаточности при прогрессировании атеросклеротического процесса.

При изучении вегетативных нарушений акцентировали внимание на таких проявлениях, как терморегуляция, гипергидроз, диссомния, синдром Горнера. По мере прогрессирования степени стеноза наблюдалось нарастание вегетативной симптоматики: 3 [3; 4], 4 [3; 5], 5 [5; 5] соответственно; $p < 0,05$.

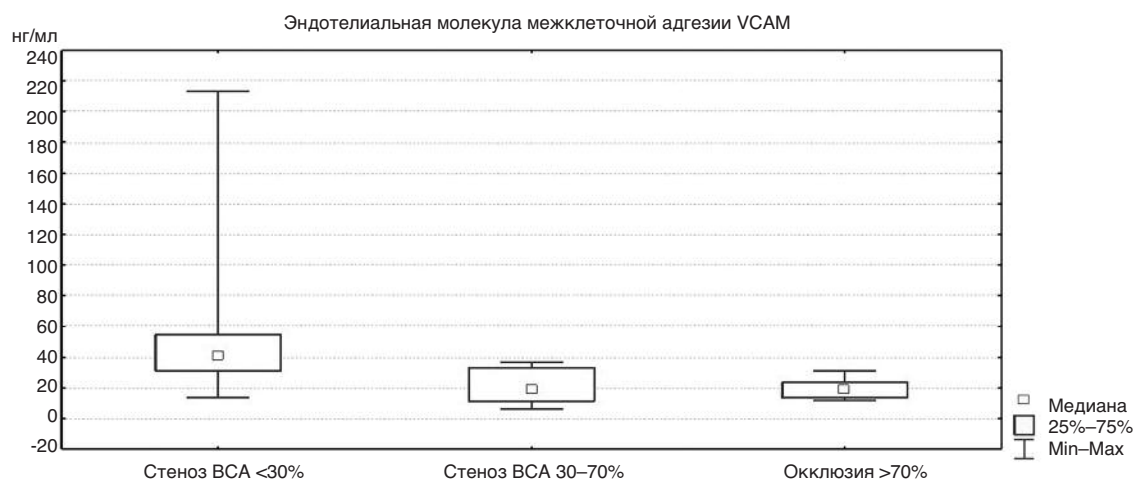
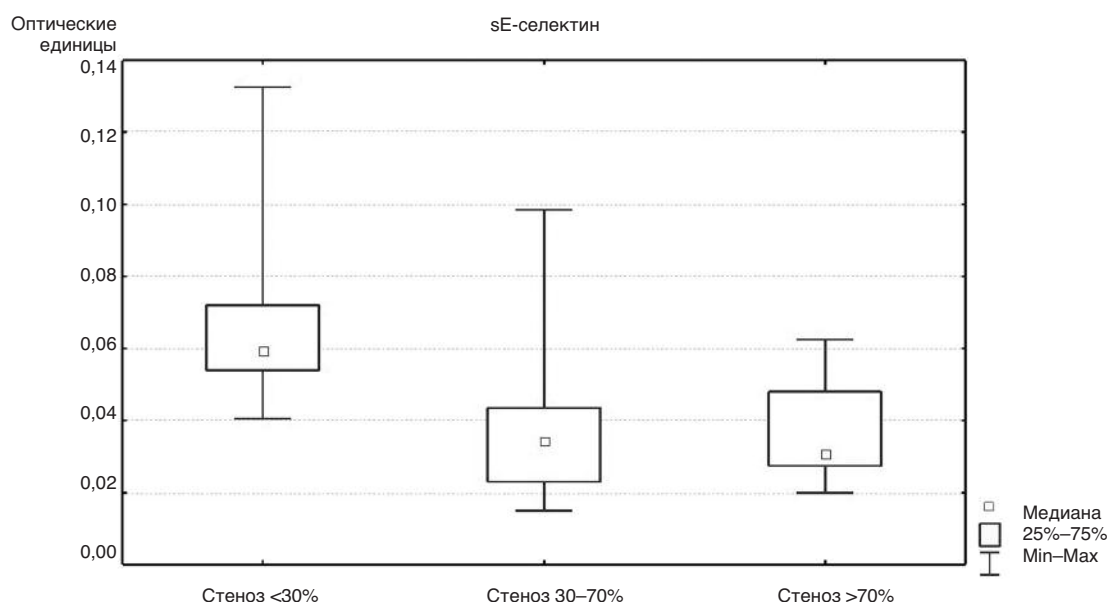
Достоверных отличий по группам при анализе речевых и психических функций, таких как восприятие, продукция речи, калькулятивные способности (счет), амнестические изменения, выявлено не было.

Таким образом, согласно полученным данным, в неврологическом статусе отмечались более выраженные изменения в двигательной системе, патологии черепно-мозговых нервов и вегетативной системе при стенозе ВСА более 70%, в то время как общемозговая симптоматика, речевые и психические функции существенно не отличались по группам.

Изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» выявило различия по ряду исследуемых параметров в 3 группах пациентов. SI крупных проводящих артерий различался наиболее достоверно между 1 и 3-й группами со стенозами ВСА до 30% и со стенозами ВСА 70% и более. У больных с увеличением степени стеноза ВСА возрастали медианы: 7,4 м/с [LQ=7,1; UQ=8,5]; 8,45 м/с [LQ=7,0; UQ=10,5]; 9,5 м/с [LQ=8,9; UQ=10,65] соответственно; $p < 0,05$. Учитывая, что референтные пределы SI колеблются в пределах от 5 до 8 м/с, данные изменения свидетельствуют о нарастании жесткости сосудистой стенки крупных резистивных артерий при усугублении атеросклеротического поражения.

При анализе значений Alp при частоте пульса 75 отмечается тенденция к возрастанию данного показателя с увеличением степени стеноза. Значения данного показателя в 1-й группе составили 17%, во 2-й – 20,32% и в 3-й – 23,24%.

RI в мелких резистивных артериях различался по группам с тенденцией к возрастанию с увеличением степени стеноза. Согласно полученным результатам, RI во всех

Рис. 4. Изучение эндотелиальных молекул межклеточной адгезии VCAM у пациентов с разными степенями атеросклеротического стеноза ВСА ($p < 0,05$).**Рис. 5. Изучение Е-селектина у пациентов с различными степенями атеросклеротического стеноза ВСА ($p < 0,05$).**

трех группах превышал нормальные значения, составляя более 30%: в 1-й группе 36%, во 2-й – 41% и в 3-й – 44%.

Проведение манжеточной пробы не выявило существенных отличий по группам по параметрам индекса окклюзии и сдвига фаз. При анализе индекса окклюзии обращает на себя внимание то, что значения данного показателя во всех трех группах были ниже нормальных и при увеличении степени стеноза ВСА наблюдалась дальнейшая их тенденция к снижению (1,7 – при стенозе ВСА до 30%, 1,55 – при стенозе ВСА 30–70%, 1,4 – при стенозе ВСА более 70%); рис. 2. Данные изменения косвенно свидетельствуют о нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях у пациентов всех групп, начиная со стенозов до 30%.

Параметр сдвига фаз, отражающий вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, по аналогии с индексом окклюзии, не выявил существенных различий в 3 группах исследуемых. Однако его значения по всем трем группам были ниже 10 мс, что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия в крупных мышечных артериях. Значения сдвига фаз в группе больных со стеноза-

ми до 30% составляли 6,6 мс [17; 3,7]; при стенозах от 30 до 70% – 8,05 мс [12,95; 4,6]; при стенозах свыше 70% – 8,55 мс [10,95; 5,55], $p < 0,05$ (рис. 3).

Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении и атеросклерозе. Общеизвестно, что процесс формирования атеросклеротической бляшки сопровождается сосудистым воспалением. Определение количества эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии VCAM свидетельствует о более выраженном процессе сосудистого воспаления при атеросклеротическом поражении ВСА менее 30% по сравнению со стенозами ВСА более 30%, что проиллюстрировано на рис. 4. Медианы [UQ; LQ] при стенозах до 30% составляли 41 нг/мл [58,4; 35,2]; 30–70% – 19,98 нг/мл [37,2; 14,3]; более 70% – 20,1 нг/мл [22,3; 15,1].

Аналогичная тенденция отмечалась при исследовании маркера эндотелиальной дисфункции Е-селектина. Наибольшие значения данного показателя наблюдались у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%, что свидетельствует о наиболее выраженном процессе воспаления у данной группы больных (рис. 5). Значения Е-се-

лектина в группе больных со стенозами до 30% составляли 0,059 оптические Ед [0,072; 0,054]; от 30 до 70% – 0,034 оптические Ед [0,0435; 0,023]; свыше 70% – 0,03075 оптические Ед [0,048; 0,0275].

Таким образом, в процессе исследования нами было выявлено прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза ВСА, что отражалось в увеличении нарушений черепных нервов, двигательной, чувствительной и вегетативной системы. Нарастание неврологических симптомов сопровождалось снижением вязкоэластических свойств аорты, повышением жесткости крупных артерий, тонууса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Изучение показателей контурного анализа «АнгиоСкана 01» и окклюзионной пробы, свидетельствующих об изменениях как в крупных, так и мелких сосудах, могут быть объяснены тем, что сужение просвета сосуда (стеноз) возникает только на II стадии атеросклероза (липосклероз) и вследствие нарушения микроциркуляции по причине отложения жировых скоплений в артериальной стенке [14]. Наибольшие значения Е-селектина и VCAM – у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%, что свидетельствует о наиболее выраженном процессе воспаления у данной группы больных.

Литература/References

1. Куперберг Е.Б. Окклюзирующие поражения брахиоцефальных артерий (Клиника, ультразвуковая доплерография, ангиография). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1981; с. 2–24. / Kuperberg E.B. Okklyuziruiushchie porazheniia brakhiocefal'nykh arterii (Klinika, ul'trazvukovaia dopplerografiia, angiografiia). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 1981; s. 2–24. [in Russian]
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD et al; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–6.
3. Moore W, Barnett H, Beebe H et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91 (2): 566–79.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Учебник. Т. II. 2002; с. 54–5. / Nikiforov A.S., Kononov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaia nevrologiia. Uchebnik. T. II. 2002; s. 54–5. [in Russian]
5. Deredeyn C, Grubb R., Powers W. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk. *Neurology* 1999; 53: 251–9.
6. Schroeder T. Hemodynamic significance of internal carotid artery disease. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 353–72.
7. Шверд И.Ю., Лишманов Ю.Б. Радионуклеидные методы исследования в оценке цереброваскулярного резерва. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1999; 5 (1): 63–71. / Shvera I.Iu., Lishmanov Iu.B. Radionukleidnye metody issledovaniia v otsenke tserebrovaskuliarnogo rezerva. *Angiologiia i sosudistaia khirurgiia*. 1999; 5 (1): 63–71. [in Russian]
8. Orosz L, Fulesdi B, Hoksbergen A et al. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions. *Surg Neurol* 2002; 57 (5): 333–9.
9. Кобалава Ж.Д. Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Справ. практич. врача. 1996; 7: 10–2. / Kobalava Zh.D. Osnovy preventivnoi terapii zabolevani, obuslovlennykh aterosklerozom. Sprav. praktich. vracha. 1996; 7: 10–2. [in Russian]
10. Стулин И.Д. Ультразвуковые методы диагностики в неврологии. *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* 2003; 2: 23–8. / Stulin I.D. Ul'trazvukovye metody diagnostiki v nevrologii. *Kremlevskaia meditsina. Klin. vestn.* 2003; 2: 23–8. [in Russian]
11. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции. *Вестн. РАМН*. 2004; 10: 50–2. / Shliakhto E.V., Berkovich O.A., Moiseeva O.M. Kletochnye i molekuliarno-geneticheskie aspekty endotelial'noi disfunktsii. *Vestn. RAMN*. 2004; 10: 50–2. [in Russian]
12. Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis: part 1. *N Engl J Med* 1976; 295: 369–77, 420–8.
13. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С. и др. Корреляция показателя мозгового кровотока и функций сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий. *Вестн. РГМУ*. 2012; 4: 27–31. / Fedin A.I., Sarykh E.P., Parfenov A.S. i dr. Korreliatsii pokazatel'ia mozgovogo krovotoka i funktsii sosudistogo endoteliiia pri ateroskleroze tserebral'nykh arterii. *Vestn. RGMU*. 2012; 4: 27–31. [in Russian]
14. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Общая патология человека. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 2., изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. / Strukov A.I., Serov V.V., Sarkisov D.S. Obshchaia patologiiia cheloveka. Rukovodstvo dlia vrachei. V 2 t. T. 2., izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1990. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старых Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: sarykh_elena@mail.ru

Баранова Ольга Александровна – канд. биол. наук, зав. учебной лаб. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: oabaranova@yandex.ru

Цой Ирина Владимировна – аспирант каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», врач невролог неврологического отделения ЦКБ РАН. E-mail: irine.tsoy@mail.ru

Практика лечения боли в спине

А.Н.Карнеев

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉ karneevan@ya.ru

В статье обсуждаются проблема диагностики и лечения боли в спине, необходимость своевременного дифференцирования вертеброгенных и невертеброгенных причин ее возникновения, индивидуального и комплексного подхода к анальгетическому лечению с учетом фазы патологического процесса. Приведены данные о высокой эффективности терапевтического влияния декскетопрофена на механизмы дисрегуляции в лечении обострения болевого синдрома в спине различной этиологии.

Ключевые слова: боль, дорсопатия, радикулопатия, позвоночно-двигательный сегмент.

Для цитирования: Карнеев А.Н. Практика лечения боли в спине. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 32–36.

REVIEW

The practice of treating back pain

A.N.Karneev

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
✉ karneevan@ya.ru

Abstract

The article discusses the problem of diagnosing and treating pain in the back, the need for timely differentiation of vertebrogenic and nonvertebrogenic causes of its occurrence, an individual and complex approach to analgesic treatment, taking into account the phase of the pathological process. Data on the high effectiveness of the therapeutic effect of dexketoprofen on the mechanisms of dysregulation in the treatment of exacerbation of pain in the back of various etiologies are presented.

Key words: pain, dorsopathy, radiculopathy, vertebral-motor segment.

For citation: Karneev A.N. The practice of treating back pain. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 32–36.

После острой респираторно-вирусной инфекции жалоба на боль в спине – вторая по частоте причина обращаемости к врачу амбулаторной практики [1].

Главной ее особенностью является чрезвычайная распространенность во всех возрастных группах и у представителей самых различных профессий.

Попытки улучшить результаты лечения больных с болями в спине привели к широкому освещению данной темы, что сформировало не только у пациентов, но и у врачей представление о преобладающей роли патологии позвоночника в формировании болевого синдрома в спине.

Вместе с тем причины болей в спине крайне многочисленны. В практической классификации I.Machnab (1977 г.) их разделяют на висцеральные, васкулярные, психогенные, нейрогенные и спондилогенные. Таким образом, в клинической картине целого ряда соматических и неврологических заболеваний может наблюдаться боль подобной локализации. Основные причины боли в спине необходимо дифференцировать на вертеброгенные и невертеброгенные [2, 3]. Среди вертеброгенно обусловленных болей в спине наиболее распространены обусловленные дегенеративно-дистрофические процессы позвоночника. В медицинской литературе многие авторы до сих пор дегенеративно-дистрофическое поражение всех тканей позвоночного сегмента называют остеохондрозом. С 1999 г. в нашей стране формулировка диагнозов осуществляется в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в которой термин «остеохондроз позвоночника» используется в разделе M42 как начальный этап дегенеративного процесса, связанный только с межпозвоновым диском и не распространяющийся за его пределы. Группа же дегенеративных заболеваний позвоночника, согласно последней классификации, входит в класс болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани раздела «Дорсопатии» (M40–M54) [4].

На протяжении многих лет перестройка позвоночника при его дегенеративно-дистрофическом поражении ничем себя не проявляет [5]. Сначала изменениям подвергаются структурные элементы позвоночного диска – пульпозное

ядро, фиброзное кольцо и гиалиновые пластинки, отделяющие диск от тел смежных позвонков [2, 6]. В начале болезни пульпозное ядро, выполняющее не только амортизирующую функцию, но и обеспечивающее высокую степень подвижности позвоночного столба, теряет упругие свойства, и, хотя это не приводит к появлению боли (пульпозное ядро не имеет сосудов и нервов), позвоночник становится «слабым местом» – locus minoris resistenciae. Вслед за пульпозным ядром, распадающимся на отдельные части – секвестры и теряющим свое центральное положение, перемещаясь в разные стороны, постепенно в процесс вовлекаются гиалиновые пластинки и волокна фиброзного кольца, нагрузка на которые приводит к их размягчению, появлению трещин и разрывов. Фиксирующие свойства для обеспечения устойчивости при движении позвоночника фиброзным кольцом утрачиваются, объектом постоянной травматизации становятся прилежащие к диску участки тел смежных позвонков, подвижность которых увеличивается. Они начинают непосредственно испытывать нагрузку, которую в норме воспринимает и равномерно распределяет по всей поверхности диска пульпозное ядро. С приспособительной целью для увеличения площади опоры и уменьшения нагрузки на отдельно взятые элементы позвоночного сегмента появляются краевые разрастания костной ткани позвонков – остеофиты. При этом также приспособительное значение имеет увеличение количества костных балок в субхондральных отделах тел позвонков – субхондральный склероз. Дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночного диска приводят к снижению его высоты, в результате чего в межпозвоновом суставе возникает состояние подвывиха. При значительном смещении отростка вышележащий позвонок может начать выдвигаться назад, что приводит к появлению так называемого ретроградного спондилолистеза [2, 7]. В конечном итоге это приводит к формированию функциональной неполноценности позвоночника, и прежде всего его опорной и двигательной функций, а возникающее при этом состояние деформации позвоночного столба, в том числе атланто-аксиальный подвывих, по

МКБ-10 относится к деформирующим дорсопатиям (М40–М43), наряду с другими, неврожденными деформациями позвоночника, связанными с его патологической установкой или искривлением.

В условиях нарушенной биомеханики позвоночника та нагрузка, которую раньше принимал на себя диск, ложится дополнительно на элементы заднего комплекса позвоночно-двигательного сегмента – отростки позвонков и капсульно-связочный аппарат. С течением времени они вовлекаются в дистрофический процесс в виде артроза позвоночника и дегенерации дугоотростчатых (фасетных) суставов. Подобные состояния классифицируются в МКБ-10 под рубрикой «Спондилез» (М47) раздела спондилопатии (М45–М49) с наличием синдромов сдавления передней спинальной или позвоночной артерии (М47.0), миелопатией (М47.1), радикулопатией (М47.2), без миелопатии и радикулопатии (М47.8).

Если начальный этап дегенеративно-дистрофических явлений связан с растягиванием фиброзного кольца и раздражением его нервных окончаний секвестрами пульпозного ядра, следующий этап – вколачивание секвестров пульпозного ядра в трещины фиброзного кольца и повреждение его наружных волокон, завершение процесса – разрыв наименее прочного заднего участка фиброзного кольца и проникновение диска в полость позвоночного канала [5]. Дегенерации межпозвонковых дисков с их выпячиванием в виде протрузии, без повреждения целостности фиброзного кольца или смещения (истинные грыжи) входят, согласно МКБ-10, в раздел «Другие дорсопатии» (М50–М54). При грыжах межпозвонкового диска возможны различные клинические варианты в зависимости от уровня, локализации смещения, наличия компрессии дурального мешка или спинномозгового корешка, ирритации симпатического нерва. Эти особенности уточняются в рубриках М50–М53. В раздел «Дорсалгия» (М54) включены болевые синдромы в области шеи, туловища и конечностей в случае исключения смещения межпозвонковых дисков.

С клинической точки зрения для назначения и выбора терапии при болевом синдроме в спине первичными становятся выявление источника болевой импульсации и проведение дифференциального диагноза с заболеваниями внутренних органов, онкологическим, травматическим, инфекционным и другими процессами. Успешность диагностики зависит от тщательного рассмотрения анамнестических данных, жалоб, подробного осмотра с использованием диагностических приемов, параклинических методов исследования. Дегенеративно-дистрофическая перестройка структур позвоночника, чаще всего обуславливающая болевой синдром в спине, длительное время протекает бессимптомно. Обнаружение этих изменений на спондилограммах, особенно у лиц молодого и среднего возраста, не является безусловным доказательством вертеброгенной причины боли в спине и не должно определять лечебную тактику. Более того, вертеброгенная болевая импульсация может быть обусловлена другими заболеваниями позвоночника, не связанными с его дегенеративным поражением [8].

К «опасным» симптомам, маскированным под вертеброгенную патологию, относятся: нетипичная картина болевого синдрома (отсутствие связи болей с движениями позвоночника, необычная локализация болей); наличие в анамнезе недавней травмы спины или злокачественного новообразования; лихорадка, симптомы интоксикации; симптомы нарушения функции тазовых костей или поражения спинного мозга либо корешков конского хвоста; признаки психического заболевания, при котором боли в спине могут быть проявлением соматоформного расстройства [9].

Более чем у 85% пациентов с острой болью в спине выявляются ее скелетно-мышечные причины. Предполагается,

микротравматизация и растяжение мышцы при выполнении «неподготовленного движения» являются причиной боли у подавляющего большинства пациентов (более 70% случаев). «Дискогенная» боль и боль, связанная с дисфункцией дугоотростчатых (фасеточных) суставов, отмечается у 10% пациентов. На долю компрессионной радикулопатии пояснично-крестцовых корешков приходится около 4% случаев острой боли в спине. Компрессионные переломы тел позвонков, связанные с остеопорозом, обнаруживаются в 4% обращений, а спондилолистез – в 2% [9].

Для типичной клинической картины скелетно-мышечной боли в поясничной (люмбагия), шейной (цервикалгия) и грудной области (торакалгия) характерны боли, возникающие после неловкого движения, интенсивной физической или статической нагрузки. Боли обычно носят ноющий характер, усиливаются при движении с участием заинтересованных мышц и/или отделов позвоночника, определенных позах. При обследовании выявляют анталгическую позу, ограничение подвижности из-за усиления болей, дефанс мышц спины, болезненности при пальпации мышц и/или области фасеточных суставов. Неврологическая симптоматика в виде парезов, расстройств чувствительности и выпадения рефлексов отсутствует.

При радикулопатии боль чаще носит простреливающий характер. Помимо изменений, обнаруживаемых при скелетно-мышечной патологии, выявляют чувствительные, рефлекторные и реже – двигательные нарушения в зоне пораженного корешка. Чаще поражаются нижние поясничные и первый крестцовый корешки, реже – нижние шейные и верхние поясничные корешки.

С точки зрения понимания терапевтической тактики при дорсопатии важным является представление об источниках болевой импульсации. Речь идет не об условиях ее возникновения, а о локализации морфологического субстрата болевых ощущений. При вертеброгенном дегенеративно-дистрофическом заболевании боль может исходить как из позвоночника, так и других структур: суставов, связок, мышц, периферических нервов, нервных корешков, чувствительных и вегетативных ганглиев, спинного мозга. Независимо от источника болевого импульса каскад патофизиологических и регуляторных процессов затрагивает всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов. Его можно представить в виде следующей схемы: раздражение ноцицепторов при повреждении тканей – выделение альгогенов и sensitизация ноцицепторов в области повреждения – усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии – sensitизация нейронов на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС). В связи с этим патогенетически обоснованным считается применение средств, направленных, во-первых, на ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС (блокады местными анестетиками), во-вторых, на подавление синтеза медиаторов воспаления (нестероидными противовоспалительными препаратами – НПВП), в-третьих, на активацию структур антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС. Для этого может быть использован целый спектр (в зависимости от клинической задачи) медикаментозных и немедикаментозных средств, снижающих болевую чувствительность и негативное эмоциональное переживание: наркотические и ненаркотические анальгетики, бензодиазепины, агонисты α_2 -адренорецепторов, чрескожная электронейростимуляция, рефлекс-, физио-, психотерапия и др. [3, 10].

Кроме того, терапия вертеброгенной боли требует индивидуального и комплексного подхода с учетом фазы патологического процесса. При развитии острого болевого синдрома рекомендуется его быстрое купирование, поскольку правильное и адекватное лечение острой боли в

первые дни рассматривается как профилактика снижения числа больных с хронической болью. Итогом адекватного и своевременного выбора анальгезии являются сокращение пребывания на больничном листе, более быстрое возвращение трудоспособности, сокращение инвалидизации, профилактика формирования «болевого памяти» (Desbiens, 1997, класс B; Schug, 1995, класс D).

Препаратами 1-й линии в лечении болевых синдромов любой степени выраженности являются НПВП. После выделения в 1829 г. из коры ивы салициловой кислоты НПВП прочно заняли свое место в медикаментозной терапии различных заболеваний, проявляющихся болью или воспалением. Их широкая распространенность обеспечило и отсутствие побочных эффектов, присущих опиатам: седации, угнетения дыхания и привыкания. Большинство этих препаратов считаются достаточно безопасными и продаются без рецептов. Особенностью современных НПВП является многообразие лекарственных форм, в том числе для местного применения в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для парентерального введения.

Сравнение селективной анальгезирующей активности по отношению к степени подавления синтеза простагландинов вообще показало, что некоторые НПВП с сильными анальгетическими свойствами являются слабыми ингибиторами синтеза простагландинов, и наоборот, другие НПВП, способные активно ингибировать синтез простагландинов, обладают слабыми анальгезирующими свойствами. Таким образом, имеет место диссоциация между анальгезирующей и противовоспалительной активностью НПВП. Этот феномен объясняется тем, что анальгетическое действие некоторых НПВП связано не только с подавлением центральных и периферических простагландинов, но и с влиянием на синтез и активность других нейромедиаторов, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС.

Наиболее хорошо изучено центральное противоболевое действие кетопрофена, которое обусловлено способностью быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря исключительной жирорастворимости; оказывать центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путем ингибирования деполяризации нейронов задних столбов; селективно блокировать рецепторы NMDA путем подавления деполяризации ионных каналов, оказывая таким образом прямое и быстрое действие на трансмиссию боли. Этот механизм обусловлен способностью кетопрофена стимулировать активность печеночного фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, что непосредственным образом отражается на образовании кинуреновой кислоты – антагониста NMDA-рецепторов ЦНС; способностью воздействовать на гетеротримерный G-протеин, меняя конфигурацию его α-подъединицы путем ее конкурентного замещения в зонах действия. G-протеин, находящийся в постсинаптической нейронной мембране, связывается с различными рецепторами, такими как нейрокинины (NK1, NK2, NK3) и рецепторами глутамата, облегчающими прохождение афферентных болевых сигналов через мембрану; способностью контролировать уровень некоторых нейротрансмиттеров, таких как серотонин (через влияние на G-протеин и предшественник серотонина 5-гидрокситриптамин), уменьшать выработку субстанции P [11].

В клинической практике кетопрофен применяют более 30 лет, а его эффективность была неоднократно доказана при различных болевых синдромах. Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров. Активным в отношении основного (антиноцицептивного) эффекта является только один, в то время как другой обладает слабовыраженными основными эффектами, но значительно повышает частоту развития побочных эф-

Схема лечения острого болевого синдрома Дексалгином.

Дни	Дексалгин (ампулы)	Дексалгин (таблетки)
1-й		
2-й		
3-й		
4-й		
5-й		

фектов. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует циклооксигеназу – ЦОГ (D.Mauleon и соавт., 1996). В организме кетопрофен подвергается непрямому превращению из неактивного R- в активный S-изомер. У человека примерно 10% R(-)-кетопрофена конвертируется в S(+)-изомер, хотя эта величина значительно варьирует.

Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер, который в виде водорастворимой соли (триметамоловой) является действующим веществом нового поколения НПВП – препарата Дексалгин.

Декскетопрофена триметамол представляет собой НПВП с выраженным и быстрым болеутоляющим действием. Соль декскетопрофена триметамола имеет улучшенные физико-химические свойства, степень очистки от R(-)-кетопрофена составляет 99,9%. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что декскетопрофена триметамол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем у кетопрофена, и составляет 15–45 мин. До 70–80% препарата выводится с мочой в течение первых 12 ч в основном как ацилглюкуроноконъюгат. Отсутствие в моче после приема декскетопрофена R(-)-изомера свидетельствует об отсутствии у человека биоинверсии S(+)-изомера.

Основными побочными действиями, характерными для Дексалгина, как и других НПВП, часто являются диспепсические явления, редко – эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, очень редко – аллергические реакции и бронхоспазм, нарушение функции почек, повышение артериального давления. Иногда отмечаются озноб, отеки конечностей, фотосенсибилизация. Частота развития побочных эффектов: часто (1–10%), иногда (0,1–1%), редко (0,01–0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения. В клинической практике применения Дексалгина не зарегистрировано синдрома привыкания. Снижение терапевтической дозы приводит к уменьшению риска побочных эффектов.

Кроме скорости обезболивающего эффекта и хорошей переносимости преимуществом Дексалгина является наличие двух форм выпуска: раствора для инъекций и таблеток, что значительно расширяет возможности анальгетической терапии. Ампулированная форма Дексалгина универсальна в плане путей и способов введения препарата: его можно вводить как внутримышечно, внутривенно болюсно (струйно), так и внутривенно капельно, что выгодно отличает его от других анальгетиков группы НПВП.

Рекомендуемая инъекционная дозировка для взрослых: 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза составляет 150 мг. У пациентов пожилого возраста и больных с нарушением функции печени и/или по-

чек терапию препаратом Дексалгин следует начинать с более низкой дозировки (50 мг/сут). Инъекционный Дексалгин предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на анальгетики для приема внутрь. Таблетированная форма Дексалгина содержит 25 мг декскетопрофена трометамола и начинает действовать при пероральном приеме в течение 30 мин. Эффект продолжается 3–6 ч. Максимальная концентрация при пероральном приеме наблюдается через 30 мин (в среднем – 15–60 мин). Максимальная суточная дозировка – не более 75 мг. Длительность лечения препаратом независимо от способа приема составляет 5 дней (см. рисунок).

Изучение особенностей фармацевтического взаимодействия инъекционного Дексалгина выявило, что его нельзя смешивать в одном шприце с раствором допамина, прометазина, пентазоцина, петицина или гидроксизина (образуется осадок). Однако Дексалгин можно смешивать в одном шприце с раствором гепарина, морфина, теофиллина и лидокаина, что в последнем случае актуально при использовании Дексалгина для введения в триггерные точки при миофасциальном синдроме [12]. Дексалгин противопоказан для эпидурального, подоболочечного или внутриболочечного введения из-за входящего в состав препарата этанола. Для внутримышечных инфузий содержимое одной ампулы (2 мл) Дексалгина медленно вводят глубоко внутримышечно, при внутривенной инъекции препарат вводят медленно, не менее 15 с. Для инфузий содержимое одной ампулы (2 мл) Дексалгина разводят в 30–100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера (лактата). Раствор следует готовить в асептических условиях и всегда защищать от воздействия дневного света. Разбавленный раствор (должен быть прозрачным) вводят путем медленной внутривенной инфузии продолжительностью 10–30 мин.

Исследования в клинике

В литературе приведено достаточное количество исследований, объективизировавших преимущественную эффективность Дексалгина в сравнении с известными анальгезирующими средствами. В обзоре Оксфордского центра по изучению боли проанализировано 35 исследований, проведенных к 2008 г., по использованию декскетопрофена в лечении острой и хронической боли [13]. Общее число пациентов с острой и хронической болью в этих исследованиях составило 6380 человек, из них 3381 пациент получал декскетопрофен. В 29 из 30 активных исследований анальгезирующая эффективность декскетопрофена была эквивалентна с наркотическими анальгетиками, используемыми для сравнения.

Изучение возможностей декскетопрофена трометамола в лечении острых болей в спине показало, по данным как зарубежных, так и отечественных авторов, сопоставимость эффекта или его преимущества перед другими НПВП и трамадолом [3, 7, 12–16]. Так, в многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании, включавшем 370 пациентов, был сравнен анальгетический эффект внутримышечного введения 50 мг 2 раза в день Дексалгина или 75 мг 2 раза в день диклофенака при острой боли в спине. Степень уменьшения боли составила 39% при приеме Дексалгина и 33% – диклофенака; значимых симптомов непереносимости не отмечено в обеих группах [12].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании анальгезирующая эффективность Дексалгина сопоставлялась с трамадолом у 192 пациентов с острыми болями в спине. Начальная боль в покое и движении у данных больных была не менее 50 мм на 100 мм визуальной аналоговой шкале. Пациенты 1-й группы (n=95) принимали трамадол в суточной дозе 150 мг (50 мг 3 раза в день), участники 2-й группы (n=97) –

Дексалгин по 25 мг 3 раза в день (суточная доза 75 мг). Пациентам было разрешено принимать парацетамол в дозе 500 мг до 4 раз в день в качестве дополнительного обезболивания. Результаты исследования показали, что на 4-й день лечения боль при движении значительно снизилась во 2-й группе принимавших Дексалгин по сравнению с группой трамадола ($p=0,044$). Ночные боли уменьшились с разницей в 22,9% также в пользу декскетопрофена трометамола ($p=0,044$). В группе Дексалгина необходимость дополнительного приема парацетамола чаще всего возникала в 1-й день лечения, в то время как пациентам 1-й группы, принимавшим трамадол, дополнительное лечение парацетамолом требовалось в основном в течение первых 3 дней (достоверность различий $p=0,011$). При этом количество побочных эффектов выявлено значительно меньше в группе принимавших Дексалгин ($p=0,026$) [16].

Изучение влияния Дексалгина на механизмы дисрегуляции в комплексной терапии дорсалгии проведено в открытом контролируемом исследовании с участием 43 больных (Ю.А. Меркулов и соавт., 2005). Результаты исследования выявили высокую эффективность терапевтического влияния Дексалгина на механизмы дисрегуляции в лечении обострения синдрома боли в спине различной этиологии [14].

Изучение анальгезирующей эффективности и переносимости комплексного лечения больных с вертеброгенными болевыми синдромами препаратами Дексалгин и Нимесил проведено в открытом контролируемом исследовании на группе из 60 человек. Результаты исследования показали достаточно высокую анальгезирующую эффективность препарата Дексалгин в суточной дозе 75 мг при использовании его в виде короткого (5 дней) курса терапии в комплексном лечении острых вертеброгенных болевых синдромов шейной и пояснично-крестцовой локализации с корешковыми и скелетно-мышечными расстройствами. Был отмечен быстрый анальгезирующий эффект таблетированной формы препарата, сопоставимый с внутримышечными инъекциями других обезболивающих средств, что позволило авторам рекомендовать его применение в амбулаторной практике в качестве альтернативы инъекционным формам НПВП [17].

Исследование Дексалгина в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации, обусловленных скелетно-мышечными расстройствами, проводилось в открытом сравнительном исследовании группы из 30 пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, которые обусловлены мышечно-тоническим синдромом мышцы, выпрямляющей позвоночник, миофасциальным синдромом ишиокруральной мускулатуры, дисфункцией дугоотростчатых и крестцово-подвздошных сочленений с длительностью заболевания не более 3 нед и интенсивностью боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале не менее 5 баллов. Вывод исследования: декскетопрофена трометамол может эффективно применяться в виде короткого курса монотерапии для лечения острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации в первые недели заболевания, а также в комплексном лечении затянувшегося обострения в сочетании с медикаментозными и немедикаментозными воздействиями, направленными на устранение выявленного источника боли в спине [9].

Таким образом, выбор клиницистом препарата Дексалгин из большого арсенала средств для купирования острого болевого синдрома при дорсопатии может быть связан с быстрым и выраженным развитием анальгезирующего эффекта декскетопрофена трометамолом в короткие сроки его применения (до 5 дней) без дополнительных видов лечения на начальном этапе заболевания.

При этом отправной точкой для принятия решения о выборе НПВП для лечения острой боли при дорсопатии остаются рассмотрение и обсуждение с пациентом соотно-

шения потенциальных выгод и рисков анальгезии. Для клинической практики остается сложным выбор медикаментозных методов лечения у пациентов пожилого возраста. Реже рекомендуемая, хотя и достаточно эффективная, группа НПВП из-за риска желудочно-кишечных осложнений имеет ограниченное применение. При этом независимо от степени селективности ЦОГ-1 и ЦОГ-2-ингибирования и соотношения риск/польза рекомендуются НПВП с коротким периодом полувыведения [10].

Быстрая абсорбция, короткий период полураспада, доказанный хороший профиль безопасности и переносимости Дексалгина предполагают его широкое клиническое применение во всех возрастных группах для лечения острых болей, терапии хронических болевых синдромов в период обострения, в комплексном лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

Литература/References

- Atkinson JH. Chronic back pain: searching for causes and cures. *J Rheumatol* 2004; 31: 2323–5.
- Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. Т. 2; с. 297–312. / Nikiforov A.S., Kononov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaya neurologiya. M.: Meditsina, 2002. T. 2; s. 297–312. [in Russian]
- Haldeman S. Low back pain. Current physiologic concepts. *Neurol Clin* 1999; 17 (1): 1–15.
- Федин А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика). Атмосфера. Нервные болезни. 2002; 2: 2–8. / Fedin A.I. Dorsopatii (klassifikatsiya i diagnostika). Atmosfera. Nervnye bolezni. 2002; 2: 2–8. [in Russian]
- Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001. / Vein A.M. Bolevye sindromy v nevrologicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2001. [in Russian]
- Каменев Ю.Ф. Боль в пояснице при остеохондрозе позвоночника. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. / Kamenev Yu.F. Bol' v poiasnitse pri osteokhondroze pozvonochnika. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. [in Russian]
- Devereaux MW. Low back pain. *Care Clin Office Pract* 2004; 31: 33–51.
- Черненко О.А. Клинические и МР-томографические характеристики вертебро-неврологических нарушений в различных возрастных группах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1996. / Chernenko O.A. Klinicheskie i MR-tomograficheskie kharakteristiki vertebro-nevrologicheskikh narushenii v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 1996. [in Russian]
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2005. Т. 2; с. 306–31. / Podchufarova E.V., Iakhno N.N. Boli v spine i konechnostiakh. V kn.: Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2005. T. 2; s. 306–31. [in Russian]
- Wall P, Melzack R. Textbook of pain. 4th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; p. 1143–53.
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Волгоград, 1999. / Voznesenskii A.G. Klinicheskaya farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. Volgograd, 1999. [in Russian]
- Capriai A, Mas M, Bertolotti M et al. Intramuscular dexketoprofen trometamol in acute lower back pain. 10th World Congress on Pain, IASP, California, 2002; p. 108–12.
- Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8: 11.
- Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Крыжановский Г.Н. Эффективность дексалгина на вертеброгенные и невертеброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (5): 20–4. / Merkulov Yu.A., Merkulova D.M., Kryzhanovskii G.N. Effektivnost' deksalgina na vertebrogennye i nevertebrogennye mekhanizmy dizregulatsii pri boliakh v spine. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 106 (5): 20–4. [in Russian]
- Beltra'n J et al. Comparison of Dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 74S–80S.
- Metscher B, Kubler U et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001; 118 (4): 147–51.
- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Сочетанное применение дексалгина и нимесила в стадии обострения дорсопатии. Врач. 2007; 3: 67–71. / Solov'eva E.Yu., Karneev A.N., Fedin A.I. Sochetannoe primeneniye deksalgina i nimesila v stadii obostreniya dorsopatii. Vrach. 2007; 3: 67–71. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карнеев Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: karneevan@ya.ru

Визуально-диагностический мираж афазии

М.М.Щербакова✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
✉ mmsch@mail.ru

В неврологической клинике существуют сложные для дифференциальной диагностики речевые нарушения, которые схожи с синдромом афазии, однако истинной афазией не являются. Они спровоцированы разными группами заболеваний: конверсионным невротическим расстройством, психическими нарушениями, деменцией и т.п. Системное практическое наблюдение данных форм речевых патологий позволило определить характерные признаки ложных афазий:

- 1) отсутствие первичного (пускового) механизма;
- 2) постепенное развитие речевых нарушений;
- 3) флуктуативность симптоматики;
- 4) нарушение невербального контакта;
- 5) вариативные изменения структуры личности в целом.

Ключевые слова: критерии истинной афазии, дифференциальная диагностика, распад речи, конверсионное невротическое расстройство, деменция, мутизм, первичный интеллектуальный дефицит.

Для цитирования: Щербакова М.М. Визуально-диагностический мираж афазии. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2.Неврология и Ревматология): 37–40.

SHORT SURVEY

Visual-diagnostic aphasia mirage

М.М.Scherbakova✉

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
✉ mmsch@mail.ru

Abstract

In neurological clinic, there are difficulties in differential diagnosis of speech disorders, which are similar to the aphasia syndrome, but are not the true aphasia. They are provoked by different groups of diseases: conversion neurotic disorder, mental disorders, dementia, etc. Systemic practical observation of these forms of speech pathologies made it possible to determine the characteristic signs of false aphasias:

- 1) absence of the primary (starting) mechanism;
- 2) gradual development of speech disorders;
- 3) fluctuation of symptoms;
- 4) violation of non-verbal contact;
- 5) Variable changes in the structure of the personality as a whole.

Key words: criteria of true aphasia, differential diagnostics, speech disintegration, conversion neurotic disorder, dementia, mutism, primary intellectual deficiency.

For citation: Scherbakova M.M. Visual-diagnostic aphasia mirage. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 37–40.

Афазия – специфичное и разнообразное по своей симптоматике речевое нарушение. Социальная значимость данного заболевания обуславливается частотностью его возникновения (от 14 до 18% лиц, переживших мозговой инсульт, страдают афазиями [1, 2]). По данным Всемирной организации здравоохранения, 30% из числа всех больных с афазией – люди трудоспособного возраста [1].

Ведущим фактором, лежащим в основе диагностических ошибок, при постановке диагноза «афазия» является подмена «истинной афазии» неспецифическими затруднениями в общении у больных с разными неврологическими заболеваниями. Сложность дифференциальной диагностики заключается в вариативности клинического проявления синдрома афазии, который зависит от целой группы факторов [3–10]: этиологии, обширности очага, давности возникновения, преморбида, возраста, пола, личных особенностей больного, состояния когнитивных функций.

В неврологическом отделении МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского проводилось системное комплексное клиническое наблюдение больных, имеющих речевые нарушения различной этиологии. Данное исследование позволило систематизировать группы заболеваний, сопровождаемых речевыми нарушениями, внешне напоминающих синдром афазии, и обобщить отличительные признаки ложных афазий.

Рассмотрим неврологические заболевания, провоцирующие неспецифические речевые нарушения, не связан-

ные с локальным нарушением мозгового кровообращения в стратегических зонах коры головного мозга.

1. Конверсионное невротическое расстройство, которое может иметь разнообразную симптоматику. Больные отличаются высокой степенью внушаемости. Они действительно могут ощущать у себя целый ряд болезненных симптомов и способны симулировать многие органические заболевания нервной системы.

Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского поступила больная Е. с последствиями ишемического инсульта, афазией. В двух выписных эпикризах был указан диагноз «Сенсомоторная афазия». По результатам компьютерной томографии данных об очаговом поражении коры головного мозга получено не было; на магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 20.12.2015 выявлены изменения, соответствующие энцефалиту: «Заключение: при наличии соответствующих клинических данных описанные изменения могут соответствовать энцефалиту с поражением левого полушария головного мозга. Рекомендуется динамическое наблюдение».

Проведено первичное логопедическое обследование. Афазии выявлено не было, так как:

- 1) больная четко формулировала мысль;
- 2) у нее отсутствовали изменения кинетической и кинестетической моторных программ;
- 3) отсутствовали нарушения фонематического восприятия;

Рис. 1. Записи больной Е.

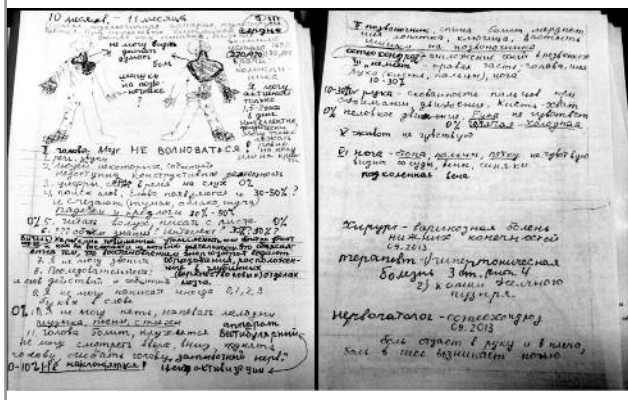
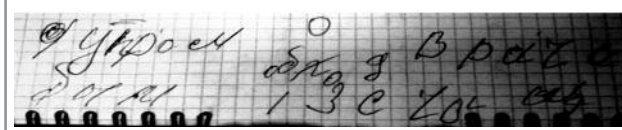


Рис. 2. Больная Е.: самостоятельное определение очагов поражения головного мозга и форм афазий.



Рис. 3. Построение развернутой фразы.



4) не отмечалось снижения объема слухоречевой памяти;
5) отсутствовали семантические трудности.

Для больной Е. были характерны: демонстративный тип поведения, отсутствие простоты и естественности субъективных жалоб. Она заранее подготовила записи, в которых подробнейшим образом отразила свои проблемы: «Развившееся волнение в связи с поражением мозга и нарушением речи» (рис. 1).

С больной Е. была проведена разъяснительная беседа, в которой специалист кратко констатировал ей свое заключение. Беседа привела к обратному результату. На следующий день пациентка разложила на своей кровати специализированную литературу по афазиологии. Создалось впечатление, что больная «довольна своей болезнью». Она пыталась объяснить специалисту, что изучила все формы афазии и самостоятельно выделила у себя эти синдромы, причем все одновременно (рис. 2).

2. Деменция возникает в результате деструкции подкорковых отделов. Страдает тонус коры, что провоцирует нейродинамические нарушения, которые выражаются в увеличении латентного периода обработки воспринимаемой информации; ригидности психических процессов. Это может провоцировать речевые нарушения, внешне напоминающие афазии. Однако мнестико-интеллектуаль-

Рис. 4. Установление причинно-следственной связи событий.

1.7. Закончите фразы

Оля пошла в кино, потому что это было рядом

Оля пошла в кино, хотя.....*это было рядом*

Поезд остановился, несмотря на то что была развязка ^{высокая скорость}

Поезд остановился, потому что было далеко

Рис. 5. Построение развернутой фразы.

1. он, утром, Сегодня, рано, встал.

Сегодня утром он рано встал

2. обследование, Доктор, па, меня, направил.

Доктор направил меня на обследование

3. на, дачу, вечером, я, послу, В, пятницу.

В пятницу вечером я поеду на дачу

ные расстройства нестабильны по степени выраженности и во многом обусловлены повышенной психической истощаемостью.

Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского поступила больная Л. с последствиями мозгового инсульта 7-летней давности, афазией.

Проведено динамическое логопедическое обследование: первичное (в дневное время), повторное (в утренние часы).

Первичное логопедическое обследование выявило у больной системные речевые нарушения, внешне напоминающие синдром динамической афазии. Женщина затруднялась четко сформулировать свою мысль, построить развернутую фразу (рис. 3), оценить причинно-следственную связь происходящих событий (рис. 4). Однако для нее были характерны значительная ригидность психических процессов и повышенная истощаемость. Продуктивность ответов значительно снизилась спустя 10 мин после начала обследования. В отличие от больных с типичной динамической афазией, которым свойственен негативизм, у данной пациентки наблюдалась уплощенность эмоциональных реакций. Она не реагировала ни на замечания, ни на похвалу как подкрепление правильного выполнения заданий.

Логопедическое обследование не привело к однозначной трактовке синдрома, так как при истинной афазии клиническая картина речевых нарушений всегда стабильна и не зависит ни от ситуации общения, ни от общего соматического состояния больного.

При повторном логопедическом обследовании женщина самостоятельно выполнила письменное задание, заключающееся в построении развернутой фразы (рис. 5), смогла четко сформулировать свои жалобы, справилась с решением простой логической задачи. Ей была предложена дифференциальная проба – динамический праксис. Повтор за специалистом, не сопровождаемый речевой инструкцией, вызвал значительные затруднения. При оречевлении моторной программы больная смогла выполнить пробу в быстром темпе, без застреваний и ошибок.

Проведена беседа с родственниками (в частности, с дочерью). Родственники подтвердили постепенное прогрессирование речевых нарушений.

Таким образом, синдром динамической афазии у больной Л. подтвержден не был. Поставлен диагноз «Когнитивно-дементивные нарушения».

Рис. 6. Самостоятельное письмо больной Е.

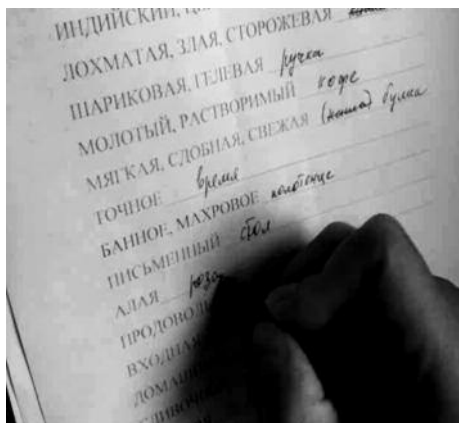


Рис. 7. Установление причинно-следственной связи событий.

2. Вода/ выпиваем воду! - *проглатываем*
3. Еда/ принимаем пищу! - *употребляем пищу*
4. Газета/ читаем газету узнаем! - *узнаем новости*
- 5. Аптека/ идем в аптеку! - *берем лекарство*
6. Магазины/ идем в магазин! - *покупаем товар*
7. Часы/ смотрим на часы! - *последотрягиваем время*
8. Градусник/ берем градусник, измеряем! - *измеряем температуру*
- 9. Библиотека/ идем в библиотеку! - *читаем книги*
10. Банк / идем в банк! - *берем деньги*
11. Телефон/ набираем телефон! - *разговариваем*

3. Мутизм – произвольный отказ от контакта как на вербальном, так и на невербальном уровне. В ряде случаев он проявляется в виде «тотальной афазии». При этом объективных причин для развития речевого нарушения нет.

Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского поступила больная Е. с последствиями транзиторной ишемической атаки, афазией. На компьютерной томографии определялись множественные очаги пониженной плотности.

Проведено логопедическое обследование, во время которого больная только частично выполняла простейшие речевые инструкции, при этом на сложные внеситуативные вопросы она реагировала адекватно, но в невербальной форме (с помощью жестов). Автоматизированная речь была «в распадае». Инициации к переходу на невербальные формы общения не наблюдалось.

В процессе обследования было обращено внимание на одну важную особенность – отсутствие голосовых реакций. Поэтому для четкого разграничения синдрома афазии и мутизма предложена дифференциальная проба – самостоятельное письмо.

Истинная афазия представляет собой непсихическое расстройство психики, при котором страдает вся речевая система в целом: происходит распад как устной, так и письменной речи. Тот факт, что задание на самостоятельное дописывание словосочетаний было выполнено в быстром темпе без каких-либо затруднений (рис. 6), доказывает сохранность речевой системы, следовательно, предварительный диагноз «Афазия» не подтвержден. Поставлен диагноз «Мутизм».

4. Умеренные когнитивные нарушения обусловлены дисциркуляторными энцефалопатиями, т.е. диспропорцией между потребностями и возможностями обеспечения тканей мозга полноценным кровоснабжением.

Умеренные когнитивные нарушения отражаются на дискурсивном и логическом мышлении, мнестической функции, что приводит к изменению речевого мышления.

Рис. 8. Определение семантики речи.

Инструкция: «Прочитайте/прослушайте пословицу и найдите ей верное объяснение».

1. Семь раз отмерь, а один раз отрежь.
 - Если сам отрезал неправильно, то не следует винить ножницы.
 - ✓ – Прежде чем сделать, надо хорошо подумать.
 - ✓ – Продавец отмерил семь метров ткани и отрезал кусок.
2. Нечего на зеркало пенять, коли рожа крива.
 - Не стоит кивать на обстоятельства, если дело в тебе самом.
 - ✓ – Хорошее качество зеркала зависит не от рамы, а от самого стекла.
 - ✓ – Зеркало висит криво.

Рис. 9. Зрительно-пространственные нарушения.

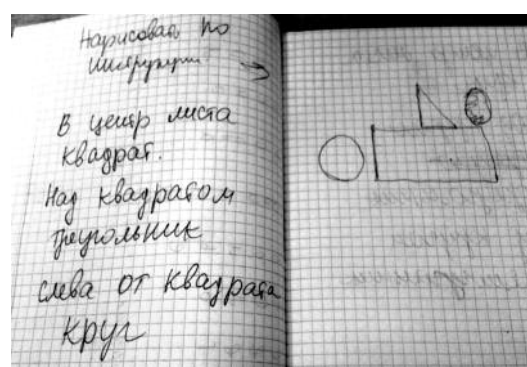
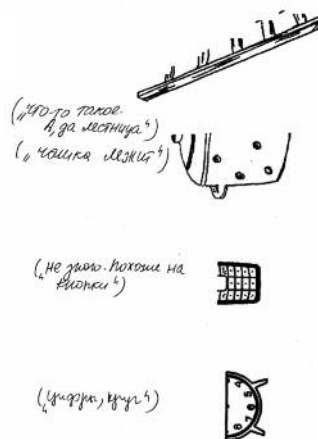


Рис. 10. Восприятие недорисованных предметов.



Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского поступила больная С. с последствиями инфаркта головного мозга, афазией. На МРТ определялись множественные очаги, соответствующие хронической ишемии головного мозга.

Проведено первичное логопедическое обследование. Речевое нарушение, наблюдаемое у больной, не поддавалось однозначной трактовке. Определялось одновременное присутствие следующих клинических форм афазии:

- синдром динамической афазии, при котором нарушается планирование и программирование речевого высказывания, т.е. правильное формулирование речевого высказывания (рис. 7);
- синдром семантической афазии, при котором распадается семантика речи и отмечаются зрительно-пространственные нарушения (рис. 8, 9);

- синдром акустико-мнестической афазии, в основе которого лежат снижение объема слухоречевой памяти и изменение зрительного восприятия (рис. 10).

Динамическое наблюдение больного в клинике позволило определить первичность системных умеренных когнитивных расстройств. Это было доказано:

- снижением мотивационного компонента;
- флукутативностью симптоматики (продуктивность ответов напрямую зависела от общего соматического состояния больного на текущий момент);
- изменением процесса саморегуляции познавательной деятельности в целом (небольшая ошибка, неосторожное замечание специалиста полностью дезорганизовывало правильное выполнение задания);
- наличием выраженных эмоциональных реакций на неудачу, в том числе вспышки агрессии.

5. Интеллектуальные нарушения, провоцирующие изменение функционирования речевого мышления.

Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии поступила больная с последствиями мозгового инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, «умеренной моторной афазией». Проведено логопедическое обследование. Типичной картины какой-либо клинической формы афазии выявлено не было, однако отмечался распад письменной речи, поэтому афазия не была исключена.

С больной была проведена реабилитационная работа, направленная на растормаживание письменной речи путем перевода функции на другой уровень, а именно глобальное чтение, вертикальное письмо и т.п.

При выписке письменная речь была полностью «восстановлена». Получив выписной эпикриз, больная внезапно заявила: «Спасибо Вам большое, я, если честно, отродясь писать и читать не умела. Родилась совсем далеко от Москвы, в маленькой деревушке. В школу-то и не ходила. Все хозяйством занималась». При этом самое удивительное в этой истории заключается в том, что на протяжении всего курса реабилитации женщина ни разу не обмолвилась о том, что она никогда не умела ни читать, ни писать.

Заключение

Неспецифические системные речевые нарушения наблюдаются: при конверсионных невротических расстройствах, деменции, мутизме, системных умеренных когнитивных нарушениях, порционных снижениях интеллектуальных функций. При проведении дифференциальной ди-

агностики ложных афазий специалист должен учитывать следующие характерные признаки:

- отсутствие первичного (пускового) механизма;
- постепенное прогрессирование речевых нарушений (характерно для деменции и умеренных когнитивных нарушений);
- флукутативность симптоматики. В данном случае отмечается взаимосвязь общего соматического состояния больного и продуктивности речевого общения в целом (характерно для деменции и умеренных когнитивных нарушений);
- астению как ведущий симптом сосудистой деменции;
- отсутствие невербальных форм общения (наблюдается при мутизме);
- изменение эмоционально-волевой сферы (характерно для всех типов ложных афазий).

Литература/References

1. Зачиняева Е.Ф., Потехина Е.С., Ларина Т.К. К вопросу о проблеме восстановления речи у больных с афазией. Молодежный науч. вестн. 2016. <http://www.mnvnauka.ru/2016.05/Potekhina/> / Zachiniaeva E.F., Potekhina E.S., Larina T.K. K voprosu o probleme vosstanovleniia rechi u bol'nykh s afaziei. Molodezhnyi nauch. vestn. 2016. <http://www.mnvnauka.ru/2016.05/Potekhina/> [in Russian]
2. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: Ассоциация дефектологов, 2000; с. 24–9, 41–3. / Shklovskii V.M., Vizel' T.G. Vosstanovlenie rechevoi funktsii u bol'nykh s raznymi formami afazii. M.: Assotsiatsiia defektologov, 2000; s. 24–9, 41–3. [in Russian]
3. Aben L et al. Memory self-efficacy and psychosocial factors in stroke. J Rehabil Med 2008; 40 (8): 681–3.
4. Breitenstein C et al. Intense language training for aphasia. Contribution of cognitive factors. Nervenarzt 2009; 80 (2): 149–50, 152–4.
5. Frederic A et al. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. Cereb Cortex 2003; 13 (2): 170–7.
6. Jobard G. Evaluation of the dual route theory of reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies. Neuroimage 2003; 20 (2): 693–712.
7. Johnson RK, Hough MS, King KA et al. Functional communication in individuals with chronic severe aphasia using augmentative communication. Augment Altern Commun 2008; 24 (4): 269–80.
8. Meinzer M et al. Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. Neuroimage 2007; 39 (4): 2038–46.
9. Muller NG. The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesions studies. Neuroscience 2006; 139 (1): 51–8.
10. Optiz B. Functional asymmetry of human prefrontal cortex: Encoding and retrieval of verbal and nonverbally coded information. Learn Mem 2000; 7 (2): 85–96.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербакова Мария Михайловна – врач-логопед отделения неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: mmsch@mail.ru

Комплексная терапия тревожных состояний у больных соматического профиля

О.А.Шавловская✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉shavlovskaya@1msmu.ru

Между развитием тревожных, депрессивных и других невротических расстройств и мозгоспецифическим белком S-100 существует тесная связь. В состав Тенотена входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (PA AT S-100). Показана эффективность назначения Тенотена в комплексной терапии тревожных состояний у пациентов соматического профиля (с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, болевыми синдромами на фоне остеохондроза позвоночника) в дозе по 1–2 таблетки 3 раза в день, курсом 4 нед. Начальное снижение уровня тревоги отмечено через 2 нед терапии Тенотеном. Противотревожное действие Тенотена не уступает такому анксиолитику, как тофизопам, и антидепрессантам типа клоназепама и феназепама.

Ключевые слова: тревожные расстройства, соматические заболевания, анксиолитики, Тенотен, мозгоспецифический белок S-100.

Для цитирования: Шавловская О.А. Комплексная терапия тревожных состояний у больных соматического профиля. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 41–44.

REVIEW

Complex therapy of anxiety states in patients with somatic profile

О.А.Shavlovskaya✉

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
✉shavlovskaya@1msmu.ru

Abstract

There is a close relationship between the development of anxious, depressive and other neurotic disorders and brain specific S-100 protein. Tenoten composition includes a release-active antibodies to brain specific S-100 protein (RAA S-100). The efficiency of destination Tenoten in complex therapy of anxiety disorders in patients of somatic profile in the dose of 1-2 tablets 3 times a day, 4 weeks therapy course. The initial decrease in anxiety level observed after 2 weeks of therapy. Tenoten antianxiety effect is not inferior such anxiolytic as tofisopam and antidepressants as clonazepam and phenazepamum.

Key words: anxiety disorders, somatic diseases, anxiolytics, Tenoten, brain specific S-100 protein.

For citation: Shavlovskaya O.A. Complex therapy of anxiety states in patients with somatic profile. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 41–44.

В настоящее время наиболее широко распространенными психическими заболеваниями являются тревожно-депрессивные расстройства. Как тревожные состояния, так и депрессивные расстройства представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу заболеваний, начиная с относительно легких форм, проходящих самостоятельно, и заканчивая крайне тяжелыми, психотическими, инвалидизирующими состояниями, способными привести к смерти. Тревожное расстройство (ТР) у пациентов с коморбидным или соматическим заболеванием может проявляться разными симптомами. Терапевт в своей повседневной практике встречается с ТР, находящимися в разных причинно-следственных отношениях с основным заболеванием. Среди хронических форм тревоги паническое расстройство и генерализованное ТР наиболее часто диагностируются врачами общей практики [1]. Любое из перечисленных ТР может протекать в субклинической форме. Часто субсиндромальное ТР является фактором риска развития тяжелой депрессии. Коморбидное ТР независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного заболевания. Сочетание ТР и депрессивных расстройств, коморбидность которых составляет до 60% случаев, затрудняет диагностику и подбор правильного лечения, что снижает эффективность терапии и увеличивает частоту рецидивов по сравнению с пациентами, страдающими только ТР или только депрессивными расстройствами [2].

Тревожные симптомы могут быть ошибочно расценены как признаки соматического заболевания, что часто влечет за собой необоснованную терапию. ТР диагностируются лишь у 50% пациентов с очевидными симптомами, менее чем 50% больных получают какое-либо лечение, меньше 30% – адекватную терапию. Мягкие и субпороговые ТР в

большинстве случаев не рассматриваются как мишень для лечения. Современная фармакотерапия ТР включает, помимо бензодиазепиновых анксиолитиков, препараты различного механизма действия, в том числе проявляющие активность в отношении ГАМК-А-эргических и серотонин-эргических систем, β -адреноблокаторы и т.д. Основными классами препаратов для лечения депрессии являются трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы и ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако не существует препарата, одинаково эффективно устраняющего симптомы ТР и депрессивных расстройств при их коморбидности. Кроме того, поскольку коморбидные тревожные и депрессивные расстройства часто сопутствуют другим заболеваниям, особенно хроническим (таким как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, эпилепсия, болезнь Паркинсона и др.), необходимо учитывать безопасность совместного применения психотропных препаратов и препаратов для лечения основного заболевания.

Одной из потенциальных мишеней фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств являются белки S-100. Между развитием тревожных, депрессивных и других невротических расстройств и мозгоспецифическим белком S-100 существует тесная связь. Белок S-100 играет важную роль в реализации основных функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, регуляция синаптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и глии. Оказывая ГАМК-миметическое действие, посредством взаимодействия с ГАМК-А-бензодиазепиновым рецепторным комплексом реализуется анксиолитическое действие S-100. Все эти функции белков S-100 обуславливают их влияние на синаптическую пла-

стичность и участие в регуляции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, дисбаланс которых (в первую очередь недостаточность ГАМК-ергической системы) является нейробиологической основой большинства тревожно-депрессивных нарушений.

Препарат Тенотен – анксиолитик нового поколения, лишенный побочных действий, который обладает широким спектром действия: анксиолитическим, вегетостабилизирующим и другими свойствами. В состав Тенотена входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100 [3], который экспрессируется и секретируется клетками микроглии и астроцитами. Тенотен модифицирует функциональную активность белка S-100, что обеспечивает и нейротрофический эффект, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности, препятствует развитию невротических и неврозоподобных состояний. Выявленное нейротрофопротекторное действие Тенотена, особенно выраженное в условиях интоксикации и гипоксии центральной нервной системы (ЦНС), отсутствие седативного и миорелаксирующего эффектов, сочетаемость с другими препаратами делают Тенотен перспективным препаратом для купирования невротических симптомов, сопровождающих различные соматические заболевания [4].

Среди показаний к применению Тенотена указаны невротические и неврозоподобные состояния; стрессорные расстройства, сопровождающиеся повышенной раздражительностью и тревогой; неустойчивость эмоционального фона, раздражительность, снижение памяти, вегетативные нарушения на фоне имеющегося соматического заболевания. Тенотен не вызывает заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности, зависимости и связанного с ней синдрома отмены даже при длительной терапии, поэтому может быть использован у людей с активной жизненной позицией, водителей и др. [5]. Препараты, регулирующие активность белка S-100, имеют отчетливые клинические противотревожные, вегетостабилизирующие эффекты и дополнительно способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Отсутствие угнетающего и миорелаксирующего действия, «поведенческой токсичности», парадоксальных реакций, зависимости и синдрома отмены, сочетаемость с препаратами других групп обуславливают перспективность применения Тенотена у социально активных групп населения.

В настоящее время гипертоническую болезнь следует рассматривать как типичный пример психосоматического заболевания, при котором эмоциональные и психосоциальные факторы играют существенную роль, предшествуя и способствуя формированию фона для повышения артериального давления (АД). Комплексная терапия пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы должна быть не только этиотропной и патогенетической, но и основываться на устранении тревожных проявлений заболеваний и вегетативных расстройств. Только при учете психоэмоциональной составляющей существующих расстройств возможно выздоровление или достижение длительной ремиссии [6].

Пациенты с повышенной тревогой в 6 раз чаще посещают кардиолога, в 2,5 раза – ревматолога, в 2 раза – невролога, уролога и ЛОР-врача и в 1,5 раза чаще обращаются за помощью в стационар. Кроме того, у них в 2–2,5 раза снижен уровень трудоспособности. Распространенность невротических и соматоформных расстройств с симптомами тревоги у больных артериальной гипертензией (АГ) может достигать 51,3%.

И.Н.Никольской и соавт. (2007 г.) [7] проведено исследование по оценке эффективности и переносимости Тенотена у больных с АГ. В исследование вошли 60 больных с АГ (средний возраст $61,41 \pm 6,91$ года), средняя продолжительность заболевания АГ $10,61 \pm 4,1$ года. Две группы больных: основная ($n=30$), с АГ 2–3-й степени, получала

Тенотен на фоне базовой терапии; и контрольная ($n=30$), с АГ с умеренным течением, получала гипотензивные препараты. Тенотен назначался в течение 1 мес по схеме: 6 таблеток в сутки первые 2 нед, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении еще 2 нед. Наблюдение в динамике проводилось на фоне, через 2 и 4 нед терапии с оценкой уровня тревоги (личностная шкала проявления тревоги Д.Тейлора в адаптации Т.А.Немчинова) и показателей АД. Достоверное снижение уровня тревоги отмечено на 2-й неделе приема Тенотена, уменьшение значений АД – к концу 4-й недели. Включение Тенотена в комплексную терапию пациентов с АГ повышает эффективность проводимого лечения, способствуя более быстрому наступлению гипотензивного эффекта [7].

Г.В.Матюшиным и соавт. (2009 г.) [8] дана оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии антиаритмическими препаратами и препаратом Тенотен у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Обследованы 60 больных с ИБС, стенокардией I–III функционального класса (ФК), нарушениями ритма сердца в возрасте от 42 до 79 лет. Пациентов разделили на 2 группы: основная ($n=30$; $64,4 \pm 8,6$ года) группа больных принимала Тенотен (2 таблетки 3 раза в день, с последующим уменьшением по 3 таблетки 1 раз в день) на фоне базовой терапии, контрольная ($n=30$; $63,1 \pm 8,5$ года) – только антиаритмическую терапию. Оценка состояния проводилась через 4 и 8 нед с применением физического метода исследования, измерения АД, электрокардиографией, регистрацией холтеровского мониторирования и оценкой уровня тревоги. У больных с ИБС, стенокардией I–III ФК и нарушениями ритма сердца Тенотен проявил выраженный противотревожный эффект, на фоне которого отмечена положительная динамика с антиаритмическим действием (исчезновение пароксизмальных предсердных тахикардий, уменьшение суточного количества экстрасистол не менее чем на 75%). Данный эффект наблюдался у 80% больных основной и у 53,3% больных контрольной группы. Также получена положительная динамика ФК стенокардии в клинической картине ИБС (не менее чем на 50% от исходных данных) в виде уменьшения количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда. Данный эффект отмечен у 60% больных основной и у 33,3% больных контрольной группы. Назначение Тенотена в комбинированной терапии больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) не только оказывает выраженное противотревожное действие, но и улучшает течение ИБС, уменьшая проявления стенокардии, способствует нормализации сердечного ритма [8].

В сравнительном исследовании Л.В.Ромасенко и соавт. (2007 г.) [9] получены схожие результаты по эффективности и переносимости комбинированной терапии гипотензивными препаратами и препаратами Тенотен и клоназепам у больных АГ. Исследование включало 60 пациентов кардиологических стационаров с разными заболеваниями ССС.

Пациенты имели терапевтический диагноз с учетом характера нарушений сердечного ритма:

- 1) ИБС, стенокардия напряжения II–III ФК, АГ 2–3-й степени;
- 2) постмиокардитический кардиосклероз;
- 3) дисгормональная миокардиодистрофия;
- 4) ревматизм, неактивная фаза, сочетанные пороки сердца с разными нарушениями сердечного ритма (синусовая тахикардия, желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы, пароксизмальная форма мерцания предсердий, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма мерцательной аритмии, постоянная форма фибрилляции предсердий).

У всех пациентов были выявлены расстройства тревожного спектра. Пациентов разделили на 3 группы: 1-я груп-

па получали Тенотен ($n=30$; $54,1 \pm 5,2$ года) по 2 таблетки 3 раза в сутки, длительность 28 дней; 2-я – клоназепам ($n=20$; $59,2 \pm 5,1$ года) по 0,5–1 мг в сутки, 28 дней; 3-я – соматотропную терапию ($n=10$; $57,9 \pm 4,8$ года). Оценка состояния проводилась в фоне, на 14 и 28-й дни терапии с оценкой уровня тревоги, депрессии и функциональных нарушений трудоспособности. Через 4 нед терапии показатели достоверно изменились в обеих группах. По результатам холтеровского суточного мониторирования все пациенты отметили субъективное улучшение самочувствия, снижение интенсивности ипохондрических реакций. После отмены Тенотена по окончании исследования в течение 1 нед ни у одного из пациентов, ни клинически, ни субъективно не выявлено синдрома отмены (усиление тревоги, ухудшение соматического состояния). Сделан вывод о возможности назначения Тенотена в лечении ТР у больных с заболеваниями ССС, в частности, при нарушениях ритма разной этиологии. Психофармакологическая ценность Тенотена существенно возрастает за счет отсутствия побочных эффектов, отсутствия вероятности формирования зависимости от препарата, что крайне важно для пациентов кардиологического профиля [9].

В проведенном сравнительном рандомизированном исследовании Н.П.Ванчаковой и соавт. (2007 г.) [10] дана оценка эффективности и безопасности препаратов Тенотен и тофизопам в лечении ТР у больных с заболеваниями ССС. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ($n=31$) получала Тенотен по 1 таблетке 3 раза в сутки, длительностью 4 нед; 2-я группа ($n=20$) получала тофизопам по 50 мг 2 раза в сутки, 4 нед. Все больные обследованы терапевтически, проводилась оценка уровня тревоги, общего клинического впечатления через 1, 2, 4 нед лечения и через 4 нед после отмены препаратов. На фоне терапии Тенотеном получена более выраженная редукция симптомов тревоги и соматических симптомов (динамика АД), чем во 2-й группе, дана положительная оценка общего клинического впечатления. Спектр воздействия на симптомы тревоги у больных с заболеваниями сердца у Тенотена оказался более равномерным по сравнению с тофизопамом, устойчивость клинического эффекта также была более выражена [10].

В другом исследовании, проведенном Н.В.Ярыгиным и соавт. (2011 г.) [11], дано сравнение клинической эффективности и безопасности препаратов Тенотен и феназепам у пациентов травматологического профиля в купировании реактивных тревожно-депрессивных состояний, профилактике риска развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование проводилось в параллельных группах. В исследование вошли 30 пациентов в возрасте 18–65 лет, получивших травмы в результате дорожно-транспортных происшествий или при обстоятельствах, угрожающих жизни самого пациента и его близким родственникам. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ($n=15$) получала Тенотен по 2 таблетки сублингвально 5 раз в сутки в течение 4 нед, 2-я ($n=15$) – феназепам по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед. Уровень тревожности и депрессии оценивали по шкале тревоги и депрессии Гамильтона, госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале тревоги Спилбергера, шкале последствий травмирующего случая, шкале глобальной клинической оценки, проводился контроль показателей частоты сердечных сокращений, АД. Критерием эффективности лечения стало снижение выраженности тревоги и депрессии по сравнению с исходным уровнем. Достоверное снижение личностной тревожности отмечено через 4 нед только в группе больных, принимавших Тенотен. Показатель «индекс эффективности» после курса проведенной терапии достоверно отличается в группе больных, принимавших Тенотен. Таким образом, проведенное исследование позволило рекомендовать Тенотен в комплексной терапии больных с

выраженной тревожной и астенической симптоматикой, получивших травму опорно-двигательного аппарата при обстоятельствах, угрожающих жизни. Своевременное купирование тревожно-депрессивной симптоматики в условиях травматологического отделения позволяет существенно снизить риск развития ПТСР и рассматривать Тенотен как препарат выбора для профилактики развития невротических осложнений в группе таких пациентов [11].

Оценка влияния Тенотена на выраженность болевого синдрома и уровень тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника (люмбоишиалгия, радикулопатия) дана В.Г.Логиновым и соавт. (2015 г.) [12]. Методом рандомизации пациентов разделили на 2 группы: основная (n=40) группа больных получала стандартную терапию в комбинации с Тенотеном по 2 таблетки сублингвально 3 раза в день в течение 2 мес; контрольная (n=25) – стандартную терапию. Программа исследования включала 4 визита (0, 7, 30, 60-й день), на каждом из которых оценивались неврологический статус, интенсивность болевого синдрома с использованием краткой шкалы оценки боли, качество жизни оценивалось по шкале SF-36, тревога – по шкале Гамильтона, депрессия – по шкале Бека. При оценке уровня тревоги по шкале Гамильтона отмечены достоверные различия в исследуемых группах на 30-й ($p<0,05$) и 60-й день ($p<0,001$). Аналогичные различия между группами получены по показателям качества жизни по шкале SF-36 и краткой шкале оценки боли, нараставшим к 30 и 60-му дню наблюдения. Снижение уровня тревоги у пациентов, принимавших Тенотен, коррелировало со снижением уровня депрессии. У пациентов, имеющих в структуре остеохондроза персистирующий болевой синдром, наблюдается достоверное повышение уровня тревоги и депрессии, что отрицательно влияет как на течение основного заболевания, так и на качество их жизни. Включение препарата Тенотен в комплексную терапию затянущегося болевого синдрома на фоне остеохондроза позвоночника позволяет корректировать тревожно-депрессивные нарушения и способствует снижению интенсивности болевого синдрома [12].

Заключение

Рядом проведенных исследований показана высокая эффективность Тенотена в дозировке по 1–2 таблетки 3 раза в день, курсом 4 нед. Спустя 2 нед отмечено начальное снижение уровня тревоги, которое достигает своего максимального проявления к концу 4-й недели с момента назначения Тенотена.

На основании анализа проведенных исследований по оценке эффективности препарата Тенотен у пациентов соматического профиля можно заключить:

1. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы Тенотен в комплексной терапии, оказывая выраженное противотревожное действие (не уступающее тофизопаму, клоназепаму, феназепаму) и вегетостабилизирующее действия, повышает эффективность проводимого лечения, способствуя более быстрому снижению АД, нормализации сердечного ритма и уменьшению частоты приступов стенокардии.

2. У пациентов с выраженным болевым синдромом (люмбоишиалгия, радикулопатия) на фоне остеохондроза позвоночника включение Тенотена в комплексную терапию позволяет корректировать тревожно-депрессивные нарушения и способствует снижению интенсивности болевого синдрома.

3. Фармакотерапевтическая ценность Тенотена существенно возрастает за счет отсутствия побочных эффектов

и вероятности формирования зависимости от препарата, что крайне важно для пациентов соматического профиля.

Литература/References

1. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. Лечащий врач. 2017; 5: 12–6. / Vorob'eva O.V., Rusaia V.V. Trevozhnye rasstroistva v neurologicheskoi praktike. Lechashchii vrach. 2017; 5: 12–6. [in Russian]
2. Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование). Автореф. дис... канд. биол. наук. Томск, 2012. / Ertuzun I.A. Mekhanizmy anksioliticheskogo i antidepressantnogo deistviia Tenotena (eksperimental'noe issledovanie). Avtoref. dis... kand. biol. nauk. Tomsk, 2012. [in Russian]
3. Шварков С.Б., Ширшова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС. Лечащий врач. 2008; 8: 83–5. / Shvarkov S.B., Shirshova E.V., Kuz'mina V.Iu. Sverkhmalnye dozy antitel k belku S100 v terapii vegetativnykh rasstroistv i trevogi u bol'nykh s organicheskimi i funktsional'nymi zabolevaniiami TSN. Lechashchii vrach. 2008; 8: 83–5. [in Russian]
4. Шавловская О.А. Применение препарата Тенотен в клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011; 20 (4): 26–32. / Shavlovskaya O.A. Primenenie preparata Tenoten v klinicheskoi praktike. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 20 (4): 26–32. [in Russian]
5. Тенотен: инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_33140.htm / Tenoten: instruksiia po primeneniui. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_33140.htm [in Russian]
6. Беляева Ю.Н. Роль терапии психосоматического синдрома в комплексном лечении болезней органов пищеварения (Обзор литературы). Поликлиника. 2014; 5: 36–9. / Beliaeva Iu.N. Rol' terapii psikhosomaticheskogo sindroma v kompleksnom lechenii boleznei organov pishchevarenii (Obzor literatury). Poliklinika. 2014; 5: 36–9. [in Russian]
7. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. Лечащий врач. 2007; 3: 89–90. / Nikol'skaia I.N., Guseva I.A., Bliznevskaya E.V., Tret'iakova T.V. Rol' trevozhnykh rasstroistv pri gipertonicheskoi bolezni i vozmozhnosti ikh korrektsii. Lechashchii vrach. 2007; 3: 89–90. [in Russian]
8. Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е. и др. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолью и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Лечащий врач. 2009; 2: 76–8. / Matiushin G.V., Iurin V.V., Golovenkin S.E. i dr. Opyt primeneniia anksioliticheskogo sredstva v terapii bol'nykh s ekstrasistoliei i paroksizmal'nymi nadzhe-ludochkovymi takhiaritmiiami. Lechashchii vrach. 2009; 2: 76–8. [in Russian]
9. Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Рос. психiatr. журн. 2007; 2: 81–4. / Romasenko L.V., Nedostup A.V., Artiukhova M.G., Parkhomenko I.M. Primenenie preparata Tenoten pri lechenii nevroticheskikh rasstroistv u patsientov s zabolevaniiami serdechno-sosudistoi sistemy. Ros. psikiatr. zhurn. 2007; 2: 81–4. [in Russian]
10. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном. Поликлиника. 2007; 2: 74–8. / Vanchakova N.P., Popov A.P. Trevozhnye rasstroistva u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'iu i ishemiceskoi bolezn'iu serdtsa i opyt ikh korrektsii Tenotenom. Poliklinika. 2007; 2: 74–8. [in Russian]
11. Ярыгин Н.В., Карамышева Е.И., Лукуткина А.И. Использование препарата Тенотен в комплексном лечении пациентов с множественной и сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата. Эффективная фармакотерапия. 2011; 37: 80–4. / Iarygin N.V., Karamysheva E.I., Lukutina A.I. Ispol'zovanie preparata Tenoten v kompleksnom lechenii patsientov s mnozhestvennoi i sochetannoi travmoi oporno-dvigatel'nogo apparata. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 37: 80–4. [in Russian]
12. Логинов В.Г., Цурко К.И., Федулов А.С. Влияние препарата Тенотен на уровень тревоги и депрессии у пациентов с хроническим болевым синдромом при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2015; 1 (25): 132–8. / Loginov V.G., Tsurko K.I., Fedulov A.S. Vlianie preparata Tenoten na uroven' trevogi i depressii u patsientov s khronicheskim bolevym sindromom pri neurologicheskikh proiavleniakh osteokhondroza pozvonochnika. Nevrologiia i neirokhirurgii. Vostochnaia Evropa. 2015; 1 (25): 132–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шавловская Ольга Александровна – д-р мед наук, вед. науч. сотр. НИО неврологии Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Пациент с диабетической полиневропатией на амбулаторном приеме

В.В.Захаров^{✉1}, В.Б.Сосина²

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения города Москвы. 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

✉zakharovenator@gmail.com

Сахарный диабет приводит к разнообразным заболеваниям периферической нервной системы, самым распространенным из которых является хроническая, преимущественно сенсорная симметричная дистальная полиневропатия. Она развивается у 30–50% пациентов и существенно снижает качество жизни из-за хронической невропатической боли, других неприятных сенсорных ощущений и автономной недостаточности. Адекватный метаболический контроль снижает вероятность развития невропатии, особенно при сахарном диабете типа 1. Патогенетическая антиоксидантная терапия препаратами α -липоевой кислоты приводит к достоверному регрессу выраженности неврологических симптомов. С целью симптоматического лечения невропатической боли используются антидепрессанты и антиконвульсанты.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет, α -липоевая кислота.

Для цитирования: Захаров В.В., Сосина В.Б. Пациент с диабетической полиневропатией на амбулаторном приеме. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 45–51.

REVIEW

Patient with diabetic polyneuropathy on an outpatient visit

V.V.Zakharov^{✉1}, V.B.Sosina²

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;

²City Clinical Hospital №51. 121309, Russian Federation, Moscow, ul. Aliab'eva, d. 7/33

✉zakharovenator@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus leads to different disorders of peripheral nervous system, but the most prevalent one is chronic predominantly sensory symmetrical distal polyneuropathy. It is developed in 30–50% of patients and significantly decreases quality of life because of neuropathic pain, other unpleasant sensations and autonomic insufficiency. Appropriate metabolic control decrease the risk of neuropathy development especially in diabetismellitus type 1. Antioxidant therapy with α -lipoic acid is also proven from pathogenetic position and had shown efficacy with regard to diminish of neurological symptoms. Symptomatic therapy of neuropathic pain includes antidepressants and anticonvulsants.

Key words: diabetic neuropathy, diabetes mellitus, α -lipoic acid.

For citation: Zakharov V.V., Sosina V.B. Patient with diabetic polyneuropathy on an outpatient visit. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 45–51.

Поражение периферических нервов является самым распространенным осложнением сахарного диабета (СД), опережая по частоте встречаемости диабетическую ретино- и нефропатию. У пациентов с СД клинические симптомы диабетической полиневропатии (ДПН) отмечаются в 30%, а риск развития клинически манифестной ДПН в течение всей жизни составляет 50% [1]. Использование электрофизиологических и морфологических методов исследования позволяет установить заинтересованность периферических нервов у 90–100% пациентов с длительным (20 лет и более) стажем заболевания [2, 3]. Следует подчеркнуть, что поражение периферической нервной системы закономерно развивается как при СД типа 1, так и при СД типа 2. Однако распространенность ДПН у пациентов с СД типа 1 типа выше, чем у пациентов с СД типа 2 [4].

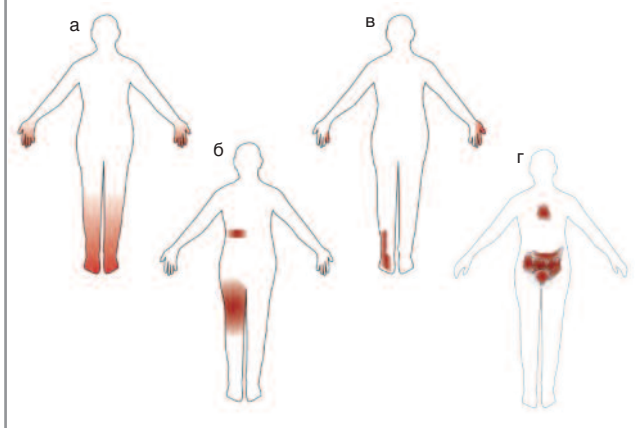
У 8% пациентов с впервые установленным диагнозом СД уже находят клинические признаки невропатии [5]. К настоящему времени накоплено немало данных о том, что не только сам диабет, но и предшествующие ему коморбидные обменные расстройства, такие как метаболический синдром, являются доказательными факторами риска поражения периферической нервной системы. От 25 до 62% пациентов с идиопатической периферической полиневропатией имеют метаболические расстройства, которые могут рассматриваться как преддиабет. Среди них у 11–25% периферическая сенсорная невропатия, а в 13–21% случаев выявляется невропатическая боль [6]. У 5% пациентов неврологические нарушения являются первыми признаками СД и основанием для исследования углеводного обмена [7].

ДПН существенно снижает качество жизни пациента. В первую очередь это связано с тяжелым болевым синдромом, который зачастую принимает затяжное течение, плохо реагирует на проводимую терапию. Невропатическая боль – очень распространенный и нередко один из самых ранних признаков поражения периферических нервов. Она отмечается приблизительно в 20–30% случаев [8]. Другой не менее распространенный и тяжелый симптом – трофические расстройства в нижних конечностях, которые могут приводить к развитию диабетической стопы. Серьезную угрозу для жизни и здоровья пациента представляет прогрессирующая периферическая автономная недостаточность, которая также может развиваться в рамках диабетической невропатии. По данным эпидемиологических наблюдений недостаточность автономной иннервации сердечно-сосудистой системы, связанная с СД, в 3 раза увеличивает смертность пациентов [9].

Важно отметить, что наиболее распространенная форма поражения периферической нервной системы при СД – дистальная преимущественно сенсорная полиневропатия – развивается очень медленно. Очевидной клинической картины предшествует достаточно длительный бессимптомный или малосимптомный период. Не вызывает серьезных сомнений, что более раннее начало терапии способствует ее большей эффективности. Поэтому у клинициста должна присутствовать врачебная настороженность в отношении заболеваний периферических нервов при работе с больными СД. Следует ориентироваться на самые ранние и даже субклинические проявления невропатии.

С нашей точки зрения, в повседневной практике полезно исходить из «презумпции невропатии» при СД. Иными

Рис. 1. Локализация неврологических (сенсорных, моторных, автономных) расстройств при разных видах диабетической невропатии: а – дистальная симметричная полиневропатия; б – радикулопатия и радикулопатия; в – множественная мононевропатия; г – автономная невропатия.



словами, при наличии любых периферических неврологических симптомов (субъективные или объективные сенсорные симптомы, автономные расстройства и др.) у пациента с СД следует считать, что они связаны с диабетической невропатией, пока не доказано обратное. Это поможет максимально рано начинать лечение – до развития тяжелых, снижающих качество жизни и угрожающих здоровью пациента последствий.

Виды периферической невропатии при СД

СД вызывает разнообразные заболевания периферической нервной системы:

- хроническую дистальную преимущественно сенсорную или сенсомоторную полиневропатию (рис. 1, а);
- острую радикулопатию, или диабетическую амиотрофию, – боль, слабость и похудение проксимального отдела бедра на одной стороне; острую некомпрессионную радикулопатию (рис. 1, б);
- мононевропатии, в том числе краниальные (поражение глазодвигательного, отводящего нерва) и множественные мононевропатии (рис. 1, в);
- преимущественно автономную полиневропатию (рис. 1, г);
- другие виды (проксимальная симметричная полиневропатия, смешанные варианты и т.д.).

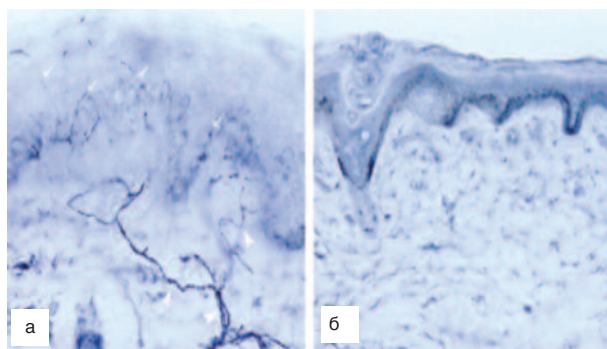
Чаще всего в клинической практике встречается хроническая преимущественно сенсорная дистальная ДПН. Как уже было сказано ранее, ДПН развивается незаметно для пациента и постепенно прогрессирует. На развернутых стадиях наблюдается классический дистальный тип неврологических расстройств («носочки» и «перчаточки»). Эта особенность объясняется связью между тяжестью поражения периферического нерва и его длиной: при ДПН, как и при многих других полиневропатиях, в первую очередь и в наибольшей степени страдают более длинные нервы [1, 7]. Самые длинные нервы иннервируют стопы, поэтому раньше всего при ДПН симптоматика появляется в стопах («носочки»), во вторую очередь – в кистях («перчаточки»).

Клиническая картина диабетической невропатии

Клиническая картина ДПН складывается из сенсорных, автономных и моторных симптомов, при этом сенсорные и автономные симптомы встречаются значительно чаще и на более ранних стадиях заболевания.

Сенсорные симптомы могут носить преимущественно субъективный характер или выражаться в объективном изменении поверхностных и/или глубоких видов чувствительности. Иногда субъективные симптомы опережают в своем развитии появление объективных изменений чув-

Рис. 2. Биоптат кожи: а – норма; б – невропатия тонких волокон (определяется уменьшением плотности тонких безмиелиновых нервных волокон).



ствительности. Поэтому для максимально ранней диагностики ДПН клиницисту следует чрезвычайно внимательно относиться к жалобам пациента. Жалобы на разнообразные неприятные или необычные ощущения в стопах свидетельствуют о высокой вероятности ДПН даже в отсутствие каких-либо объективных изменений неврологического статуса. Более того, патологические изменения могут отсутствовать даже при проведении рутинного электромиографического исследования. Это объясняется тем, что преобладание в клинической картине субъективных сенсорных симптомов часто отражает избирательное вовлечение в патологический процесс тонких безмиелиновых волокон (так называемая невропатия тонких волокон) [1]. Для верификации диагноза в этих случаях необходимо проведение количественного сенсорного тестирования или патоморфологического исследования биоптата кожи (рис. 2). Так как в повседневной клинической практике указанные методики используются редко, вероятностный диагноз ДПН у пациентов с СД может базироваться исключительно на словах пациента («презумпция невропатии»). В дальнейшем, по мере прогрессирования невропатии, в большинстве случаев к поражению тонких волокон добавляется заинтересованность более крупных нервных стволов. Однако у части больных поражение периферической нервной системы в течение многих лет ограничивается исключительно тонкими волокнами.

К характерным для ДПН субъективным сенсорным симптомам относятся [10–13]:

- чувство онемения в стопах, ощущение «надетого носка», «уснувшая», «омертвевшая» стопа;
- чувство стягивания, напряжения, распирания, перетягивания («как будто тугой резинкой носка»);
- ощущение несоразмерной обуви (как будто ботинки велики или малы), насыпанного в обувь песка или мелкой гальки;
- парестезии – спонтанные, т.е. возникающие без внешнего раздражителя, ощущения покалывания, «мурашек», чувство «как отсидел» и другие неприятные ощущения;
- аллодиния – болезненные ощущения при неболевых раздражителях, например при прикосновении к стопе; в некоторых случаях пациент предпочитает спать в носках, чтобы избежать тактильного контакта стоп с простыней или одеялом;
- спонтанные (без внешнего раздражителя) боли, обычно жгучего, колющего или режущего характера, а также боли по типу прохождения электрического тока.

Обычно боли и другие неприятные ощущения максимально выражены в вечернее и ночное время, уменьшаются днем, при ходьбе или совершении движений ногами.

Для количественного измерения выраженности субъективных симптомов ДПН используется специальная шкала

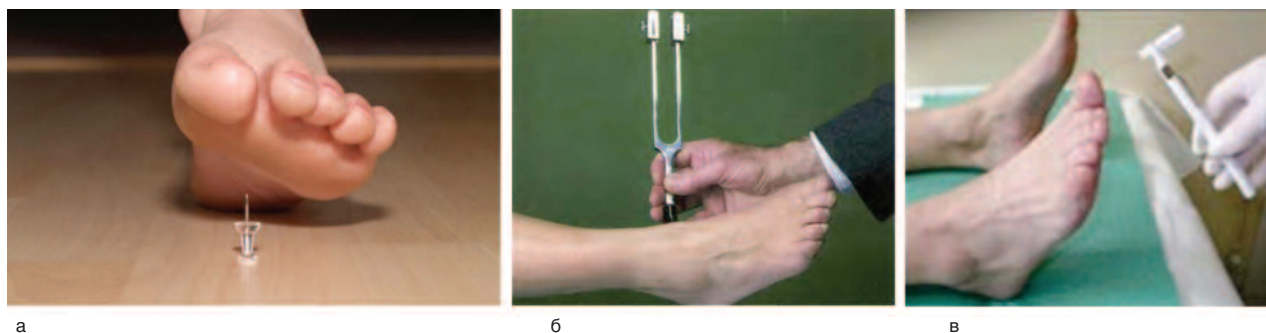
Таблица 1. Шкала выраженности субъективных невропатических симптомов TSS (стопы)

Испытывал ли пациент за последние 24 ч:

Симптом	Интенсивность				Частота			Общая оценка
	Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Редко	Часто	Постоянно	
Прострелы	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 0,33	☐ 0,66	
Жжение	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 0,33	☐ 0,66	
Парестезия	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 0,33	☐ 0,66	
Онемение	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 0,33	☐ 0,66	

Суммарная оценка

Оценку провел (подпись/ФИО) _____

Рис. 3. Исследование: а – болевой; б – тактильной; в – вибрационной чувствительности при СД.**Рис. 4. Стадии диабетической стопы: а – шелушение; б – язвы; в – некроз.**

Total Symptoms Score – TSS (табл. 1). Изменение показателя данной шкалы на фоне терапии может служить критерием эффективности.

Объективные сенсорные симптомы ДПН выражаются в симметричном изменении (гипестезия или гиперестезия) чувствительности в дистальных отделах конечностей (полиневропатический тип сенсорных расстройств) [1, 7, 10–13]. Сенсорные расстройства начинаются с пальцев стоп, а затем постепенно распространяются в проксимальном направлении. Страдают все виды чувствительности, в том числе мышечно-суставное чувство, что может приводить к развитию синдрома сенситивной атаксии (рис. 3). При этом пациенты жалуются на несистемное «головокружение» и неустойчивость в темное время суток [14]. Так как страдает афферентное звено рефлекторной дуги, заинтересованность мышечно-суставного чувства при ДПН

может сопровождаться снижением или исчезновением ахилловых и коленных рефлексов.

Автономные симптомы ДПН обычно сочетаются с сенсорными расстройствами, но изредка наблюдаются изолированно [1, 7, 10, 13]. Морфологически преимущественно автономная диабетическая невропатия является разновидностью невропатии тонких волокон [1]. Она особенно трудна для диагностики, так как проявляется почти изолированно «соматическими» симптомами в отсутствие расстройств чувствительности или движений.

К наиболее характерным автономным симптомам диабетической невропатии относятся [1, 7, 10, 13]:

- ортостатическая гипотензия, обычно она сочетается с артериальной гипертензией в положении лежа;
- «фиксированная тахикардия», увеличение частоты сердечных сокращений и отсутствие изменений кардиаль-

ного ритма в ответ на эмоциональные и физические нагрузки;

- быстрая утомляемость и непереносимость физических нагрузок;
- безболевого ишемия миокарда;
- эректильная дисфункция у мужчин и нарушение lubrication у женщин;
- задержка мочеиспускания, неполное опорожнение мочевого пузыря;
- гастропарез, хронические запоры, дуоденогастральный и/или гастроэзофагеальный рефлюкс;
- сухость кожи, нарушение потоотделения, непереносимость жаркой погоды.

Сенсорные и автономные нарушения являются одним из ключевых факторов риска развития диабетической стопы [7, 10, 13]. Прогрессирующая автономная недостаточность ведет к усугублению микроциркуляторных и периферических трофических нарушений, а недостаточность сенсорной иннервации нивелируют защитную роль болевой афферентации. В результате в местах максимального давления на кожу стопы образуются язвенные дефекты, которые могут быть нечувствительны для пациента. Они длительное время не заживают и формируют входные ворота для присоединения вторичной инфекции, что приводит к развитию гнойных осложнений и гангрене конечности (рис. 4).

Моторные симптомы при хронической дистальной ДПН встречаются достаточно редко, как правило, лишь на продвинутых стадиях заболевания. Поэтому наличие вялого пареза стоп в большинстве случаев говорит о длительно существующей «запущенной» ДПН. Добиться регресса неврологических нарушений в этих случаях бывает очень непросто. При наличии моторных расстройств следует особенно внимательно проводить дифференциальный диагноз с другими видами полиневропатии, такими как наследственная сенсорная моторная невропатия (болезнь Шарко–Мари), хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и др. [7, 10, 13].

Диагностика

Залогом раннего выявления заинтересованности периферических нервов при СД является тщательный и подробный расспрос пациента и внимательный детальный анализ его жалоб и анамнеза. Значение грамотного построенного диалога с пациентом трудно переоценить, так как в некоторых случаях, как уже говорилось, объективные изменения неврологического статуса и отклонения при рутинном электронейромиографическом исследовании отсутствуют.

Согласно ведущим мировым экспертам по заболеваниям периферической нервной системы P.Dyck и P.Dyck (1999 г.) диагностическими критериями ДПН являются:

- наличие СД;
- продолжительная хроническая гипергликемия;
- дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия;
- исключение других причин сенсомоторной полиневропатии;
- диабетическая ретино- или нефропатия близки по тяжести к полиневропатии [15, 16].

Для верификации диагноза ДПН используются электрофизиологические и, в сомнительных случаях, патоморфологические методы исследования. При электронейромиографии (ЭНМГ) выявляются признаки преимущественно аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), в ряде случаев – в сочетании с признаками демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение показателей F-волн) [15, 16]. Патоморфологическим субстратом ДПН является уменьшение числа осевых цилиндров (аксонов) в

периферических нервах, истончение миелиновых оболочек, локальные участки демиелинизации, уменьшение плотности и просвета vasa nervorum, утолщение базальной мембраны капилляров [17].

Как видно из приведенных диагностических критериев, одним из необходимых условий для установления клинического диагноза является исключение других причин невропатии. Следует отметить, что СД часто сочетается с недостаточностью витамина В₁₂, которая может быть вызвана метформином [18]. Другими частыми коморбидными состояниями остаются уремия и гипотиреоз. Все указанные заболевания могут вызывать поражение периферических нервов, поэтому при наличии признаков невропатии у пациентов с СД необходимо исследовать уровень креатинина и азота мочевины, витамина В₁₂ и тиреотропного гормона. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия также встречается у пациентов с СД чаще, чем в популяции [18]. Об этом заболевании свидетельствуют значительные моторные расстройства или выраженная сенсорная атаксия, заинтересованность проксимальных отделов конечностей, значительное снижение скорости проведения возбуждения по нервам по данным ЭНМГ. В сомнительных случаях проводится исследование спинномозговой жидкости, в которой при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии повышается содержание белка.

Общепринятое разделение ДПН на стадии приведено в табл. 2.

Терапия ДПН

Основными направлениями ведения пациентов с диабетической невропатией являются:

- лечение основного заболевания;
- патогенетическая антиоксидантная терапия;
- симптоматическое облегчение невропатической боли.

Лечение основного заболевания и ДПН. Представляется самоочевидной рекомендацией, что у всех пациентов с СД следует в первую очередь стремиться к достижению адекватного метаболического контроля. Однако влияние терапии СД на риск невропатических осложнений, по-видимому, существенно различается при СД типа 1 и 2. Долговременные эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что при СД типа 1 достижение целевых показателей гликемии снижает вероятность поражения периферических нервов в течение 5 лет на 60–70%. В то же время при СД типа 2 аналогичное снижение риска составляет всего 5–7%, что, по данным исследований, не достигало статистической значимости. Недостаточно исследовано влияние базисной терапии на клинические и электрофизиологические характеристики уже сформировавшейся ДПН [1].

Иногда поспешное достижение целевых показателей метаболического контроля вызывает дополнительное поражение периферических нервов. Существует особая форма диабетической невропатии – невропатия, индуцированная лечением диабета. Она является разновидностью невропатии тонких волокон и клинически характеризуется острым началом, выраженной невропатической болью и/или автономной дисфункцией. Невропатия, индуцированная лечением диабета, развивается в первые 8 нед «агрессивного» лечения СД. Под этим выражением понимается снижение уровня гликированного гемоглобина свыше 2% в течение 3 мес [19, 20]. По данным C.Gibbons и R.Freeman, невропатия, индуцированная лечением диабета, отмечается у 10,9% пациентов с СД [19]. Невропатия, индуцированная лечением диабета, практически всегда развивается на фоне использования инсулина. Она чаще встречается у больных СД типа 1, хотя может быть у пациентов с СД типа 2, получающих инсулин. Патогенез данного вида периферической невропатии изучен недостаточно. Предпола-

Таблица 2. Стадии ДПН (по Р.Дук и соавт., 1993) [16]

Стадия	Описание	Критерии
0 (N0)	ДПН отсутствует	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
1А (N1a)	Асимптомная ДПН	Снижение скорости проведения по нервам без объективных или субъективных симптомов нейропатии
1Б (N1b)	Асимптомная ДПН	Снижение скорости проведения по нервам, минимальные клинические проявления, отсутствие субъективных симптомов
2А (N2a)	Легкая ДПН	Субъективные и объективные признаки полиневропатии, нормальная сила или снижение силы тыльного сгибания стопы не более чем на 50% с обеих сторон
2Б (N2b)	Умеренно выраженная ДПН	Субъективные и объективные признаки полиневропатии, снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон
3 (N3)	Тяжелая (инвалидизирующая) ДПН	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром; тяжелая вегетативная недостаточность; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия

гается, что быстрое снижение уровня глюкозы приводит к увеличению артериовенозного шунтирования крови, что вызывает ишемическое повреждение тонких нервных волокон [21].

Патогенетическая терапия. Согласно современным представлениям одними из основных механизмов поражения периферических нервов при СД являются снижение активности эндогенных антиоксидантов и накопление активных форм кислорода. Это приводит к активации процессов перекисного окисления липидов нейрональных мембран и повреждению эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, уменьшением плотности и просвета микрососудов *vasa nervorum*. Таким образом, накопление свободнорадикальных форм кислорода повреждает периферические нервы как непосредственно, так и вызывая хроническую ишемию и гипоксию. Возможно, роль сосудистого фактора объясняет характерный преимущественно дистальный тип невропатических нарушений: как известно, кровоснабжение в дистальных отделах конечностей несколько уступает проксимальным [22, 23].

Исходя из патогенетической роли оксидантного стресса в лечении ДПН в настоящее время активно используются антиоксидантные препараты. Доказанным антиоксидантным эффектом обладает α -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Впервые она была получена в 1948 г. O'Kane и Gun-salus в 1948 г., которые несколько позже определили ее структурную формулу [24]. Молекула АЛК имеет в своем составе две тиоловые группы, которые связывают свободные радикалы. АЛК дезактивирует ионы металлов, которые входят в состав ферментов, катализирующих процессы перекисного окисления липидов. АЛК хорошо растворяется как в водной, так и в жировой среде и легко проникает через клеточные мембраны. Оказывая антиоксидантный эффект, АЛК не только осуществляет нейропротекцию, но и способствует уменьшению эндотелиальной дисфункции, а следовательно, улучшает микроциркуляцию в эндонервии, снижает риск ишемического повреждения периферических нервов, улучшает функциональную активность нейронов.

Помимо антиоксидантного, АЛК обладает также другими метаболическими эффектами. Показано, что на фоне применения данного препарата отмечается усиление процессов утилизации глюкозы без увеличения потребности в ней, повышается активность цикла Кребса, уменьшается резистентность периферических тканей к инсулину. Согласно экспериментальным данным, АЛК способствует также увеличению синтеза и активности фактора роста и регенерации аксонов, что благоприятно влияет на нейро-репаративные процессы и нормализует аксональный транспорт [25, 26].

Клиническая эффективность АЛК при хронической преимущественно сенсорной дистальной ДПН была убедительно продемонстрирована в ряде серьезных международных исследований. Так, в исследовании ALADIN

(Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) было показано, что на фоне инфузионного применения АЛК отмечается постепенный регресс субъективных и объективных неврологических симптомов ДПН. При этом наибольший терапевтический эффект при удовлетворительной безопасности и переносимости был отмечен при использовании АЛК в дозе 600 мг/сут. Увеличение дозировки до 1200 мг сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений при сопоставимой терапевтической эффективности [27].

В исследовании ALADIN II изучались эффекты АЛК при длительной терапии. Препарат назначался 65 пациентам сначала внутривенно в течение первых 5 дней, а затем перорально по 600 мг (одна группа) и 1200 мг (другая группа) в течение 2 лет. Эффективность терапии оценивали с помощью количественных шкал оценки выраженности сенсорных и моторных симптомов невропатии. Через 24 мес наблюдения было получено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей количественных тестов в обеих контрольных группах по сравнению с группой, получавшей плацебо. В наибольшей степени терапия оказывала влияние на сенсорные симптомы ДПН [28].

В 2001 г. было закончено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy), в котором участвовали 120 пациентов с СД типа 1 и 2 из США и России. Из них 60 больных получали плацебо, а еще 60 – АЛК. Результаты исследования свидетельствовали о несомненном благоприятном влиянии АЛК на сенсорные и автономные расстройства, а также электрофизиологические показатели (данные ЭНМГ) [29]. В исследовании SYDNEY II была продемонстрирована связь между дозировкой назначенного препарата АЛК и скоростью наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг препарата улучшение самочувствия отмечалось через 3 нед лечения, а при использовании более высоких доз (1200 и 1800 мг) – в более короткие сроки [30, 31].

На положительное воздействие терапии АЛК на автономную недостаточность указывают также результаты исследования DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie). В цитируемой работе участвовали пациенты с СД типа 2, которые принимали препарат перорально в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес. На фоне такого лечения выраженность автономных симптомов значительно регрессировала [32].

В настоящее время рекомендуется следующая схема применения АЛК при диабетической невропатии:

- внутривенная инфузионная терапия в течение 2–4 нед в дозах 300–600 мг/сут;
- последующий пероральный прием в дозировке 600 мг/сут в течение 3–4 мес и более.

Следует отметить, что в нашей стране АЛК включена в федеральный стандарт лечения диабетической и алкогольной полиневропатии.

Симптоматическая терапия невропатической боли

Боль и другие неприятные сенсорные ощущения существенно снижают качество жизни пациента и поэтому требуют незамедлительной коррекции. Однако терапевтический эффект патогенетической терапии виден не сразу, иногда он достигает клинической значимости лишь спустя несколько недель. Поэтому представляется целесообразным одновременное проведение симптоматической противоболевой терапии. Помимо очевидной помощи пациенту эффективная симптоматическая терапия способствует большей приверженности этиотропному и патогенетическому лечению.

Так как боль при ДПН является невропатической, средства, действующие на периферические этапы ноцицепции, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, малоэффективны. С симптоматической целью используются лекарственные формы, воздействующие на центральные механизмы передачи и рецепции боли – антидепрессанты и антиконвульсанты. Дополнительно назначаются также местные анестетики и местные раздражающие вещества (капсаицин) [33–35].

Механизм действия антидепрессантов заключается в повышении активности антиноцицептивной церебральной системы, подавляющей формирование болевого ощущения на церебральном уровне. Ключевыми медиаторами антиноцицептивной системы являются не только серотонин, но и норадреналин и дофамин, поэтому в терапии невропатической боли предпочтительны неселективные препараты. Исторически раньше стали использоваться трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин и др.), поэтому в их отношении накоплен наибольший клинический опыт. На сегодняшний день эффективность данных лекарственных средств при обсуждаемой патологии не вызывает никаких сомнений. Однако трициклические антидепрессанты в ряде случаев вызывают достаточно серьезные или неприятные побочные эффекты, такие как кардиальные аритмии, тахикардию, прибавку массы тела, повышенную сонливость, интеллектуальные расстройства, а у пожилых – эпизоды спутанного сознания с дезориентацией и психомоторным возбуждением. Более безопасны и лучше переносятся ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [36–38].

Антиконвульсанты, блокируя ионные каналы, вызывают гипервозбудимость нейрональных мембран, что также препятствует центральной передаче и рецепции боли. Наиболее исследованы и зарекомендовали себя в клинической практике прегабалин и габапентин [36, 37]. Американские рекомендации (American Academy of Neurology) упоминают также вальпроат натрия в качестве лекарственного средства с доказательной базой уровня В [38].

Таким образом, диабетическая невропатия представляет собой самое распространенное осложнение СД, которое не только снижает качество жизни пациента из-за боли и других неприятных сенсорных ощущений, но и способствует развитию диабетической стопы, сопряжено с повышенной смертностью пациентов. Достижение адекватного метаболического контроля не всегда приводит к регрессу неврологических нарушений. Поэтому необходимо одновременное проведение патогенетической терапии антиоксидантными препаратами, среди которых наиболее хорошо зарекомендовала себя АЛК. Ранняя диагностика и максимально раннее начало антиоксидантной терапии невропатических нарушений являются необходимыми условиями для профилактики тяжелых последствий невропатии у пациентов с СД.

Литература/References

- Callaghan BC, Cheng H, Stables C et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestation and current treatment. *Lancet Neurology* 2012; 11 (6): 521–34.

- Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115–21.
- Ziliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13 (2): 143–59.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1–34.
- Burns T, Mauermann M. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology* 2011; 76: 6–13.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; с. 439. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaja neiroptiia*. M.: Meditsina, 2000; s. 439. [in Russian]
- Tesfaye S, Vilekyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (7): 629–38.
- Deli G, Bosnyak E et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and management. *Euroendocrinology* 2013; 98: 267–80.
- Строков И.А. Диабетическая нейропатия. В кн.: Сахарный диабет 2 типа. Под ред. А.С.Аметова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 597–620. / Strokov I.A. *Diabeticheskaja neiroptiia*. V kn.: *Sakharnyi diabet 2 tipa*. Pod red. A.S.Ametova. M.: GEOTAR-Media, 2013: 597–620. [in Russian]
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; с. 228. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaja neiroptiia*. M.: Meditsina, 2000; s. 228. [in Russian]
- Строков И.А. Болевая форма диабетической полиневропатии. Фарматека. 2012; 7: 75–80. / Strokov I.A. *Bolevaja forma diabeticheskoi polinevropatii*. Farmateka. 2012; 7: 75–80. [in Russian]
- Баринов А.Н. Неврологические осложнения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2012; 28–35. / Barinov A.N. *Nevrologicheskie oslozhneniia sakharnogo diabeta*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2012; 28–35. [in Russian]
- Федорова О.С., Гурьева И.В., Строков И.А. и др. Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 43–50. / Fedorova O.S., Gur'eva I.V., Strokov I.A. i dr. *Rol' diabeticheskoi distal'noi polinevropatii v narushenii rovnovesiia u patsientov s sakharnym diabetom (obzor literatury)*. *Endokriologija: novosti, mneniia, obuchenie*. 2013; 1: 43–50. [in Russian]
- Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Мед. совет. 2014; 5: 38–43. / Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I., Dronkova O.O. *Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Med. sovet*. 2014; 5: 38–43. [in Russian]
- Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011; 2: 52–60. / Levin O.S. *Printsipy diagnostiki i lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Nevrologija i psikiatriia*. 2011; 2: 52–60. [in Russian]
- Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD et al. Endoneuriallocalisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993; 36 (5): 454–9.
- Beulens JW, Hart HE, Kuijs R et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 47–53.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67 (4): 534–41.
- Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23 (5): 418–23.
- Tesfaye S, Malik R, Harris N et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39 (3): 329–35.
- Gianni C, Dyck PJ. Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy. *Diabetic neuropathy*. Ed. by P.J.Dyck, P.K.Thomas. 2nd ed. Philadelphia: Saunders W.B., 1999; p. 279–95.
- Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res* 2014; 80: 21–35.
- Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии. 2011; 4: 4–13. / Strokov I.A., Strokov K.I., Albekova Zh.S. *Vzgliad nevrologa i endokrinologa na voprosy lecheniia diabeticheskoi polinevropatii*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2011; 4: 4–13. [in Russian]
- Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии. ПМЖ. 2005; 13 (6): 339–43. / Ametov A.C., Strokov I.A., Samigullin R. *Antioksidantnaia terapiia diabeticheskoi polinevropatii*. *RMZh*. 2005; 13 (6): 339–43. [in Russian]

26. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (3): 22–32. / Balabolkin M.I., Kreminskaia V.M., Klebanova E.M. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskoi neiropatii i vozmozhnost' ego korrektsii preparatami α -lipoevoi kisloty. Problemy endokriologii. 2005; 51 (3): 22–32. [in Russian]
27. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia 1995; 38: 1425–33.
28. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Radic Res 1999; 31: 171–9.
29. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. SYDNEY Trial Study Group. Diabetes Care 2003; 26: 770–6.
30. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.
31. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Фарматека. 2004; 11 (88): 69–73. / Ametov A.S., Stokov I.A., Barinov A.N. i dr. α -lipoevaia kislota v lechenii simptomnoi diabeticheskoi polinevropatii: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. Farmateka. 2004; 11 (88): 69–73. [in Russian]
32. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care 1997; 20: 369–73.
33. Данилов А.Б. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Consilium Medicum. 2006; 8 (9): 123–6. / Danilov A.B. Farmakoterapiia bolevogo sindroma pri diabeticheskoi polinevropatii. Consilium Medicum. 2006; 8 (9): 123–6. [in Russian]
34. Callaghan BC, Feldman EL. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. Ann Intern Med 2014; 161 (9): 674–5.
35. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27 (7): 629–38.
36. Attal N, Crucci G, Haanpaa P et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13 (11): 1153–69.
37. Attal N, Crucci G, Haanpaa P et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17 (9): 1113–88.
38. Bril V, England J, Franklin GM et al. Evidence-based guideline: treatment of pain full neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Neurorehabilitation. Neurology 2011; 76 (20): 1758–65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: zakharovenator@gmail.com
 Сосина Вероника Борисовна – канд. мед. наук, врач-невролог отд-ния сосудистой неврологии с палатой интенсивной терапии ГКБ №51

Возможность применения нимесулида у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов^{✉1}, М.А.Евзельман², А.В.Чугунов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева». 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, д. 95

✉pavkam7@gmail.com

Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности лечения пациентов с синдромом поясничной боли. Приводятся сведения о возможных нежелательных побочных эффектах терапии, причинах и факторах риска их развития. Подробно анализируются сведения о возможности применения препарата нимесулид (Найз®) у пациентов с поясничной болью. Приведены результаты современных исследований, посвященных безопасности его применения, в частности, в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени. Делается вывод о целесообразности применения препарата у пациентов с поясничной болью; для минимизации риска развития побочных эффектов следует проводить детальную оценку клинической картины, учет вероятности лекарственных взаимодействий, строго следовать рекомендациям по применению препарата.

Ключевые слова: поясничная боль, нимесулид, Найз, лечение, побочные эффекты.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Возможность применения нимесулида у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 52–57.

REVIEW

The possibility of using nimesulide in patients with lumbar pain

P.R.Kamchatnov^{✉1}, M.A.Evzelman², A.V.Chugunov¹

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 Orel State University. 302026, Russian Federation, Orel, ul. Komsomolskaia, d. 95

✉pavkam7@gmail.com

Abstract

The questions of efficacy and safety of treatment of patients with lumbar pain syndrome are considered. Information on possible undesirable side effects of therapy, causes and risk factors for their development is given. Details of the possible use of nimesulide (Nise®) in patients with lumbar pain are analyzed in detail. The results of modern studies on the safety of its use are presented, in particular, with respect to the gastrointestinal tract, cardiovascular system, and liver. A conclusion is made about the advisability of using the drug in patients with lumbar pain; To minimize the risk of side effects, a detailed assessment of the clinical picture, taking into account the likelihood of drug interactions, strict adherence to recommendations for the use of the drug should be carried out.

Key words: lumbar pain, nimesulide, Nise, treatment, side effects.

For citation: Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. The possibility of using nimesulide in patients with lumbar pain. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 52–57.

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности, поясничная боль (ПБ), являются ведущей причиной обращения за медицинской помощью и временной утраты трудоспособности. Установлено, что в США именно ПБ в 1,3% случаев является основным поводом для обращения за медицинской помощью [1] и представляет собой одну из основных причин увеличения количества лет, прожитых с заболеваниями [2]. Вследствие прямых расходов, связанных с проведением лечебных и реабилитационных мероприятий, а также не прямых затрат, обусловленных невозможностью продолжать в привычном объеме трудовую деятельность, развитие ПБ ассоциировано с колоссальными материальными потерями как пациента и его близких, так и общества в целом.

Интересно, что, несмотря на совершенствование принципов оказания медицинской помощи, включая создание оптимальных алгоритмов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с ПБ, их число продолжает увеличиваться, и материальные расходы, обусловленные данным патологическим состоянием, не только не уменьшаются, но неуклонно возрастают. Как свидетельствуют результаты анализа причин заболеваемости и смертности от различных заболеваний (всего проанализированы сведения по 289 заболеваниям), число лет, прожитых с заболеванием вследствие ПБ, в 1990 г. составляло 58,2 млн (95% доверительный интервал – ДИ 39,9–78,1 млн) и возросло до

83,0 млн (95% ДИ 56,6–111,9 млн) в 2010 г. [3]. Одновременно наблюдается рост материальных затрат на проведение лечебных и реабилитационных мероприятий среди пациентов с ПБ [4]. Прогнозы, составленные с использованием методов математического моделирования, дают основание полагать, что в ближайшие годы такого рода динамика будет сохраняться, причем максимальный прирост пациентов с ПБ ожидается среди сельского населения государств Азии и Океании. В целом сходная динамика распространенности и заболеваемости ПБ регистрируется и в России, при этом отмечается увеличение как числа пациентов с первично развившейся ПБ, так и с рецидивами заболевания. Имеет место тенденция к частому формированию хронического болевого синдрома в рамках как радикулопатии, так и изолированной ПБ [5].

Риск развития побочных эффектов при лечении пациента с ПБ, их характер и выраженность определяются имеющимися сопутствующими соматическими заболеваниями, особенностями назначаемых лекарственных препаратов и их комбинациями, а также индивидуальными особенностями метаболизма. Большое значение имеют тип метаболизма лекарственных препаратов, особенности их утилизации цитохромами, способы выведения из организма (печень, почки).

Проблема безопасности лечения пациента с ПБ нередко осложняется свободным доступом к широкому спектру

противобольных препаратов, которые продаются без рецепта врача [6]. В такой ситуации пациент располагает возможностью самостоятельного выбора лекарственного средства. Зачастую выбор формы лекарственного средства, способа его введения обуславливается экономической доступностью препарата, советами близких и знакомых (как правило, как и сам пациент, не обладающих медицинским образованием), сведениями из рекламных изданий, полученными из средств массовой информации.

Даже в том случае, когда рекомендации по лечению были даны профессиональным медиком, не всегда может иметь место полная уверенность в том, что лекарственные препараты пациент принимает в полном соответствии с полученными советами. В особенности это касается врачебных рекомендаций, полученных больным при обращении за экстренной медицинской помощью в медицинских учреждениях, куда больной обратился однократно без последующего наблюдения [7]. Зачастую при визитах к нескольким специалистам больной получает различающиеся между собой, или, наоборот, дублирующие друг друга рекомендации. Итогом таких назначений может оказаться не вполне верно выбранный комплекс препаратов, с высоким риском лекарственных взаимодействий. Наконец, пациент не всегда в полной мере информирует лечащего врача о том, какие препараты принимает в данный момент, вследствие того, что некоторые из них рассматривает не как лекарственные средства, а как «дополнение» к основному лечению. При этом не учитываются особенности состояния его здоровья, возможен прием потенциально небезопасных комбинаций препаратов, превышение суточных и курсовых дозировок. Результатом такой терапии может быть недостаточная ее эффективность, развитие побочных эффектов, причем не всегда удается точно установить, применение какого из препаратов привело к развитию нежелательных эффектов.

Одной из основных задач лечения пациента с ПБ является купирование болевого синдрома. Следует, однако, принимать во внимание, что устранение боли или уменьшение ее интенсивности до приемлемого уровня необходимо рассматривать как средство для расширения двигательного режима больного, обеспечение возможности проведения реабилитационных мероприятий, возвращения к привычному образу жизни. У больного должно сформироваться правильное понимание цели назначения противобольных препаратов, иначе возможно формирование неправильного понимания цели лечения и, соответственно, неверных ожиданий в отношении эффективности проводимой терапии [8–10].

В настоящее время для купирования ПБ наиболее часто применяются анальгетики (метамизол и ацетаминофен), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Представители НПВП характеризуются сочетанием обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов. Выраженность их значительно отличается у различных препаратов, вместе с тем, как свидетельствуют результаты опубликованного недавно анализа результатов проведенных клинических исследований, противобольной эффект у всех НПВП превосходит таковой при применении плацебо и в целом сопоставим у различных фармакологических групп [10]. Эффективность НПВП, а также характер сопровождающих их применение побочных эффектов в значительной степени определяются основным механизмом их действия – способностью ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и/или 2-го типов. Определенное значение имеют также особенности химической структуры препаратов, пути их метаболизма в организме, способность взаимодействовать с другими поступающими в организм химическими соединениями.

В силу ряда причин (необходимость проведения повторных курсов лечения при рецидиве эпизодов ПБ, комор-

бидность, требующая одновременного применения ряда препаратов и пр.) в настоящее время особое внимание уделяется безопасности лечебного процесса. Следует отметить, что проведение противобольной терапии у пациентов с ПБ может сопровождаться широким спектром нежелательных побочных эффектов, характер которых определяется многочисленными факторами, в частности, фармакологическими особенностями самого лекарственного препарата. Назначение НПВП ассоциировано с риском возникновения нежелательных побочных эффектов со стороны органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек, печени и пр. В силу ряда причин первыми были подробно изучены побочные эффекты, оказываемые неселективными ингибиторами ЦОГ. Наиболее частым при этом является поражение слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки [11]. Характер поражения варьирует от относительно легких форм в виде гастрита, бульбита, эзофагита до возникновения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с желудочно-кишечным кровотечением, требующих госпитализации, оперативного лечения или переливания крови. Gastrointestinalные осложнения приема НПВП обычно не носят тяжелого характера и проявляются субъективными расстройствами (тошнота, изжога и прочее), в особенности при коротких курсах терапии. Факторами риска их развития являются пожилой возраст, перенесенная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, прием ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, табакокурение, потребление избыточного количества алкоголя, генетическая предрасположенность вследствие мутации кодирующего цитохромоксидазу гена *CYP2C9* [12].

С другой стороны, назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [13]. Такого рода эффект обусловлен угнетением синтеза простагландина I_2 и связанным с ним риском развития атеротромбоза, а также рядом других последствий приема НПВП, ассоциированных с прогрессированием стенозирующего атеросклероза, тромбообразования и повышения артериального давления [14]. Атеротромботические осложнения применения многих НПВП представляют собой серьезную клиническую проблему, риск их развития возрастает уже к концу 1-й недели лечения, даже в случае применения препаратов в терапевтических дозировках, и увеличивается в последующем. В связи с этим нежелательно их применение у пациентов с повышенным риском атеротромботических событий, в частности, назначение НПВП противопоказано пациентам, на протяжении последних 6 мес перенесшим острый инфаркт миокарда, реваскуляризацию коронарных артерий.

Кроме того, считается, что у 1 больного из 10 тыс., систематически принимающих НПВП, возможно развитие поражения печени в виде острой печеночной недостаточности и внутрипеченочного холестаза [15]. Вместе с тем, учитывая исключительно высокую частоту применения НПВП, данная проблема имеет большое клиническое значение, так как до 10% случаев острой гепатопатии, обусловленной приемом медикаментов, в той или иной степени связаны с применением НПВП [16]. Наиболее частым проявлением гепатотоксического эффекта применения НПВП является повышение концентрации печеночных трансаминаз, прогностическая значимость которой не всегда является высокой.

Одним из селективных ингибиторов ЦОГ-2, на протяжении нескольких десятилетий широко применяемых как в ревматологической, так и в неврологической практике, является нимесулид (Найз®). Нимесулид вызывает уменьшение образования короткоживущего простагландина H_2 , вследствие чего снижается концентрация в крови продукта его метаболизма – простагландина E_2 , представляющего

собой один из неотъемлемых компонентов процесса воспаления. Следствием этого является снижение активации простаноидных рецепторов ЕР-типа, развитие обезболивающего и противовоспалительного эффектов. Отличительной особенностью фармакологических эффектов нимесулида является способность предупреждать активацию фибробластов. Помимо ингибирования образования провоспалительных цитокинов, нимесулид уменьшает поступление в ткани ряда медиаторов воспаления, образование которых не связано с метаболизмом арахидоновой кислоты, а также угнетает синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, подавляет высвобождение фактора некроза опухоли α . Сочетание указанных свойств объясняет отсутствие повреждающего действия препарата на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении препарата (так называемый хондропротективный эффект). Вследствие способности угнетать выработку медиаторов воспаления не только в очаге поражения, но и возможности ингибирования образования простагландина E_2 в восходящих путях проведения боли в спинном мозге, нимесулид обладает способностью не только купировать острую боль, но и предупреждать формирование хронического болевого синдрома.

Выраженный противоболевой эффект и экономическая доступность обусловили широкое применение нимесулида в клинической практике. Показана его эффективность для купирования послеоперационной боли вне зависимости от характера оперативного вмешательства [17]. Уменьшение интенсивности боли соответствовало таковому при назначении других НПВП и достоверно превышало противоболевой эффект плацебо. Вследствие того, что для купирования послеоперационной боли назначение нимесулида ограничивалось короткими сроками, возникновение нежелательных побочных эффектов наблюдалось крайне редко.

Доказательная база

Нимесулид широко применяется при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами. Результаты открытого проспективного сравнительного исследования оценки эффективности нимесулида у больных с гонартрозом и коксартрозом продемонстрировали достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома по сравнению с пациентами группы сравнения (получали диклофенак). Кроме того, прием нимесулида оказался ассоциирован с меньшей потребностью в дополнительном приеме других противоболесных препаратов [18]. Достаточно изучена эффективность применения нимесулида у пациентов с ПБ. В ходе одного из проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, посвященного изучению данной проблемы, больные основной группы ($n=104$) получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, тогда как пациенты группы сравнения получали ибупрофен по 600 мг 3 раза в сутки [19]. Значительный положительный эффект в виде полного устранения боли или значительного уменьшения ее интенсивности был достигнут в обеих группах. Вместе с тем прием нимесулида чаще оказывал более выраженный противоболевой эффект, и купирование болевого синдрома наступало в более короткие сроки. Важно, что снижение интенсивности болевого синдрома сопровождалось восстановлением изначально ограниченной двигательной активности и нормализацией осанки (нормализация нарушенного двигательного стереотипа). Побочные эффекты (в первую очередь гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения (в 21%), тогда как среди принимавших нимесулид они были зарегистрированы только у 13% включенных в исследование.

Противоболевой эффект у пациентов с ПБ был установлен не только при назначении оригинального нимесулида,

но и его генериков, что обеспечивает возможность выбора оптимального для конкретного пациента препарата не только на основании его эффективности, но и экономической доступности [20].

Существует и отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с дорсопатией с болевым корешковым синдромом [21]. В ходе открытого несравнительного исследования 54 пациента с ПБ на протяжении 10 дней принимали препарат по 200 мг/сут. На фоне проводимой терапии имело место достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома как в покое, так и при физических нагрузках. Кроме того, имело место снижение выраженности радикулопатического болевого синдрома. Уменьшение интенсивности боли регистрировалось начиная с 5-х суток лечения и продолжалось в последующем. Применение препарата не оказывало влияние на показатели центральной гемодинамики. Установлена хорошая переносимость препарата – только у одного больного имело место повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у двоих отмечались диспептические расстройства.

Достаточная противоболевая эффективность нимесулида у пациентов с различными болевыми синдромами, в том числе обусловленными суставно-мышечной патологией, на сегодняшний день подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и не вызывает сомнений. Помимо этого, на протяжении длительного периода времени детально изучается переносимость приема нимесулида, назначаемого с целью купирования болевого синдрома. Риск развития нежелательных побочных эффектов применения препарата на сегодняшний день достаточно детально изучен в ходе многочисленных исследований. Так, было установлено, что назначение нимесулида характеризуется низким риском поражения желудочно-кишечного тракта. С целью оценки профиля безопасности применения нимесулида был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в 2007–2008 гг., не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут [22]. Помимо оценки клинических проявлений возможных побочных эффектов всем больным проводилась гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови. Было установлено, что ни у одного из пациентов применение нимесулида не привело к развитию серьезной патологии желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация язвы). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов, что оказалось примерно на 1/3 меньше, чем у больных, получавших неселективные НПВП.

Сопоставимые результаты были получены и в ходе массивного когортного исследования, в которое в общей сложности были включены результаты анализа 588 827 случаев применения НПВП по различным показаниям [23]. Результаты исследования продемонстрировали, что риск гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида оказался низким, он был сопоставим с таковым при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба, при том что применение нимесулида было значительно более безопасным по сравнению с большинством других НПВП.

Также установлено, что нимесулид обладает хорошим профилем кардиоваскулярной безопасности. Результаты крупного исследования, в которое были включены 29 722 пациента, продемонстрировали, что его назначение вне зависимости от длительности приема не связано с повышением риска развития ишемического или геморрагического инсульта [24].

На протяжении длительного периода времени детально изучается проблема гепатотоксичности нимесулида. Многие годы он рассматривался в качестве НПВП, обладающего низким риском развития гепатотоксического эффекта. Предполагалось, что развитие тяжелой, в том числе фатальной острой печеночной недостаточности наблюдается у 1 больного из миллиона, принимавших нимесулид [25]. Появившиеся в последующем сведения о связи приема нимесулида и развития печеночной недостаточности послужили основанием для более детального анализа проблемы гепатобезопасности препарата. Итогом совещания по проблеме безопасности применения нимесулида в клинической практике (2006 г.) явилась констатация не только его эффективности, но и отсутствия значимой гепатотоксичности [26]. В последующем были опубликованы результаты многоцентрового исследования SALT, проведенного в ряде государств, в которое были включены 9479 пациентов, посвященного изучению частоты случаев острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени [27]. Оказалось, применение нимесулида значительно реже по сравнению с другими НПВП приводило к возникновению тяжелой печеночной недостаточности, при этом опасность его применения оказалась не выше, чем при назначении диклофенака или кетопрофена и значительно ниже, чем парацетамола. В последующем было установлено, что повышение риска поражения печени вследствие приема нимесулида наблюдается при приеме препарата в суточных дозах, превышающих рекомендованные, на протяжении чрезмерно длительного периода времени (более 30 сут) [25]. При этом было отмечено, что поражение печени на фоне приема нимесулида не всегда обусловлено его токсическим воздействием, а может оказаться следствием не диагностированных ранее аутоиммунного гепатита, метастатического поражения печени и некоторых других заболеваний. Поражение печени у пациентов, получающих нимесулид, может быть обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями, в том числе приемом других противоболевых препаратов, которые он принимает, не поставив в известность лечащего врача [28].

Наконец, следует отметить результаты встречи экспертов, состоявшейся в Вене в октябре 2014 г., посвященной обсуждению эффективности и безопасности применения нимесулида в клинической практике [29]. Итоговое решение встречи основывалось на результатах, полученных за последние годы эпидемиологических исследований, а также накопленного опыта клинического применения препарата, в частности, регистрации развития нежелательных побочных эффектов. Были констатированы высокая эффективность препарата, назначаемого с целью купирования болевых синдромов различного генеза, а также приемлемое соотношение положительного эффекта и возможных рисков его применения.

Вместе с тем с целью обеспечения безопасности терапии в настоящее время в странах Евросоюза принято решение ограничить сроки приема нимесулида до 15 сут, при ежедневном приеме не более 200 мг. Для оценки безопасности такого режима терапии в 9 странах Евросоюза было проведено телефонное анкетирование медицинских специалистов (опрошены 1277 врачей общей практики), которые назначали нимесулид (проанализированы результаты его назначения 31 719 пациентам) [30]. Было установлено, что подавляющее большинство врачей (90%) назначают препарат в строгом соответствии с предусмотренным современной инструкцией 2-недельным сроком терапии в суточной дозе в 200 мг, а также с учетом имеющихся рисков развития побочных эффектов. Длительность применения нимесулида варьировала от 4,5 сут в Италии до 13,6 сут в Чехии. Строгое выполнение рекомендаций по назначению препарата обеспечило безопасность его применения в том

числе у пациентов, страдающих сопутствующими хроническими заболеваниями.

Положительные результаты клинических испытаний нимесулида явились основанием для его широкого применения во врачебной практике, он широко назначается в странах Евросоюза, многих государствах Центральной и Южной Америки, Азии. Несмотря на имеющиеся межрегиональные различия в частоте применения нимесулида в различных странах и особенностях сбора и анализа информации о нежелательных побочных эффектах, препарат широко применяется для купирования болевых синдромов различной этиологии [31].

Приведенные сведения позволяют рассматривать нимесулид (Найз®) в качестве эффективного и безопасного противоболевого и противовоспалительного средства у пациентов с неспецифической ПБ, обусловленной дегенеративным поражением позвоночника и периартикулярных мягких тканей. Для минимизации риска при его назначении следует учитывать характер имеющихся коморбидных состояний и проводимой сопутствующей медикаментозной терапии для предупреждения возможных осложнений. Правильное установление диагноза, проведение комплексной терапии с учетом коморбидных состояний, адекватные сроки курса терапии способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

Литература/References

1. CDC. National Ambulatory Medical Care Survey: 2010 Summary Tables. Table 9. Accessed March 29, 2016. www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2010_namcs_web_tables.pdf
2. Davies C, Nitz A, Mattacola C et al. Practice patterns when treating patients with low back pain: a survey of physical therapists. *Physiother Theor Pract* 2014; 30 (6): 399–408.
3. Vos T, Flaxman A, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–66.
4. Hoy D, March L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 968–74.
5. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010; с. 272. / Esin R.G., Esin O.R., Akhmedeeva G.D., Salikhova G.V. Bol' v spine. Kazan': Kazanskii poligrafkombinat, 2010; s. 272. [in Russian]
6. Koffeman A, Valkhoff V, Celik S et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014; 64 (621): e191–e198.
7. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 – a retrospective patient record review. *J Pain Research* 2010; 3: 131–5.
8. Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 6 (3): 38–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 / Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Kompleksnoe lechenie ostroi nespetsificheskoi boli v nizhnei chasti spiny. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2014; 6 (3): 38–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 [in Russian]
9. Баранцевич Е., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012; 11: 13–9. / Barantsevich E., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniia khronicheskoi boli pri poiasnichno-kresttsovoi radikulopatii. *Vrach*. 2012; 11: 13–9. [in Russian]
10. Goldstein J, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 31–41.
11. Enthoven W, Roelofs P, Deyo R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD012087.
12. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C et al. EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genom* 2016; 26 (2): 66–73.
13. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19 (2): 102–6.
14. Grosser T, Fries S, Fitzgerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
15. Agúndez J, Lucena M, Martínez C et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (7): 817–28.

16. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16 (45): 5651–61.
17. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007; 23 (7): 565–70.
18. Omololu B, Alonge T, Ogunlade S, Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med* 2005; 24 (2): 128–33.
19. 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* 2000; 25 (12): 1579–85.
20. Ilic K, Sefik-Bukilica M, Jankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo* 2009; 61 (1): 27–33.
21. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (5): 28–32. / Shikhkerimov R.K. *Primenenie nimesulida u patsientov s poiasnichnoi bol'iu*. *Zhurn. nevrologi i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116 (5): 28–32. [in Russian]
22. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009; 17 (21): 1466–72. / Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. *Otsenka chastoty razvitiia pobochnykh effektiv pri dlitel'nom primenении nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike*. *RMZh*. 2009; 17 (21): 1466–72. [in Russian]
23. 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.
24. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med* 2016; 11 (1): 49–59.
25. Donati M, Conforti A, Lenti M et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (1): 238–48.
26. Rainsford K. 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 (6): 1161–70.
27. Gulmez S, Larrey D, Pageaux G et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf* 2013; 36 (2): 135–44.
28. Schmeltzer P, Kosinski A, Kleiner D et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int* 2016; 36 (4): 603–9.
29. Kress HG, Baltov A, Basiński A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (1): 23–36.
30. Franchi S, Heiman F, Visentin E, Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 51–5.
31. Kshirsagar N, Bachhav S. Nimesulide controversy: a comparison of EU and Indian scenario. *Int J Risk Saf Med* 2013; 25 (4): 239–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».
E-mail: pavkam7@gmail.com

Евзельман Михаил Адольфович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и психиатрии мед. института ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С.Тургенева»

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование)

И.Н.Самарцев[✉], Н.А.Рашидов, С.А.Живолупов, М.Н.Воробьева

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
[✉]alpinaigor@mail.ru

Синдром карпального канала (СКК) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний периферической нервной системы. Однако, несмотря на широкое распространение (86,7% всех компрессионно-ишемических невропатий), дифференциальная диагностика и лечение данной патологии представляет собой сложную задачу.

Цель исследования – оптимизация диагностики и лечения больных с СКК.

Материалы и методы. 126 пациентов с СКК были разделены на 2 группы. Терапия основной группы (n=60) включала базовую схему (локальная инъекционная терапия с глюкокортикостероидом, ношение ортеза, витамины группы В, габапентин) и антихолинэстеразный препарат ипидакрин (Ипигрикс®). Лечение контрольной группы (n=66) ограничивалось базовой схемой. Общая длительность периода наблюдения составила 60 дней. Оценка эффективности терапии проводилась с учетом анализа интенсивности болевого синдрома по шкале NRS, нарушений функции кисти по опроснику QuickDASH и электронейромиографии (ЭНМГ).

Результаты. Самым специфичным (93,2%) и чувствительным (95,9%) проявлением СКК оказался симптом «встряхивания». Включение в комбинированную терапию ипидакрина (Ипигрикс®) позволило достоверно ($p<0,05$) снизить выраженность чувствительных и двигательных нарушений на кисти, улучшить функционирование пораженной руки у пациентов с СКК, что коррелировало с положительной динамикой изменений ЭНМГ-параметров (преимущественно по сенсорным волокнам). На основании результатов исследования выявлены клинические предикторы эффективности консервативной терапии (КПЭТ) СКК: длительность заболевания менее 3 нед, отсутствие выраженной гипотрофии тенара, амплитуда моторного ответа п. medianus более 5,5 мс, скорость проведения импульса более 51,6 м/с по двигательным волокнам п. medianus, тотальное нивелирование сенсорных нарушений после 1-го сеанса локальной инъекционной терапии с глюкокортикостероидом, применение ипидакрина. При наличии всех 6 КПЭТ вероятность хорошего эффекта (купирования болевого синдрома и QuickDASH≤10 баллов) от консервативной терапии пациентов с СКК составила около 90%.

Выводы. Для верификации СКК необходимо руководствоваться диагностической ценностью клинических симптомов и тестов. Терапию СКК следует регламентировать КПЭТ и показаниями для хирургического вмешательства. При проведении консервативного лечения СКК в состав базовой терапии должен быть включен антихолинэстеразный препарат ипидакрин (Ипигрикс®).

Ключевые слова: синдром карпального канала, Ипигрикс, локальная инъекционная терапия, клинические предикторы эффективности терапии.

Для цитирования: Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Живолупов С.А., Воробьева М.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование). Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 58–66.

SHORT SURVEY

Contemporary strategy of differential diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome (clinical study)

I.N.Samartsev[✉], N.A.Rashidov, S.A.Zhivolupov, M.N.Vorobieva

S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

[✉]alpinaigor@mail.ru

Abstract

Carpal tunnel syndrome (CTS) is of the most prevalent diseases of peripheral nervous system (86.7% of all tunnel syndromes). Despite this fact diagnosis and treatment of this pathology is a great challenge.

The aim of the study was to optimize the diagnosis and treatment of CTS.

Materials and methods. 126 patients with CTS were divided into 2 groups. Therapy of the main group (n=60) included basic scheme (local steroid injection – LSI, splinting, vitamins B, gabapentin) and cholinesterase inhibitor ipidacrine (Ipirix®). Therapy of the control group (n=66) was limited by the basic scheme. The total duration of the observation period was 60 days. The effectiveness of treatment was evaluated according to the analysis of NRS, QuickDASH and nerve conduction studies' (NCS) results.

Results. The "flick sign" turned out to be the most specific (93.2%) and sensitive manifestation of CTS. Ipirix administration allowed to significantly reduce ($p<0.05$) severity of sensory of motor disturbances, enhance physical function of the upper limb in patients of CTS which correlated with positive changes of NCS-parameters (predominantly in sensor fibers). We have also estimated the clinical prediction rules (CRPs): duration of CTS less than 3 mths, lack of severe thenar atrophy, amplitudes of recorded n. medianus motor response >5.5 ms, motor conduction velocity >51.6 m/s, total reduction of sensory disturbances after 1st LSI, ipidacrine administration. The presence of all 6 CRP's predicts good effect of conservative treatment (lack of pain, QuickDASH≤10 points) in almost 90% of CTS patients.

Conclusions. Verification of CTS should be based on diagnostic value of clinical signs and tests. Therapy of CTS must be regulate by CRP's and indications for surgery. Ipidacrine (Ipirix®) should be included in basic scheme of CTS conservative treatment.

Key words: carpal tunnel syndrome, Ipirix, local steroid injection, clinical prediction rules.

For citation: Samartsev I.N., Rashidov N.A., Zhivolupov S.A., Vorobieva M.N. Contemporary strategy of differential diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome (clinical study). Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 58–66.

Синдром карпального канала (СКК) является одной из самых частых клинических форм компрессионно-ишемических невропатий (КИН) и возникает вследствие хронического сдавления средин-

ного нерва на уровне карпального (запястного) канала (КК).

Эпидемиология. В общей популяции СКК встречается у 3,8% людей [1, 5]. Первым данную патологию описал в

1870 г. J. Paget, который диагностировал симптомокомплекс трофических и чувствительных нарушений в области кисти и предплечья, развившийся после перелома лучевой кости в типичном месте [28]. В 1924 г. H. Galloway впервые произвел рассечение запястной связки с целью декомпрессии срединного нерва и описал регресс неврологической симптоматики после оперативного вмешательства [28].

Несмотря на тот факт, что СКК может возникать в любой период жизни человека, пик заболеваемости приходится на возраст 45–60 лет (лишь 10% пациентов с СКК моложе 31 года); причем преимущественно страдают женщины (5:1) [25]; а примерно в 50% случаев СКК диагностируется билатерально [7]. Установлено, что у 1 из 5 пациентов, предъявляющих жалобы на боль, снижение чувствительности и парестезии в области кисти, по данным клинического и нейрофизиологического исследования верифицируется СКК [4].

Этиология. В большинстве случаев точная причина развития заболевания остается не выясненной, однако существует ряд факторов риска (ожирение, беременность, артрит, гипотиреоз, сахарный диабет, объемное образование, интоксикации, саркоидоз, миеломная болезнь, лейкопения), четко ассоциированных с СКК, но главным все же является механическое воздействие на срединный нерв [29]:

- а) длительная экспозиция кисти в позиции сгибания/разгибания;
- б) перегрузка мышц-сгибателей кисти и пальцев;
- в) вибрация.

Кроме того, выделяют группу факторов, ассоциированных с развитием тех или иных патологических процессов в области КК:

- факторы, увеличивающие объем тканей внутри КК. К ним относятся состояния, влияющие на водно-электролитный баланс в организме – беременность, менопауза, ожирение, почечная недостаточность, гипотиреоз, использование пероральных контрацептивов, хроническая сердечная недостаточность [22];
- факторы, деформирующие контур КК: последствия перелома дистальной части лучевой кости, посттравматический артрит;
- факторы, уменьшающие объем КК: опухоли и кисты, локализованные внутри запястного канала;
- факторы, влияющие на регенерацию периферических нервов: алкоголизм и другие интоксикации, сахарный диабет, недостаточность или избыток ряда витаминов. Влияние этих факторов способно оказывать патологическое воздействие на срединный нерв без увеличения давления внутри КК. Например, у пациентов с сахарным диабетом развитие СКК связано с более низким порогом повреждения нервных стволов и нарушением их регенерации [4]. В то же самое время употребление алкоголя, кофе и курение независимо друг от друга увеличивают риск развития СКК на 5% [27].

Патогенез. В основе развития СКК чаще всего лежит комбинация механической травмы срединного нерва, повышения тканевого давления внутри запястного канала, ишемии нервных волокон и нарушения их регенерации и ремиелинизации [33].

Микротравматизация срединного нерва. Повторяющееся механическое воздействие на срединный нерв приводит к его очаговой демиелинизации, обнажению осевого цилиндра и локальному нарушению проведения электрического импульса. В случае длительно персистирующей микротравматизации срединного нерва запускается каскад патологических изменений, включающий аксональную дегенерацию, выброс провоспалительных цитокинов и оксида азота, локальную активацию макрофагов, что в итоге способствует хронизации воспалительного процесса [8]. Кроме того, с течением времени в области КК происходит раз-

растание соединительной ткани (фиброзирование), которое нарушает физиологический процесс скольжения срединного нерва внутри анатомического туннеля [22]. В норме при сгибании/разгибании кисти амплитуда смещения срединного нерва внутри КК достигает 9,6 мм [24]. При СКК интраканальный фиброз значительно ограничивает экскурсию срединного нерва при движениях в лучезапястном суставе и, более того, способствует возникновению разрывов мезонервия. Этот феномен лежит в основе одного из клинических тестов, используемых для диагностики длительно существующего (хронического) СКК – теста на адгезию срединного нерва [19].

Повышение тканевого давления внутри запястного канала. В норме давление внутри КК составляет 2–10 мм рт. ст. [4]. В момент сгибания кисти в лучезапястном суставе давление жидкости внутри канала увеличивается в 8 раз, а при разгибании в 10 раз [33]. Экспериментально было доказано, что чем выше давление внутри КК и чем дольше оно сохраняется, тем более выраженное нарушение функции срединного нерва вправе ожидать у того или иного пациента [23].

Ишемия. Важным компонентом патогенеза СКК является ишемическое повреждение волокон срединного нерва. В частности, G. Lundborg и соавт. продемонстрировали, что создание дополнительного обеднения кровотока в верхней конечности коррелирует с выраженностью парестезий у пациентов с СКК [20]. Кроме того, симптоматика заболевания значительно нивелируется после хирургической декомпрессии срединного нерва [12].

Изменение структуры синовиальных влагалищ сухожилий. Одним из наиболее доказанных факторов, способствующих развитию идиопатической формы СКК, является патологическая деформация структуры синовиальных оболочек сухожилий, проходящих в КК. Это было подтверждено результатами гистологических, биохимических и нейровизуализационных исследований [30]. Перегрузка мышц-сгибателей кисти и пальцев влечет за собой утолщение синовиальных влагалищ соответствующих сухожилий, что, в свою очередь, способствует увеличению объема тканей и повышению давления внутри КК [34]. При этом наиболее значимое утолщение синовиальных оболочек сухожилий происходит в зоне их максимального трения с удерживателем сгибателей кисти – на входе и выходе из КК [35]. В этой области наблюдается гиперэкспрессия ряда маркеров воспаления, таких как простагландин E_2 и сосудистый эндотелиальный фактор роста [15].

Нарушение функции тонких немиелинизированных нервных волокон. Большинство исследований, связанных с СКК, посвящены изучению дисфункции толстых миелинизированных нервных волокон, в то время как именно вовлечение в патологический процесс тонких немиелинизированных нервных волокон определяет появление у данной категории людей мучительного болевого синдрома. Повреждение ноцицептивных С-волокон активизирует образование большого количества потенциал-зависимых Na^+ -каналов, обуславливающих возникновение у пациентов спонтанных стреляющих болей и аллодинии [33]. Хронизация болевого синдрома при этом поддерживается синтезом ряда провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α [8].

Несмотря на «кажущуюся простоту» в постановке диагноза СКК, у большого числа пациентов с данной патологией ошибочно диагностируется шейная радикулопатия, артроз суставов кисти, невроз, синдром передней лестничной мышцы и др., что приводит к неправильной терапии и, соответственно, прогрессированию заболевания. Кроме того, отсутствие четких рекомендаций по ведению больных с СКК вводит в заблуждение лечащих врачей относительно значимости ряда симптомов данной патологии и эффективности применяемых подходов к лечению. В свя-

зи с этим целью исследования была оптимизация диагностики и лечения больных с СКК.

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 163 пациента с подозрением на наличие СКК. Критерий включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз СКК (G56.0).

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к приему препарата Ипигрикс® (изложены в инструкции).

2. Невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и пр.).

После неврологического осмотра и выполнения электронейромиографии (ЭНМГ) диагноз был верифицирован у 139 больных (76 женщин, 63 мужчин), средний возраст $43,6 \pm 7,2$ года, средняя длительность течения заболевания $13,4 \pm 5,7$ нед; из них 13 пациентов были сразу же направлены на консультацию хирурга для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства (больные, у которых отмечались постоянные парестезии и/или выраженная гипотрофия тенара в сочетании с болевым синдромом). Из 126 оставшихся больных у 43 (34,1%) пациентов был сахарный диабет (диагностирован нами при обследовании или ранее в анамнезе), а у 8 (6,3%) – гипотиреоз. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы, не имеющие достоверных различий по полу, возрасту, массе тела, длительности течения СКК, наличию сопутствующих заболеваний. Первая (основная) состояла из 60 человек, в терапию которых, помимо базовой схемы, включали препарат Ипигрикс® (ипидакрин): 15 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально таблетки по 20 мг 3 раза в день в течение 33 дней. Во вторую группу (контрольную) вошли 66 человек, терапия которых ограничивалась базовой схемой:

Базовое лечение включало:

1. Локальную инъекционную терапию – ЛИТ (блокаду) с глюкокортикостероидом (ГКС) триамцинолоном ацетонидом в дозе 40 мг. Методика проведения процедуры описана в соответствующем руководстве [2]. В случае неэффективности 1-й инъекции спустя 2 нед блокаду повторяли вновь.

2. Ступенчатую терапию витаминами группы В (комплекс витаминов группы В) внутримышечно по 2,0 мл ежедневно 10 дней, далее по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней). Капсулы габапентин 300 мг, по требованию, при наличии выраженного болевого синдрома. Инициальный прием – 1 капсула на ночь; в дальнейшем доза препарата при необходимости повышалась по схеме, изложенной в инструкции.

3. Ношение ортеза в течение 1 мес.

Использование антихолинэстеразного средства ипидакрин в нашем исследовании было обусловлено фармакологическим действием препарата: он оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам периферической и центральной нервной системы, что прогнозирует его потенциально положительную роль в купировании проявлений СКК.

Кроме того, всем пациентам разъясняли необходимость ограничения физической нагрузки на кисть.

Общая длительность периода наблюдения составила 60 дней. Частота визитов: в 1-й месяц 1 раз в 14 дней, далее – через 2 мес после начала лечения (всего 4 визита). Из 60 пациентов основной группы исследование завершили 58 человек (2 пациента были исключены по причине нарушения протокола). В контрольной группе на этом же основании досрочно были выведены из исследования 3 пациента.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом следующих параметров:

- интенсивности болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале боли (NRS, баллы – субъективная оценка тяжести боли);

- нарушений функции кисти по опроснику QuickDASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand – опросник влияния клинических проявлений СКК на функцию руки) [16];

- ЭНМГ (выполнялось дважды – до и через 2 мес после начала лечения).

Конечные точки исследования

Первичные:

- оценка безопасности и эффективности применения ипидакрин (Ипигрикс®) в комплексной терапии СКК;
- стратификация по достоверности и значимости основных клинических симптомов СКК.

Вторичные:

- разработка клинических предикторов эффективности терапии (КПЭТ);
- усовершенствование алгоритма наблюдения и комплексного лечения пациентов с СКК.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS (версия 17.0).

Результаты

До начала лечения в структуре жалоб больных, у которых диагноз СКК был подтвержден по результатам неврологического осмотра и выполнения ЭНМГ, доминировал болевой синдром (табл. 1), который преимущественно беспокоил пациентов (119 человек – 94,4%) в ночное время с 3 до 5 ч утра и нарушал их сон. У значительного числа больных наблюдались сенсорные нарушения в области кисти: как негативные – онемение пальцев кисти, главным образом, II и III пальцев (109/86,5%), так и позитивные – ощущение «мурашек» (102/80,9%). Жалобы на двигательные нарушения предъявляли 43 (34,1%) пациента; при этом у 13 (10,3%) из них отмечалось визуально очевидное уменьшение объема мышц кисти в области возвышения большого пальца.

Достоверного различия частоты встречаемости жалоб между исследуемыми группами больных отмечено не было ($p > 0,05$). Выраженность болевого синдрома по шкале NRS в основной группе пациентов составила $7,2 \pm 1,1$ балла, результат тестирования по опроснику QuickDASH – $56,6 \pm 4,5$ балла. В контрольной группе интенсивность болевого синдрома по шкале NRS пациенты оценили в среднем как $7,5 \pm 0,9$ балла, а нарушение функции кисти по опроснику QuickDASH – $61,4 \pm 5,1$ балла (достоверных различий между группами больных не выявлено, $p > 0,05$). Двусторонний СКК в основной группе больных встречался у 25 (41,7%) человек, а в контрольной – у 28 (42,4%) пациентов.

Статистический анализ результатов клинических симптомов и тестов позволил установить их диагностическую ценность (табл. 2):

1. Симптом «встряхивания» оказался самым специфичным и чувствительным симптомом СКК (специфичность – 93,2%, чувствительность – 95,9%): во время опроса пациент сообщает, что, проснувшись ночью от боли и чувства онемения в руке, он непроизвольно разминает и встряхивает кисть для облегчения состояния.

2. Гипестезия в зоне иннервации срединного нерва на кисти. В нашем исследовании специфичность данного симптома составила 88,0%, чувствительность – 62,0%.

3. Тест Тинеля (легкая перкуссия пальцем по ходу срединного нерва на уровне запястного канала индуцирует появление парестезий и/или боли в пальцах кисти) в нашем исследовании оказался чувствительным на 24,6%, а специфичным – на 77,0%. Важным условием выявления

симптома Тинеля, на наш взгляд, является перкуссия пальцем, а не неврологическим молоточком или другим твердым предметом, с целью избегания ложноположительного результата. Данный тест имеет ряд ограничений: ложноотрицательный симптом Тинеля может наблюдаться при длительно персистирующем СКК (по нашим данным, более 8 мес) и/или при наличии сопутствующего сахарного диабета.

4. Характерный паттерн зоны онемения и боли, описываемый пациентом (рис. 1), стратифицировали как классический, возможный и маловероятный. В случае выявления классического паттерна чувствительность и специфичность верификации СКК составила 59,7 и 76,9% соответственно.

5. Слабость короткого разгибателя большого пальца кисти, по нашим данным, возникала наиболее часто и на более ранних сроках течения заболевания. Для верификации слабости данной мышцы использовали специальный прием: кисть пациента укладывалась тыльной стороной на твердую поверхность; одной рукой врач-исследователь фиксировал пальцы и дистальную половину ладони больного, а другой препятствовал активному разгибанию большого пальца кисти пациента (рис. 2). Сила мышц оценивалась симметрично на обеих руках. При этом специфичность симптома составила 72,7%, а чувствительность – 64,0%.

6. Тест Фалена – форсированное сгибание кистей рук в лучезапястном суставе до угла 90° и их прижатие тыльной стороной друг к другу пальцами вниз (положение рук, противоположное тому, какое наблюдается во время отправления молитвы в католицизме). Появление парестезий в пальцах рук в этом положении менее чем за 1 мин свидетельствует о положительном тесте. По нашим данным специфичность теста составила 71,3%, чувствительность – 67,7%.

7. Тест на адгезию срединного нерва – форсированное разгибание II пальца и кисти в лучезапястном суставе в супинированном положении; появление боли в области проксимальной части предплечья по волярной стороне в течение 1 мин свидетельствовало о наличии у пациента хронического СКК. Специфичность теста по нашим данным составила 64,7%, а чувствительность – 56,1% (рис. 3).

6. Гипотрофия тенара. Осмотр кистей рук пациента с подозрением на СКК необходимо производить в среднем положении между пронацией и супинацией. В такой позе гипотрофия мышц наружной части тенара становится более заметной. Специфичность данного феномена для подтверждения СКК составила 24,6%, а чувствительность – 87,0%.

При ЭНМГ срединного нерва, выполненной до начала лечения, у пациентов с СКК как в основной, так и в контрольной группах, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) отклонение от нормы увеличение моторной и сенсорной латентности, снижение скорости проведения нервного импульса и амплитуды по двигательным и чувствительным волокнам *pervus medianus*. При этом статистически значимого различия между средними значениями исследуемых параметров в обеих группах больных отмечено не было ($p > 0,05$); табл. 3.

После начала терапии у больных основной группы уже через 14 сут отмечалось значительное улучшение состояния пациентов в виде достоверного ($p < 0,05$) уменьшения выраженности болевого синдрома (по шкале NRS), парестезий и онемения пальцев кисти. К этому же сроку был полностью купирован отечный синдром, а двигательные нарушения (неловкость/слабость пальцев кисти) статистически значимо уменьшились через 1 мес от начала лечения ($p < 0,05$). Большинство пациентов субъективно отметили достоверное улучшение функционирования пораженной руки, согласно опроснику QuickDASH, также уже на 14-е сутки терапии. Важно, что положительная динамика изме-

Таблица 1. Структура жалоб и результаты балльных тестов в обеих группах больных до и после начала терапии

Жалоба	Частота встречаемости (абс./%)							
	Основная группа				Контрольная группа			
	n=60	n=58			n=66	n=63		
	0 сут	14 сут	1 мес	2 мес	0 сут	14 сут	1 мес	2 мес
Боль в кисти в ночное время	57/95%	7/12,1% Δ	9/15,5% Δ	11/18,9% Δ	62/93,9%	10/15,9% Δ	11/17,5% Δ	11/17,5% Δ
Онемение пальцев кисти	53/88,3%	29/50%Δ	19/32,8%* Δ	17/29,3%* Δ	56/84,8%	32/50,8% Δ	30/47,6%* Δ	28/44,4%* Δ
Ощущение «мурашек» в пальцах кисти	48/80%	15/25,9%Δ	10/17,2% Δ	10/17,2% Δ	54/81,8%	18/28,6% Δ	14/22,2% Δ	15/23,8% Δ
Боль в кисти в течение дня	36/60%	6/10,3% Δ	5/8,6% Δ	7/12% Δ	39/59%	6/9,5% Δ	7/11,1% Δ	9/14,2% Δ
Неловкость/слабость пальцев кисти	19/31,7%	18/31%	9/15,5%* Δ	10/17,2%* Δ	24/40%	20/31,7%	19/30,6%*	19/30,6%*
Отек кисти	6/10%	0/0%	1/1,7%	1/1,7%	9/13,6%	2/3,2%	1/1,6%	2/3,2%
Уменьшение объема мышц на кисти	7/11,7%	7/11,7%	7/11,7%	6/10%	6/9,5%	6/9,5%	6/9,5%	6/9,5%
Интенсивность болевого синдрома по шкале NRS	7,2±1,1	3,0±0,8 Δ	2,8±0,7 Δ	2,1±0,9 Δ	7,5±0,9	3,6±0,8 Δ	3,1±1,0 Δ	2,7±1,1 Δ
Нарушение функции кисти по опроснику QuickDASH	56,6±4,5	30,3±3,6Δ	25,5±6,0* Δ	20,6±3,9* Δ	61,4±5,1	36,2±4,0 Δ	32,2±4,4* Δ	31,3±4,9*Δ

*Здесь и далее в табл. 3 достоверное различие ($p<0,05$) между основной и контрольной группой; Δ достоверное различие ($p<0,05$) между параметрами внутри соответствующих групп.

Таблица 2. Диагностическая ценность клинических симптомов и тестов в верификации СКК

Симптом/тест	Чувствительность		Специфичность		Положительная прогностическая ценность		Отрицательная прогностическая ценность	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Симптом «встряхивания»	95,9	89,8–98,9	93,2	86,5–97,2	93,0	86,7–96,5	96,0	90,2–98,4
Гипестезия	62,0	51,8–71,5	88,0	79,9–93,6	83,8	74,8–89,9	69,8	64,1–75,0
Тест Тинеля	24,6	14,3–37,8	77,0	67,5–84,83	64,2	59,9–68,3	37,8	25,4–52,1
Паттерн зоны онемения/боли	59,7	45,8–72,4	76,9	66,9–85,1	61,8	51,3–71,4	75,3	68,5–80,9
Слабость m. abductor pollicis brevis	64,0	53,8–73,4	72,7	57,3–85,0	84,1	76,3–89,8	47,1	39,3–54,9
Тест Фалена	67,7	57,7–76,6	71,3	59,5–81,3	76,7	69,1–82,9	61,2	53,5–68,4
Тест на адгезию срединного нерва	56,1	45,7–66,1	64,7	46,5–80,1	82,1	73,8–88,2	33,9	26,8–41,7
Гипотрофия тенара	87,0	78,8–92,9	24,6	14,1–37,7	66,9	63,1–70,5	51,9	35,3–68,0

нений клинических проявлений СКК сохранялась и после завершения приема Ипирикса вплоть до конца исследования. Длительность приема габапентина составила в среднем $12,3\pm 3,2$ дня. Субъективное улучшение состояния пациентов коррелировало с изменениями по результатам ЭНМГ (2 мес от начала лечения): выявлено достоверное повышение скорости распространения возбуждения, амплитуды, снижение латентности как по двигательным, так и по чувствительным волокнам ($p<0,05$, см. табл. 1, 3).

Необходимо, однако, отметить, что у 11 (18,9%) пациентов основной группы к концу исследования нам не удалось купировать болевой синдром в ночное время. У части данных больных мы наблюдали уменьшение объема мышц в области возвышения большого пальца на кисти (6/10,3%), неловкость/слабость, парестезии (10/17,2%), которые не регрессировали, несмотря на проводимую терапию. Эти пациенты были в дальнейшем направлены на консультацию хирурга для решения вопроса об оперативном лечении СКК.

В контрольной группе больных также отмечалась достоверная положительная динамика как в отношении клинических проявления СКК, так и результатов ЭНМГ, в целом сходная с изменениями, наблюдаемыми нами в основной

группе больных. Мы не отметили развития каких-либо серьезных побочных эффектов от проводимой терапии как в основной, так и в контрольной группах больных, которые бы стали причиной отказа от дальнейшего лечения.

При проведении статистического анализа различий в клинических проявлениях и ЭНМГ-параметрах, наблюдаемых к концу исследования, между пациентами основной и контрольной групп, были установлены следующие закономерности:

- выраженность онемения пальцев, слабости/неловкости в кисти у пациентов основной группы оказалась достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с больными контрольной группы;
- при сравнительном анализе результатов нейрофизиологического исследования оказалось, что положительные изменения ЭНМГ-параметров сенсорных волокон (латентность, амплитуда, скорость распространения возбуждения) оказались достоверно ($p<0,05$) более выраженными у пациентов основной группы, в то время как при исследовании двигательных волокон отмечались только в отношении латентности;
- при субъективной оценке улучшения функции у пациентов с СКК достоверно ($p<0,05$) более эффективным ока-

Таблица 3. Средние значения наиболее значимых ЭНМГ-параметров в обследованных группах больных

Параметр	Motor (запястье – APB)				Sensor (II палец)			
	основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа	
	до начала лечения	через 2 мес	до начала лечения	через 2 мес	до начала лечения	через 2 мес	до начала лечения	через 2 мес
Латентность, мс	4,8±0,2	2,1±0,5Δ*	5,1±0,6	3,8±0,7Δ*	5,34±0,7	2,8±0,5Δ*	4,9±0,5	3,9±0,7Δ*
Амплитуда, мс	4,0±1,6	6,9±1,7 Δ	3,8±0,8	5,3±0,9Δ	4,3±0,4	6,4±1,8Δ*	3,9±0,7	4,7±0,8Δ*
Скорость распространения возбуждения, м/с	44,5±3,4	60,7±4,1 Δ	46,1±2,6	55,3±3,1Δ	39,6±2,9	59,4±3,3Δ*	38,3±2,3	48,5±3,2Δ*

Примечание. APB (abductor pollicis brevis) – короткая мышца, отводящая большой палец.

залось лечение с применением ипидакрина (по данным опросника QuickDASH);

• как в основной (11/18,9%), так и в контрольной группе больных (11/17,5%), часть пациентов ($p>0,05$) к моменту завершения исследования (2 мес) не отметила значимого улучшения состояния; такие пациенты были направлены на консультацию к хирургу.

Для оценки прогноза хорошего эффекта (купирование болевого синдрома и восстановление функции кисти по данным опросника QuickDASH ≤ 10 баллов) при консервативной терапии пациентов с СКК нами были предложены КПЭТ, выбранные с помощью модели пропорциональных рисков, достоверность которых была проанализирована с помощью калибровки и дискриминации ожидаемых результатов. Оценка калибровки производилась путем сравнения числа больных, прогнозируемых на хорошее восстановление (калькуляция осуществлялась с помощью регрессии Кокса), с действительным числом пациентов, у которых проводимое лечение оказалось эффективным по прошествии 14 сут, 1 и 2 мес (расчет производился методом Каплан–Мейера). Абсолютное различие между ожидаемым и действительным восстановлением менее 5% расценивалось нами как хорошая калибровка, 5–10% – удовлетворительная калибровка и более чем 10% – неудовлетворительная калибровка. Дискриминационная способность КПЭТ оценивалась при помощи расчета С-индекса [14]. С-индекс, находящийся в диапазоне 0,5–1, характерен для модели с отличной дискриминационной способностью, в то время как значение индекса менее 0,5 отражает неинформативную модель с дискриминационной способностью, сравнимой со случайным событием (табл. 4).

Таким образом, предлагаемые нами КПЭТ выглядят следующим образом:

- 1) длительность заболевания менее 3 нед;
- 2) отсутствие выраженной гипотрофии тенара;
- 3) амплитуда моторного ответа n. medianus > 5 мс;
- 4) скорость проведения импульса (СПИ) $> 51,6$ м/с по двигательным волокнам n. medianus;
- 5) тотальное нивелирование сенсорных нарушений после 1-го сеанса ЛИТ;
- 6) применение антихолинэстеразного препарата (ипидакрин) в комплексной терапии.

При наличии всех 6 КПЭТ вероятность успешности консервативной терапии СКК составляла около 90%.

В то же самое время показаниями к оперативному лечению СКК по данным статистического анализа результатов (модель пропорциональных рисков) обследования и наблюдения больных оказались:

- 1) выраженная гипотрофия тенара при наличии болевого синдрома (2,50, 95% доверительный интервал – ДИ 0,87–2,34);
- 2) постоянные парестезии (1,78, 95% ДИ 0,93–2,22);
- 3) неэффективность консервативной терапии в течение 2 мес (2,01, 95% ДИ 1,21–2,89);

- 4) амплитуда $< 2,5$ мс и СПИ $< 35,2$ м/с по двигательным волокнам n. medianus (2,45, 95% ДИ 1,54–3,03).

Обсуждение полученных результатов

СКК является одним из наиболее ярких и часто встречаемых заболеваний периферической нервной системы. По данным Центра лечения боли при клинике нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова» на долю СКК приходится 86,7% всех компрессионно-ишемических невропатий. Однако, несмотря на такое широкое распространение, дифференциальная диагностика и лечение СКК до настоящего времени представляет собой непростую задачу.

В нашем исследовании данная патология чаще всего встречалась у пациентов в возрасте $43,6 \pm 7,2$ года, преимущественно у женщин (мужчины : женщины = 1:1,2). Самым специфичным (93,2%) и чувствительным (95,9%) проявлением СКК оказался симптом «встряхивания», а оценка слабости m. abductor pollicis brevis имела наибольшую положительную прогностическую ценность (84,1%) в качестве диагностического теста. В то же самое время необходимо отметить, что мы не выявили ни одного клинического симптома или диагностического маневра, который бы мог изолированно выступать в качестве «золотого стандарта» верификации СКК. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на СКК, на наш взгляд, необходимо использовать «батарейку» клинических симптомов и тестов, наиболее значимыми из которых являются следующие:

- симптом «встряхивания»;
- слабость m. abductor pollicis brevis;
- гипестезия в зоне иннервации срединного нерва на кисти;
- характерный паттерн зоны онемения и боли, описываемый пациентом, в ночное время;
- положительные тесты Тинеля и Фалена.

Для инструментального подтверждения диагноза СКК в клинической практике широко используется ЭНМГ, которая обладает чувствительностью 49–84% и специфичностью 95–99% [9]. Поскольку поражение чувствительных волокон срединного нерва при данной патологии предшествует дисфункции двигательных проводников, то выявление моторных нарушений будет свидетельствовать о большей степени тяжести и длительности течения СКК. Кроме того, ЭНМГ позволяет исключить в сложных случаях другую патологию, манифестирующую сходными с СКК симптомами: шейную радикулопатию, полиневропатию, другие патогенетические варианты компрессионно-ишемических невропатий срединного нерва.

Однако, несмотря на все преимущества ЭНМГ, данный метод имеет и свои ограничения: нередко у здоровых людей, не имеющих ни жалоб, ни клинических проявлений СКК, выявляются ЭНМГ-признаки нарушения функции срединного нерва на уровне КК. И, наоборот, часто при клинически подтвержденном заболевании СКК не удается

Таблица 4. Калибровка и дискриминационная способность КПЭТ для пациентов с СКК

Предикторы	Процент пациентов с хорошим эффектом от терапии					
	14 сут		1 мес		2 мес	
	ожидаемый	действительный	ожидаемый	действительный	ожидаемый	действительный
0	10,4	12,5	43,4	37,2	52,1	54,6
1	18,7	20,1	49,6	50,2	60,2	59,0
2	25,8	22,9	58,5	57,8	67,6	66,2
3	43,2	38,6	67,7	70,1	74,6	76,4
4	49,6	50,2	73,2	74,5	80,6	78,9
5	57,9	48,1	80,6	78,2	86,4	83,3
6	64,3	58,4	84,4	83,5	92,2	90,6
С-индекс (95% ДИ)	0,69 (0,61–0,71)		0,68 (0,61–0,75)		0,73 (0,64–0,79)	

выявить нарушения функции *n. medianus* по результатам ЭНМГ [5]; а в тяжелых случаях СКК изменения ЭНМГ-параметров могут не коррелировать с клиническими проявлениями заболевания. Более того, анализ результатов ЭНМГ-исследования не позволяет достоверно прогнозировать восстановление функции кисти [6]. Таким образом, для правильной постановки диагноза и прогнозирования исходов СКК необходимо ориентироваться как на результаты клинического обследования, так и на данные ЭНМГ. В сложных случаях, когда имеет место противоречие между неврологическим осмотром и нейрофизиологическим обследованием, показано проведение ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии области КК.

Для лечения СКК используется 2 подхода – консервативный и оперативный. Эффективная консервативная терапия возможна только у пациентов с СКК незначительной/умеренной выраженности. Кроме того, хирургическое лечение крайне редко показано беременным женщинам с данной патологией, поскольку все проявления заболевания купируются у них после родов самостоятельно или на фоне проводимого консервативного лечения [26].

В Кокрейновском систематическом обзоре эффективности различных консервативных методов лечения СКК группа исследователей не выявила значимой положительной динамики клинических проявлений заболевания на фоне приема пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, лечебной физкультуры, использования эргономичной клавиатуры. В то же самое время достоверный положительный эффект отмечался во время ношения специального ортеза и применения ГКС [10].

Использование ортеза позволяет сохранять нейтральное положение кисти в течение суток, обеспечивая условия для профилактики микротравматизации срединного нерва, а также для его восстановления. В исследовании A.Geritsen и соавт. было установлено, что 37% пациентов с СКК отметили достоверное улучшение состояния с достижением удовлетворительного купирования симптомов заболевания исключительно при использовании ортеза [13]. К преимуществам данного метода лечения можно отнести отсутствие серьезных побочных эффектов. Отрицательной стороной применения ортезов являются дополнительные расходы на его приобретение и неудобство ношения, что значительно ограничивает их использование. В нашем исследовании комплаентность пациентов в отношении использования ортезов оказалась совсем невысокой ввиду вышеуказанных причин.

Инъекции депо-форм ГКС в КК являются эффективным методом купирования симптомов СКК у 60–70% больных на срок от нескольких недель до нескольких лет [17]. Наиболее частым осложнением данной манипуляции является непосредственная травматизация срединного нерва ин-

екционной иглой, чего легко избежать, если придерживаться методики проведения ЛИТ, описываемой нами в соответствующем руководстве [2]. В ряде исследований было показано, что ЛИТ с ГКС оказывается более эффективным методом купирования болевого синдрома в ночное время по сравнению с оперативным вмешательством после 3 и 6 мес от момента начала лечения, а по прошествии 1 года не отличается от хирургической декомпрессии срединного нерва [17, 21]. В нашей работе проведение ЛИТ с ГКС оказалось эффективным у 82,5% пациентов с СКК через 1 и 2 мес после проведения процедуры. Использование ГКС оказалось высокоэффективным ($p < 0,05$) в отношении купирования сенсорных нарушений СКК (боль, парестезии, онемение), однако не влияло на выраженность гипотрофии тенара и слабость/неловкость пальцев кисти ($p > 0,05$) через 2 мес после инъекции; при этом клиническое улучшение коррелировало с восстановлением параметров ЭНМГ.

Сочетание ЛИТ с ГКС с использованием антихолинэстеразного препарата (Ипигрикс®) в комплексном лечении пациентов с СКК позволило достоверно ($p < 0,05$) снизить выраженность чувствительных и двигательных нарушений кисти, улучшить функционирование пораженной руки (по данным опросника QuickDASH), что коррелировало с положительной динамикой изменений ЭНМГ-параметров (преимущественно по сенсорным волокнам). Ипидакрин улучшает передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, увеличивает силу мышц, оказывая прямое воздействие на миофибриллы, чего лишен классический антихолинэстеразный препарат Прозерин. Доказано, что ипидакрин обладает способностью влиять на все звенья передачи возбуждения в холинэргических нейронах, в том числе и в клетках головного мозга, т.е. стимулировать нейрорепластичность [3]. Это представляет крайне важным, поскольку успешное восстановление функции кисти у пациентов с СКК возможно лишь за счет дистального спрутинга нервных волокон срединного нерва, реиннервации органов-мишеней, а также перестройки нейрональных сетей на уровне спинного мозга и в сенсомоторной зоне коры головного мозга. Препарат хорошо переносился пациентами и не вызвал в нашем исследовании каких-либо побочных эффектов.

Одним из ключевых моментов нашей работы была разработка и валидизация КПЭТ, которые обеспечат практикующих врачей дополнительной информацией относительно прогноза успешности консервативного купирования симптомов СКК. После статистического анализа полученных результатов помимо ряда клинических и ЭНМГ-признаков, описанных в некоторых научных работах (длительность заболевания, наличие гипотрофии тенара, критическое снижение амплитуды и СПИ по двигательным волокнам *n. medianus*), мы выявили информативность двух дополнительных критериев: тотальное нивелирова-

Рис. 1. Варианты паттернов нарушения чувствительности у пациентов с СКК: а – классический, б – возможный, в – маловероятный.

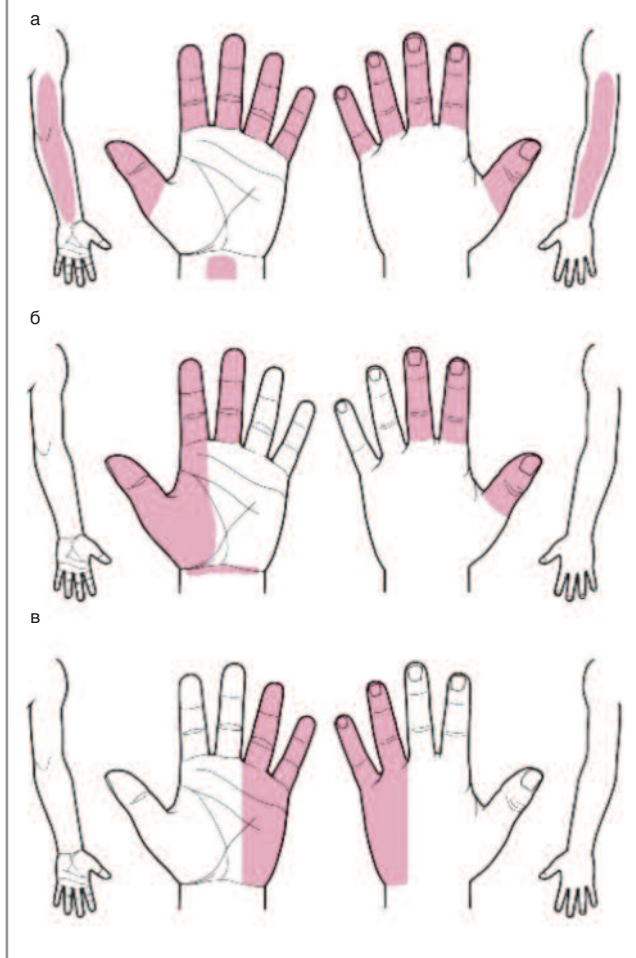


Рис. 2. Исследование слабости короткого разгибателя большого пальца кисти.



Рис. 3. Тест на адгезию срединного нерва.



ние сенсорных нарушений после 1-го сеанса ЛИТ с ГКС и применение ипидакрина в комплексной терапии [22, 30]. При наличии всех 6 КПЭТ вероятность хорошего эффекта (купирование болевого синдрома и восстановление функции кисти по данным опросника QuickDASH ≤ 10 баллов) от консервативной терапии пациентов с СКК составила около 90%.

Несмотря на широкие возможности консервативного лечения в случае тяжелого течения СКК, а также у ряда больных с умеренной выраженностью заболевания, показано хирургическое вмешательство – рассечение поперечной карпальной связки и декомпрессия срединного нерва. Увеличение пространственного внутри КК позволяет нивелировать сенсорные нарушения у 70–90% больных [32]. Послеоперационные осложнения отмечаются у 6–36% больных и включают чаще всего косметический дефект за счет разрастания рубцовой ткани, слабость при сгибании пальцев рук, формирование комплексного регионарного болевого синдрома 1-го типа [18]. Принципиально существуют два варианта хирургического доступа при СКК – открытый и эндоскопический. Оба варианта не имеют достоверного различия по эффективности купирования клинических проявлений заболевания, но отличаются по частоте развития послеоперационных осложнений [31]. При любом из вариантов хирургического вмешательства у около 3% пациентов операция оказывается totally неэффективной, а вероятность рецидива заболевания в течение 1 года составляет 3–16% [11]. В нашем исследовании после проведения статистического анализа полученных результатов показаниями для проведения оперативного лечения СКК явились ряд клинических (выраженная гипотрофия тена-

ра при наличии болевого синдрома, постоянные парестезии, неэффективность консервативной терапии в течение 2 мес) и ЭНМГ-параметров (амплитуда $< 2,5$ мс и СПИ $< 35,2$ м/с по двигательным волокнам п. medianus). При отсутствии клинических и ЭНМГ-признаков, указанных выше, на этапе первичного осмотра пациентов с СКК необходимо планировать проведение консервативной терапии и производить оценку ее эффективности через 2 мес (в том числе с помощью балльных шкал). Если хороший эффект не достигнут (сохранение болевого синдрома и оценка функции кисти по данным опросника QuickDASH > 10 баллов), необходимо направлять пациентов на консультацию хирурга для принятия решения об оперативном вмешательстве.

Таким образом, СКК представляет собой самостоятельное и достаточно сложное заболевание периферической нервной системы, требующее многоуровневой дифференциальной диагностики и таргетного лечения. При постановке окончательного диагноза у пациентов с подозрением на данную патологию практикующим врачам следует руководствоваться диагностической ценностью приведенных нами клинических симптомов и тестов. Терапевтические опции должны опираться на индивидуальные особенности течения заболевания, регламентироваться клиническими предикторами эффективности терапии и показаниями для хирургического вмешательства. В случае принятия решения о целесообразности проведения консервативного лечения СКК в состав базовой терапии должна быть включена ЛИТ с ГКС, ношение ортеза, витамины группы В и антихолинэстеразный препарат ипидакрин.

Литература/References

- Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы. М.: СецЛит, 2009. / Odinak M.M., Zhivolupov S.A. Zabolevaniya i travmy perifericheskoy nervnoy sistemy. M.: Seclit, 2009. [in Russian]
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. М., 2016. / Zhivolupov S.A., Samarcev I.N. Maloinvazivnaya terapiya (blokady) v neurologii. M., 2016. [in Russian]
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 110 (3): 25–30. / Zhivolupov S.A., Samarcev I.N. Central'nye mehanizmy terapevticheskoy jeffektivnosti neyromidina v lechenii travmaticheskikh porazhenij perifericheskikh nervov. Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. 2010; 110 (3): 25–30. [in Russian]
- Amirak B et al. Median Nerve Entrapment. 1-11-2010. Internet Communication, 2011. Accessed: 24/10/2011.
- Atroshi I et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA 1999; 282 (2): 153–8.
- Bingham RC, Rosecrance JC, Cook TM. Prevalence of abnormal median nerve conduction in applicants for industrial jobs. Am J Ind Med 1996; 30 (3): 355–61.
- Bland JD, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 (12): 1674–9.
- Burns TM. Mechanisms of acute and chronic compression neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK Peripheral neuropathy. 4th. Amsterdam: Elsevier, 2005; p. 1391–402.
- Chang MH et al. Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity and conventional conduction techniques in electro diagnosis of carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2006; 117 (5): 984–91.
- O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1.
- Dias JJ, Bhowal B, Wildin CJ, Thompson JR. Assessing the outcome of disorders of the hand. Is the patient evaluation measure reliable, valid, responsive and without bias? J Bone Joint Surg Br 2001; 83 (2): 235–40.
- Gelberman RH et al. Carpal tunnel syndrome. A scientific basis for clinical care. Orthop Clin North Am 1988; 19 (1): 115–4.
- Geritsen AM et al. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomised controlled trial. JAMA 2002; 288: 1245–51.
- Harrel FE et al. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. Stat Med 1984; 3(2): 143–152.
- Hirata H, Nagakura T, Tsujii M. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. J Pathol 2004; 205 (5): 606–12.
- Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). Am J Ind Med 1996; 29 (6): 602–8.
- Hui AC et al. A randomized controlled trial of surgery vs. steroid injection for carpal tunnel syndrome. Neurology 2005; 64 (12): 2074–8.
- Katz JN et al. Symptoms, functional status, and neuromuscular impairment following carpal tunnel release. J Hand Surg 1995; 20 (4): 549–55.
- LaBan MM, MacKenzie JR, Zemenick GA. Anatomic observations in carpal tunnel syndrome as they relate to the tethered median nerve stress test. Arch Phys Med Rehabil 1989; 70 (1): 44–6.
- Lundborg G, Gelberman RH, Minter-Convery M. Median nerve compression in the carpal tunnel – Functional response to experimentally induced controlled pressure. J Hand Surg 1982; 7 (3): 252–9.
- Ly-Pen D et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome: a one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial. Arthritis Rheum 2005; 52 (2): 612–9.
- MacDermid JC, Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review. J Orthop Sports Phys Ther 2004; 34 (10): 565–88.
- Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. Hand Clin 2002; 18 (2): 231–41.
- Millesi H, Zoch G, Rath T. The gliding apparatus of peripheral nerve and its clinical significance. Ann Chir Main Memb Super 1990; 9: 87–97.
- Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. Neurology 2002; 58 (2): 289–94.
- Mondelli V et al. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a cohort study and review of the literature. Electromyogr Clin Neurophysiol 2007; 47 (6): 259–271.
- Nathan PA, Meadows KD, Doyle LS. Occupation as a risk factor for impaired sensory conduction of the median nerve at the carpal tunnel. J Hand Surg 1988; 13 (2): 167–70.
- Phalen GS, Kendrick JL. Compression neuropathy of the median nerve in the carpal tunnel. JAMA 1957; 164: 524–30.
- Pelmeur PL, Taylor W. Carpal tunnel syndrome and hand-arm vibration syndrome. A diagnostic enigma. Arch Neurol 1994; 51 (4): 416–20.
- Sud V et al. Absorptive properties of synovium harvested from the carpal tunnel. Microsurgery 2002; 22 (7): 316–9.
- Thoma A, Veltri K, Haines T, Duku E. A systematic review of reviews comparing the effectiveness of endoscopic and open carpal tunnel decompression. Plast Reconstr Surg 2004; 113 (4): 1184–91.
- Turner A, Kimble F, Gulyas K, Ball J. Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature. ANZ J Surg 2010; 80: 50–4.
- Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome pathophysiology and clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol 2002; 113 (9): 1373–81.
- Werner RA, Armstrong TJ. Carpal tunnel syndrome: ergonomic risk factors and intra carpal canal pressure carpal tunnel syndrome. Phys Med Rehabil Clin N Am 1997; 8 (3): 555–69.
- Yoshii Y et al. The effect of wrist position on the relative motion of tendon nerve and sub-synovial connective tissue within the carpal tunnel in a human cadaver model. J Orthop Res 2008; 26 (8): 1153–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самарцев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, вед. спец. Центра лечения боли при клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова»

Рашидов Нариман Абдурашидович – канд. мед. наук, нач. неврологического отделения Центра лечения боли при клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова»

Живолупов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., рук. Центра лечения боли при клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова»

Воробьева Марина Николаевна – врач-невролог Центра лечения боли при клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова»

Содержание антител к эластину у больных системной склеродермией в зависимости от клинических вариантов заболевания

О.В.Парамонова✉

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
✉Stella243@mail.ru

Цель исследования – изучение взаимосвязи между уровнем антител к эластину и наличием определенного клинико-иммунологического варианта системной склеродермии.

Методы. Для определения содержания антител к эластину использовали непрямой вариант иммуноферментного анализа. Данным методом обследованы 42 пациента с системной склеродермией.

Результаты. Анализ результатов показал, что статистически значимое повышение концентрации антител к эластину также выявляется только в группе больных с поражением суставов и пневмофиброзом.

Выводы. Данные показатели можно использовать для объективизации диагноза, они позволяют не только верифицировать заболевание, но и прогнозировать характер его течения, клинический вариант и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

Ключевые слова: эластин, системная склеродермия, антитела, иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Парамонова О.В. Содержание антител к эластину у больных системной склеродермией в зависимости от клинических вариантов заболевания. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 67–69.

ORIGINAL ARTICLE

The level of antibodies to elastin in patients with systemic scleroderma, depending on the clinical variants of the disease

O.V.Paramonova✉

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1
✉Stella243@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate the relationship between the level of antibodies to elastin and the presence of certain clinical and immunological variant of systemic scleroderma.

Methods. For the determination of antibodies to elastin used indirect variant of enzyme-linked immunosorbent assay. By this method we examined 42 patients of systemic scleroderma.

Result. Analysis of the results showed that a statistically significant increase in the concentration of antibodies to elastin are also detected in the group of patients with lesions of the joints and fibrosis.

Conclusion. Thus, these indicators can be used for objective diagnosis, they not only allow to verify the disease but also to predict the nature of its course, clinical option and select the optimal therapeutic strategy.

Key words: elastin, systemic scleroderma, antibodies, enzyme-linked immunosorbent assay.

For citation: Paramonova O.V. The level of antibodies to elastin in patients with systemic scleroderma, depending on the clinical variants of the disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 67–69.

Важность проблемы ранней диагностики ревматических болезней, активно обсуждаемой на протяжении последнего десятилетия, очевидна в отношении системной склеродермии (ССД). Генерализованный прогрессирующий фиброз, являющийся нозологической особенностью ССД, определяет неблагоприятный прогноз, а преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста обуславливает серьезные экономические потери вследствие заболевания. Актуальность изучения эластина в качестве антигена определяется большой распространенностью его в органах и тканях, подвергающихся значительным деформациям под воздействием нагрузок (связки, кожа, легкие, сосуды). Эластазы, в свою очередь, представляют интерес не только в качестве основных участников катаболизма эластина, но и как медиаторы воспалительных процессов [1–4].

Эластин, будучи высокомолекулярным белком, содержит большое количество антигенных детерминант. Наиболее значимые из них, так называемые иммунодоминантные группы, характеризуются гидрофильностью и ориентированы в окружающую водную среду. Это предполагает существенный вклад эластина наряду с другими структурными белками в стимуляцию иммунного ответа и патогенез ревматических заболеваний [5–7].

Цель исследования – выявление различий в количестве антител к эластину при разных клинических вариантах течения ССД.

Материалы и методы

Нами были обследованы 42 пациента с ССД, из них – 11 (26,2%) мужчин и 31 (73,8%) женщина в возрасте от 22 до 72 лет. Средний возраст больных составил $44,1 \pm 15,4$ года. Средний возраст больных на момент обследования составил 44,1 года. Средняя длительность болезни 9,2 года. По данным анамнеза, средний возраст больных на начало заболевания составил $36,4 \pm 17,5$ года. На возрастной промежуток до 30 лет приходился дебют заболевания у преобладающего большинства пациентов (67,1%).

Диффузная форма ССД была диагностирована у 18 (42,9%) пациентов, лимитированная – у 24 (57,1%).

Минимальная активность заболевания выявлена у 16 (38,1%) человек, умеренная – у 22 (52,4%), высокая – у 4 (9,5%) пациентов.

При оценке течения ССД по классификации Н.Г.Гусевой [5] были получены следующие результаты: у 2 (4,8%) пациентов имело место острое (быстро прогрессирующее) течение ССД, у 15 (35,7%) – подострое (уме-

Таблица 1. Взаимосвязь между формой ССД и уровнем антител к эластину

Форма ССД	Общее число наблюдений, n	Частота выявления антител к эластину, n (%)	Антитела к эластину, единицы оптической плотности	
			До лечения, М/м	После лечения, М/м
Лимитированная форма	24	10 (41,7)	0,126/0,004	0,121/0,005
Диффузная форма	18	6 (33,3)	0,123/0,005	0,120/0,006

Таблица 2. Различия спектра поражения отдельных органов в зависимости от наличия антител к эластину у больных ССД

Синдром	Частота встречаемости			
	при наличии антител к эластину		при отсутствии антител к эластину	
	абс.	%	абс.	%
Кожные изменения	16	100	26	100
Артрит/теносиновит*	10	62,5	8	30,8
Миозит/мышечная слабость	5	31,3	9	34,6
Синдром Рейно	15	93,8	25	96,2
Базальный пневмосклероз*	11	68,8	9	34,6
Легочная гипертензия	4	25,0	7	26,9
Плеврит	2	12,5	5	19,2
Поражение желудочно-кишечного тракта	10	62,5	14	53,9
Поражение сердца	7	43,8	13	50,0
Поражение почек	2	12,5	13	15,4
Синдром Шегрена	1	6,25	2	7,7
Полиневрит	1	12,5	2	7,7
Анемия	3	18,8	7	26,9

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Уровень антител к эластину в зависимости от наличия клинико-иммунологических проявлений у больных ССД

Орган (система) или клинический признак	Число пациентов	Концентрация антител к эластину, единицы оптической плотности (M±SD)	
		больные с наличием проявления	больные без проявления
Кожные изменения	42	0,125±0,068	–
Артрит/теносиновит	18	0,153±0,072*	0,117±0,076*
Миозит/мышечная слабость	14	0,123±0,058	0,125±0,085
Синдром Рейно	40	0,121±0,087	0,126±0,063
Базальный пневмосклероз	20	0,149±0,074**	0,108±0,087**
Легочная гипертензия	11	0,128±0,062	0,122±0,065
Плеврит	7	0,126±0,058	0,124±0,064
Поражение желудочно-кишечного тракта	24	0,122±0,086	0,128±0,076
Поражение сердца	20	0,123±0,075	0,128±0,057
Поражение почек	15	0,121±0,041	0,129±0,049
Синдром Шегрена	3	0,124±0,076	0,127±0,073
Полиневрит	3	0,126±0,052	0,122±0,058
Анемия	10	0,127±0,064	0,123±0,064

* $p = 0,004$; ** $p = 0,003$.

ленно прогрессирующее) и у 25 (59,5%) – хроническое (медленно прогрессирующее) течение.

Медиана продолжительности болезни в наблюдаемой группе составила $9,2 \pm 7,4$ года (диапазон от 2 до 27 лет).

Оценка этапа и динамики болезни проводилась с выделением стадии ССД (по Н.Г.Гусевой) [8]. В результате у 5 пациентов (11,9%) была диагностирована начальная стадия (I) с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата и синдромом Рейно, у 29 (69,1%) – стадия генерализации (II) с характерным комплексом периферических и висцеральных проявлений и у 8 (19,1%) – поздняя (терминальная) стадия с явлениями полиорганной недостаточности и далеко зашедшими фиброзно-склеротическими, дистрофическими и сосудисто-некротическими изменениями.

Взаимосвязь между выявлением антител к эластину и наличием определенного клинико-иммунологического варианта ССД исследовали, характеризуя последний в соответствии с распространенностью кожного процесса, скоростью формирования основного симптомокомплекса и спектром поражения органов.

Для определения содержания антител к эластину использовали непрямой вариант иммуноферментного анализа, основанного на применении меченных ферментом специфических иммуноглобулиновых препаратов, позволяющих по интенсивности окраски субстрата судить о количестве антител в сыворотке. Полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности, которые вычисляли как разность между средним значением оптических плотностей исследуемого образца и средним фоновым значением [9].

Результаты и обсуждение

Показатели частоты выявления и уровень антител к эластину в зависимости от клинической формы ССД на разных этапах лечения представлены в табл. 1.

Приведенные данные не демонстрировали достоверных отличий между уровнем и частотой выявления антител к эластину у больных ССД при выделенных формах заболевания ($p > 0,05$).

В связи с этим был проведен анализ взаимосвязи между встречаемостью того или иного клинического признака у больных ССД с наличием антител к эластину и при отсутствии таковых. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, большинство клинических проявлений встречалось приблизительно в равных соотношениях у пациентов с наличием антител к эластину и отрицательных по данному признаку. Статистически значимые различия между клиническими группами были обнаружены лишь для поражения суставов (артрит/теносиновит) и легких (двухсторонний базальный пневмосклероз); $p < 0,001$.

В табл. 3 представлены описательные характеристики групп больных ССД, имеющих разные клинические признаки заболевания, с указанием уровня значимости различия с группой больных ССД без соответствующего проявления. Анализ результатов показал, что статистически значимое повышение концентрации антител к эластину также выявляется только в группе больных с поражением суставов и пневмофиброзом ($p < 0,05$).

Полученные результаты стоит рассматривать в свете возможного участия антител к эластину в патогенезе указанных клинических проявлений, поскольку именно связочный аппарат и легкие являются основным местом концентрации эластиновых волокон.

Выявленные закономерности неслучайны: эластические волокна в большом количестве содержатся в связках и легочной ткани, поэтому аутоиммунный процесс, затрагивающий эластин, проявляется соответствующей симптоматикой.

Включение аутоиммунных механизмов в индукцией синтеза антител к эластину, вероятно, является одним из факторов развития воспалительных изменений в связках и синовии. Характерно, что из пациентов опытной группы, положительных по антителам к эластину, большинство имели не просто артралгии, а тендиниты и стойкие синовиты. Очевидно, что при отсутствии адекватной терапии возникшие вследствие аутоиммунизации нарушения обмена эластина стимулируют антителообразование к нему, создавая «порочный круг» [10–12].

Отличительными признаками склеродермического процесса в легких являются воспалительный процесс в альвеолах, утолщение мембраны и/или структурные изменения микроциркуляторного русла, в случае прогрессирования болезни приводящие к развитию интерстициального заболевания легких или легочной артериальной гипертензии. Временная и причинно-следственная взаимосвязь факторов, участвующих в интерстициальном фиброзе, до конца не ясна [10, 13].

Анализируя полученные в нашем исследовании результаты, можно предположить участие антител к эластину в процессах ремоделирования легочной паренхимы. По-видимому, в развитии интерстициального заболевания легких при ССД определенный вклад вносят процессы дезорганизации и деградации эластина, приводящие к снижению эластичности легочного каркаса и усугублению процессов фиброобразования [14].

Выводы

Таким образом, при ССД наличие антител к эластину ассоциируется с поражением суставов и легочной паренхимы. Данные показатели можно использовать для объективизации диагноза, они позволяют не только верифицировать заболевание, но и прогнозировать характер его течения, клинический вариант и выбрать оптимальную терапевтическую тактику.

Литература/References

- Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005. / Zborovskaia I.A. Revmaticheskie bolezni i antioksidantnaia sistema. M.: Meditsina, 2005. [in Russian]
- Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
- Современные проблемы ревматологии. Сборник статей Юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ревматологической службы Иркутской области. Под ред. Ю.А.Горяева, Л.В.Меньшиковой, А.Н.Колягина. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2005. / Sovremennye problemy revmatologii. Sbornik statei Iubileinoi mezhtseional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 45-letiiu revmatologicheskoi sluzhby Irkutskoi oblasti. Pod red. Yu.A.Goriaeva, L.V.Men'shikovoi, A.N.Koliagina. Irkutsk: RIO IGIUVa, 2005. [in Russian]
- Artlett CM. Immunology of systemic sclerosis. Front Biosci 2005; 10: 1707–19.
- Биохимия. Учебник для вузов. Под ред. Е.С.Северина. М., 2004. / Biokhimiia. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. E.S.Severina. M., 2004. [in Russian]
- Merrilees MJ, Ching PST, Beaumont B et al. Changes in elastin, elastin binding protein and versican in alveolitis in chronic obstructive pulmonary disease. Resp Res 2008; 9 (1): 1312–20.
- Werb Z, Banda MJ, McKerrrow JH et al. Elastase and elastin degradation. J Invest Dermatol 1982; 79: 154–9.
- Синеглазова А.В. Современные классификации и диагностические критерии некоторых ревматических заболеваний. Учебное пособие. Под ред. О.Ф.Калева. Челябинск: ЧГМА, 2009. / Sineglazova A.V. Sovremennye klassifikatsii i diagnosticheskie kriterii nekotorykh revmaticheskikh zabolevanii. Uchebnoe posobie. Pod red. O.F.Kaleva. Cheliabinsk: ChGMA, 2009. [in Russian]
- Гонтарь И.П., Ненасева Н.В., Матасова Н.А. и др. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани. Мед. альманах. 2012; 2 (21): 79–81. / Gontar' I.P., Nenaseva N.V., Matasova N.A. i dr. Antiteloobrazovanie k elastinu i elastaze u bol'nykh diffuznymi zabolevaniiami soedinitel'noi tkani. Med. al'manakh. 2012; 2 (21): 79–81. [in Russian]
- Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2 (3): 134–44.
- Парамонова О.В., Шилова Л.Н., Гонтарь И.П. Некоторые аспекты антителообразования к эластину и эластазе у больных ревматическими заболеваниями. В кн.: Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. 2015; с. 291–4. / Paramonova O.V., Shilova L.N., Gontar' I.P. Nekotorye aspekty antiteloobrazovaniia k elastinu i elastaze u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniiami. V kn.: Sbornik trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii professorskogo-prepodavatel'skogo kollektiva, posviashchennoi 80-letiiu Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015; s. 291–4. [in Russian]
- Аветисова Э.Р., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Клиническое значение антител к эластину и эластазе при системной склеродермии. Клин. фармакология и терапия. 2012; 21 (4): 90–2. / Avetisova E.R., Paramonova O.V., Gontar' I.P., Zborovskii A.B. Klinicheskoe znachenie antitel k elastinu i elastaze pri sistemnoi sklerodermii. Klin. farmakologiya i terapiia. 2012; 21 (4): 90–2. [in Russian]
- Lyons R, Narain S, Nichols C et al. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. Ann NY Acad Sci 2005; 1050: 217–28.
- Gminski J, Poborski W, Kasparzak A et al. Anti-elastin antibodies in systemic lupus erythematosus. Pol Tyq Lek 1990; 45 (25–6): 513–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Парамонова Ольга Владиславовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: Stella243@mail.ru

Острая и хроническая боль: от симптома к осмыслению жизни пациента

Для цитирования: Острая и хроническая боль: от симптома к осмыслению жизни пациента. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 70–74.

CONFERENCE PAPER

Acute and chronic pain: from the symptom to understanding of patient's life

For citation: Acute and chronic pain: from the symptom to understanding of patient's life. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 70–74.

9–11 февраля 2017 г. в Москве в рамках 13-й междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» прошел симпозиум «Острая и хроническая боль: от симптома к осмыслению жизни пациента». Тема боли – одна из актуальных проблем современного общества: боль способна не только значительно менять качество жизни человека, в ряде случаев она способна лишить его жизни, борьба с ней приводит к существенным финансовым затратам. О причинах, механизмах развития и современных методах лечения боли шла речь в докладах симпозиума, прочитанных ведущими российскими экспертами: доктором медицинских наук, профессором Ан.Б.Даниловым, доктором медицинских наук, профессором А.В.Наумовым, доктором медицинских наук, профессором И.Г.Козловым, доктором медицинских наук, профессором Ал.Б.Даниловым.

«Хроническая боль – не симптом, а кардинально другая жизнь»

Андрей Борисович Данилов – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО ФGAOU ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Управляя болью».

Свой доклад Ан.Б.Данилов начал с данных статистики: в США 30% пациентов страдают хронической болью, 50% из них недовольны лечением. Из-за боли, а не из-за поставленного диагноза, 17% хотят уйти из жизни. При этом лишь 35% врачей понимают, как лечить такую боль, так как хроническая боль – это не симптом, она существенно отличается от острой. И это отличие не только в продолжительности процесса, но и в том, что при острой боли место ее локализации, как правило, совпадает с причиной и механизмом возникновения, а при хронической такого совпадения нет, т.е. если пациент жалуется на острую боль в колене, то врач исследует именно данный участок тела. При хронической боли возникает разрыв: место боли, беспокоящее пациента, остается, но в патогенез встраиваются дополнительные звенья, и механизм поддержания боли уходит с периферии в центральную нервную систему, что необходимо учитывать при выработке тактики лечения. Для эффективной терапии также важно принимать во внимание факторы, влияющие на головной мозг и играющие существенную роль в развитии хронической боли (психологические, когнитивные, социальные, вопросы питания, образования и др.). Именно эти факторы имеют важнейшее значение в хронизации боли. Ан.Б.Данилов также отметил радикальное изменение качества жизни пациента с хронической болью, у которого она становится хозяином жизни, приводя к резкому сужению интересов больного, ограниченных постоянными поисками лекарств и врачей.

Существенную роль в понимании состояния таких пациентов играет представление о том, как мозг модулирует восприятие боли. Через нисходящую систему любая периферическая боль может подвергаться изменению – уменьшаясь или возрастая в зависимости от особенностей работы мозга. Данные представления легли в основу биопсихосоциальной модели боли, суть которой заключается в том, что при наличии хронической боли наряду с поиском ее органического источника необходимо обращать внимание на социально-психологические, поведенческие, когнитивные и другие факторы, позволяющие врачу представить полную картину. Именно такой мультимодальный подход со скрупулезным анализом всех данных дает возможность определить тактику ведения пациента, включающую и фармакотерапию, и нелекарственные методы лечения.

При выборе лекарственного средства врачи часто обращаются к механизм-обоснованной терапии, исходящей из представления о типах боли: ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная. Ноцицептивная включает все синдромы, начинающиеся с периферии, упрощенно ее можно назвать периферической болью, основным механизмом которой является воспаление; нейропатическая – возникает при поражении соматосенсорной нервной системы (периферической или центральной); дисфункциональная – очень сложный тип, характеризующийся наличием реальной боли при отсутствии периферической проблемы с поражением нервной системы. Основную роль в развитии этого типа болей играет расстройство нисходящих путей и психосоциальные факторы.

При каждом типе боли включается свой механизм, и, рассматривая его как терапевтическую мишень, следует применять разные тактики ведения пациентов: при ноцицептивной боли применяют препараты, действующие на воспаление, т.е. способные оказывать влияние на циклооксигеназу, интерлейкины, фактор некроза опухоли и другие; при боли, связанной с мышечным спазмом, – миорелаксанты и т.д.

Ан.Б.Данилов обратил внимание слушателей на тот факт, что существенное влияние на восприятие боли могут оказывать нелекарственные факторы, такие как генетика, эмоции, окружающая среда, физическая нагрузка, ожидания от проводимого лечения. Например, генетические мутации, возникающие в натриевых каналах, могут приводить и к полному отсутствию ощущения боли у детей, и к ощущению постоянной боли (синдром экстремальной боли), мрачные художественные произведения вызывают в головном мозге изменения, сходные с таковыми при физической боли. На многие из этих факторов можно оказывать влияние, используя современные знания и техники. Так, например, при наличии у пациента фантомных болей (болей, возникающих в отсутствующих частях тела) эффективной оказывается зеркальная терапия, на физиче-

скую боль можно влиять не только назначением лекарственной терапии, но и психологической поддержкой.

В заключительной части доклада Ан.Б.Данилов рассказал о проблеме социальной адаптации. Социальная боль, возникающая в ответ на душевные переживания, разрыв отношений, увольнение с работы, обиду, ревность и т.д., рождается не через воспаление, а через психосоциальные аспекты. Исследования показали, что социальный дистресс способен вызывать такие же изменения в головном мозге, какие вызывает разряд электрического тока. Из этого можно сделать вывод, что физическая и социальная боль имеют общие нейрокогнитивные механизмы. Результаты другого исследования, в котором проводилось изучение пар, переживающих острую стадию разрыва отношений, показали, что изменения в мозге возникли как в зонах, отвечающих за эмоции, так и в соматосенсорных участках коры. Эти данные служат подтверждением того, что физическая и социальная боль имеют очень много общего. Поэтому уменьшить физическую боль можно не только медикаментозно, но и при помощи психологической и социальной поддержки. Суть такого подхода заключается в том, что без минимальной дозы понимания, резонанса, отклика и поддержки жить невозможно, это элементарная биологическая потребность человека. Искусство управлять болью – это мастерство в понимании и анализе того огромного количества факторов, которые влияют на восприятие боли. Оценив роль этих факторов, можно понять, в чем нуждается пациент: препараты, социальная поддержка, медитация, акупунктура – и выбрать лишь необходимое, а не использовать весь арсенал.

Ответ на сложный вопрос выбора терапии боли у коморбидных пациентов прозвучал в докладе «Как пройти через тернии коморбидности?», прочитанном Антоном Вячеславовичем Наумовым – доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России.

По его словам, число коморбидных больных в последние годы значительно выросло и, рассматривая проблему боли у этих пациентов, врач понимает, что речь будет идти о большом количестве лекарств, к которым должны добавиться еще и средства борьбы с болью. С одной стороны, эти назначения имеют определенные терапевтические мишени, но с другой – на фоне приема лекарств возникают симпатoadренальные реакции, приводящие к повышению артериального давления (АД), ухудшению эндотелиальной дисфункции и соматического состояния. Однако достичь эффективного обезболивания зачастую бывает довольно сложно. В качестве примера влияния боли на коморбидность А.В.Наумов сравнил результаты терапии боли трех пациентов, у которых на фоне проводимого лечения возникли осложнения в виде инсульта, пароксизма фибрилляции предсердий и повторного инфаркта миокарда, что свидетельствует о том, что терапия боли способна вызвать дестабилизацию соматического состояния, при этом сама борьба с болью была достаточно эффективной. И это те самые тернии коморбидности пациентов с хроническим болевым синдромом.

Помимо эмоциональных страданий, боль значительно ухудшает качество жизни пациента. Независимо от других факторов риска она, по словам А.В.Наумова, значительно влияет на ряд биологических параметров: боль может изменить, сократить и даже забрать жизнь. По данным собственного исследования, среди причин смерти больных, поступающих в стационары с ишемической болезнью сердца, отмечают не только кардиологические нарушения, но и неэффективное лечение хронической боли. Эти выводы подтверждаются данными международного исследования: любая боль увеличивает кардиоваскулярную ле-

тальность. Риски появления хронической боли при коморбидности (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких) и боль имеют и патогенетические связи. Основным патогенезом формирования коморбидности является системное воспаление, в рамках которого выделяется множество медиаторов и ферментов, разрушающих ткани, что, в свою очередь, вызывает ощущение боли. Однако боль при коморбидности возникает не только при поражении ткани, но и в связи с тем, что среди медиаторов системного воспаления, вырабатываемых при коморбидности, выделяются такие, которые сами по себе, независимо могут стимулировать специальные рецепторы и вызывать болевые ощущения. Именно по этой причине у больных с высоким индексом массы тела назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и хондропротекторов не дает эффекта, потому что главной проблемой данного больного является ожирение, которое не принимается во внимание. Таким образом, планируя тактику ведения коморбидного пациента с болью, следует учитывать множество факторов.

А.В.Наумов обратил внимание на то, что боль – это многокомпонентный патогенетический процесс: медиаторы, которые «заварились» при коморбидности, действуют не только в поврежденном органе, они имеют значение и в нервных волокнах, проводящих болевые сигналы, и в головном мозге, где формируется ощущение боли. Поэтому, говоря о лечении боли, нельзя рассматривать его только с точки зрения терапии и коррекции ноцицептивных ощущений. Прежде чем приступить к выбору средств для лечения коморбидных больных, необходимо ответить на 3 вопроса:

1. Есть ли у пациента коморбидность, и достигнуты ли ее целевые уровни?
2. Есть ли у пациента избыточная масса тела, и что необходимо предпринять, чтобы ее снизить?
3. Есть ли у пациента нейропатия, и назначена ли ему соответствующая терапия?

После того как получены ответы на эти вопросы, можно планировать дальнейшую тактику. Выбирая препарат для терапии хронической боли, также необходимо уточнить у пациента:

- перенес ли он за последний год инфаркт, так как в течение 1 года после этого события больной должен принимать ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел – двойная антиагрегантная терапия является противопоказанием назначения НПВП;
- получает ли он новые оральные антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий, которые тоже являются противопоказанием к назначению НПВП;
- было ли у него краш-стентирование или обострение язвенной болезни.

Если ничего из перечисленного у пациента нет, то можно приступать к выбору НПВП. В настоящее время против базовых препаратов этого класса нет возражений ни у российских, ни у международных экспертов по лечению боли. При непосредственном выборе НПВП для коморбидных больных в первую очередь следует обращать внимание на влияние препарата на сердечно-сосудистую систему, синтез простагландинов, задержку жидкости и повышение АД. Риски нежелательных эффектов связаны с тем, что большинство НПВП несбалансированно ингибируют циклооксигеназу 1 и 2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и, соответственно, в большей степени ингибируют антитромбоцитарные факторы, поэтому встает вопрос о необходимости НПВП, который будет идентично ингибировать ЦОГ и не будет вызывать серьезных побочных эффектов. Таким препаратом может стать лорноксикам.

По данным собственного исследования, проведенного несколько лет назад, при сравнении лорноксикама с дик-

лофенаком повышения АД не было выявлено. В исследовании 2016 г. изучалось послеоперационное обезболивание лорноксикамом (Ксефокамом) в острой хирургии, при котором отсутствовали цифры АД. Результаты свидетельствовали об отсутствии подъема АД при приеме Ксефокама, что имеет большое значение для коморбидных больных.

В большой работе, проведенной А.Е.Каратеевым, который изучал регистр больных, принимавших НПВП, лорноксикам показан как препарат среди многих НПВП с наименьшим числом побочных эффектов. По данным исследования у пациентов до и после 65 лет достоверных данных разницы в побочных эффектах выявлено не было, что говорит о том, что это достаточно «умная» молекула с планированной фармакокинетикой, которая не приводит к развитию самых частых коморбидных нарушений. Ксефокам действует на синтез и активность значительного количества медиаторов. Но самым принципиальным отличием лорноксикама является то, что он мешает транслокации факторов транскрипции внутри клетки, что имеет важное значение для противовоспалительного эффекта препарата. Он один из первых НПВП, для которого был показан такой эффект. А.В.Наумов привел данные современного исследования реакции головного мозга на боль с помощью эмиссионно-позитронной томографии, показавшие, что при применении лорноксикама мозг не реагирует на болевые раздражители – это связано с мощным снижением синтеза медиаторов в рамках системного воспаления.

В рейтинге гепатотоксичности лекарственных препаратов 2016 г. лорноксикам отсутствует, что является хорошим признаком, свидетельствующем о свойстве молекулы и определяющем его место при выборе препарата.

В заключение А.В.Наумов сказал, что боль формирует очень прочные нейрональные связи, и их разрушение – это основная задача современных врачей, решить которую можно только новыми эмоциями, новыми ощущениями.

Темой следующей части симпозиума стала проблема нейропатической боли. По словам Ан.Б.Данилова, о нейропатической боли врачи говорят давно с точки зрения механизм-обоснованной терапии, но вот наступил очень важный стратегический момент – появилась возможность действовать непосредственно на поврежденную нервную ткань. Нейропатическая боль – это боль, появляющаяся при заболевании нервной системы, периферической или центральной, и сегодня появилась возможность действовать непосредственно на поврежденные нейроны. О новых стратегиях в борьбе с нейропатической болью слушателям рассказал Иван Генрихович Козлов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. Свой доклад «Нейропатическая боль в деталях. Пути решения проблем» И.Г.Козлов начал с рассуждений о боли, являющейся самым ярким симптомом: человек переносит насморк и кашель, десятки лет живет с диспепсией, боль же становится мотиватором к действию. Именно она сыграла огромную роль в эволюции и становлении человека.

Все виды боли, за исключением психогенной, имеют воспалительный генез. Нейропатическая боль тоже имеет воспалительный генез, но главную роль в нем играют не ЦОГ, а глиальные клетки, покрывающие и защищающие нерв, и основные провоспалительные цитокины. Воспаление при нейропатической боли носит скорее иммунный характер. И.Г.Козлов обратил внимание слушателей на тот факт, что рецепторы, через которые реализуется процесс воспаления при нейропатической боли, имеют сродство к опиатам, поэтому их назначение в таких случаях, принося облегчение, подстегивает воспаление.

Исходя из патогенеза нейропатической боли, основными стратегическими путями, предполагающими возмож-

ность решения проблемы, являются противовоспалительная и регенерационная терапия. Не потеряла своей актуальности и симптоматическая терапия, направленная на повышение качества жизни пациента.

Говоря о патогенетической терапии нейропатической боли, И.Г.Козлов отметил, что в настоящее время принимаются первые успешные попытки применения антицитокиновых препаратов. Более подробно докладчик остановился на возможностях регенерационной терапии. В человеческом организме, в отличие от организма других приматов, присутствует поздняя миелинизация нервов, т.е. регенерация. Сам процесс достаточно изучен и описан, в нем принимают участие шванновские клетки, глиальная оболочка. Для восстановления оболочек необходимы синтез и утилизация большого количества липидов, активация синтеза белка, ДНК. Для запуска этих процессов существуют определенные вещества, относящиеся к нуклеотидам. Биохимические реакции в организме происходят в основном за счет нуклеотидов в результате реакций фосфорилирования/дефосфорилирования. Докладчик подробно рассказал о механизме регенерации миелиновой оболочки и путях воздействия на этот процесс. Один из участников этого процесса – уридинмонофосфат – существенно отличается от других нуклеотидов. Это маркерная молекула РНК, входящая в нее, без которой синтез белка невозможен. Уридинмонофосфат участвует в синтезе холина и ацетилхолина, восстанавливая таким образом мембраны. В последнее десятилетие были открыты несколько видов пуринергических рецепторов, один из которых имеет ключевое значение для нервной системы. Являясь агонистами этих рецепторов, уридиновые нуклеотиды осуществляют нейротрансмиттерную функцию. Пополнять запасы нуклеотидов организм может либо получая их с пищей, либо синтезируя. При алиментарном пути утилизируются только монофосфаты, при условии нормально функционирующего желудочно-кишечного тракта, кроме того, не существует пищи, обогащенной в чистом виде только уридиновыми нуклеотидами, вместе с ними в организм попадают пуриновые основания, один из путей расщепления которых идет с образованием мочевой кислоты. Синтез нуклеотидов в организме – очень энергозатратный процесс, и некоторые ткани организма, в том числе нервная, не способны синтезировать вещества в достаточном количестве, поэтому необходимо получать основания извне. При разных заболеваниях дефицит пиримидиновых нуклеотидов начинает очень быстро ощущаться. Нуклеотидам в помощь необходимы определенные кофакторы, к которым относятся прежде всего витамины B₉ и B₁₂. Таким образом, возникает определенная конструкция, включающая уридинмонофосфат, витамины B₉ и B₁₂, которая в настоящее время существует, – биологически активная добавка Келтикан комплекс. И.Г.Козлов привел данные исследований, подтверждающие эффективность и безопасность применения данного комплекса. Назначение этих средств в качестве дополнительного источника уридинмонофосфата приводит к уменьшению дозы анальгетиков и не сопровождается выраженными побочными эффектами, так как нуклеотид является нутриентом организма.

Ан.Б.Данилов добавил, что продукт Келтикан комплекс уже появился во многих городах России и давно присутствует в городах Испании, Германии, Португалии и странах Восточной Европы. Накоплен большой опыт применения специфического нутрицевтика Келтикан комплекс, доказывающий его безопасность при патогенетическом лечении у пациентов с периферическими нейропатиями: туннельные синдромы, лицевая нейропатия, протекающая без боли, полинейропатии и т.д. Ан.Б.Данилов отметил, что к препаратам механизм-обоснованной терапии (прегабалин, амитриптилин) добавился очень важный компонент, влияющий на собственные нервные клетки. И если

удастся стимулировать регенерацию, необходимость в этих препаратах будет снижена.

На вопрос о сроках применения этого средства Ан.Б.Данилов ответил, что в инструкции указано: 1 капсула 1 раз в день в течение 20 дней, но курс может изменяться в зависимости от клинической ситуации... Если у пациента диабетическая нейропатия, то срок должен быть увеличен до 40 и 60 дней в зависимости конкретной выраженности нейропатии, т.е. он определяется необходимостью и целесообразностью для каждого конкретного пациента. Ан.Б.Данилов предусмотрительно ответил и на вопрос о безопасности длительного применения специфического нутрицевтика Келтикан комплекс. По его словам, самый большой опыт был накоплен в Германии: при длительном применении никаких побочных эффектов не возникает, если придерживаться нормативных рекомендаций (1 капсула 1 раз в день). И.Г.Козлов добавил, что большинство клинических исследований было проведено на сроках 30–60 дней, и до полугода пациенты принимают средство без каких-либо нежелательных явлений.

С завершающим докладом «Какой нужен подход в лечении боли: междисциплинарный или мультидисциплинарный?» выступил Алексей Борисович Данилов – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России.

Свое выступление Ал.Б.Данилов начал с констатации факта существования прямой корреляции между появлением новых методов лечения, больших финансовых вложений в здравоохранение и распространенностью болевых синдромов. В Европе каждый 3-й пациент страдает от хронической боли. Причиной этого феномена является то, что попытки справиться с болью воздействием только на периферическом уровне, игнорируя другие проявления, превращают ее в хроническую. Какие же существуют возможности воздействия на мозг для того, чтобы справиться с болью? На компьютерных ренгенограммах показано, что у пациента с болью в спине, длящейся более 6 мес, отмечаются зоны атрофии в лобных отделах мозга.

В современном обществе установки и мысли о том, что такое боль, оказывают определенное ятрогенное воздействие на ее распространенность. Боль рассматривается как досадная неувязка, которая мешает человеку заниматься своими делами. А ведь иногда боль может сигнализировать о том, что необходимы изменения в образе мысли, жизни. Зачастую люди самостоятельно выбирают в аптеке лекарства против боли, но такая монофармакотерапия помогает только 1 из 3, что объясняется тем, что боль сопровождается другими нарушениями, подпитывающими ее. Восприятие боли зависит от сочетания центральных и периферических сигналов, поступающих и перерабатывающихся в головном мозге, дополняемого существующими представлениями, оно является строго индивидуальным для каждого пациента. На восприятие боли может оказывать влияние большое количество факторов, поэтому один и тот же болевой раздражитель будет вызывать разные по насыщенности, окрашенности и силе болевые ощущения у разных людей. Очень мощным рычагом воздействия на восприятие боли являются положительные эмоции, которые нельзя заменить никакими капсулами и таблетками. Если пациенту с помощью врача удастся организовать свою жизнь таким образом, чтобы при помощи разных механизмов включать off-нейроны, способствующие снижению восприятия уровня боли в сознании, то боль будет не такой угрожающей и страшной. Другим барьером к эффективному лечению боли является междисциплинарная разобщенность специалистов. Для решения этой проблемы создана концепция междисциплинарного подхода в борьбе с болью, основными тезисами которой являются: скоординированное взаимодействие разных специалистов

(неврологов, психологов, физиотерапевтов, специалистов по лечебной физкультуре), разработка совместного плана, в котором нет главных и второстепенных элементов. Хорошая психотерапия, правильно подобранное лекарственное обезболивание, социальная поддержка способны дать удовлетворительный результат. Командная ответственность является гарантом эффективной терапии. Ключевое различие между мультидисциплинарным и междисциплинарным подходом заключается в том, что в первом случае пациент по очереди может обходить всех специалистов (в реабилитации после инсульта это число может доходить до 60), и если эти специалисты разобщены, не проводят совместной коррекции проводимого лечения, то такая сложная и дорогостоящая работа не приведет к должному результату. При междисциплинарном подходе пациент становится полноправным членом команды наравне с лечащими врачами. Очень важно объяснение пациенту причин и механизмов развития боли, для того чтобы он тоже мог принимать участие в решениях.

Первой ступенью в этой работе является эмпатическое слушание, необходимо дать возможность пациенту высказаться, чтобы понять, каким образом боль воздействует на его жизнь. Когда два человека беседуют, то на 5-й минуте их мозг начинает синхронизировать. Если не перебивать пациента, то за 4 мин он сможет выговориться, и на 5-й минуте врач сможет добавить что-то свое. Выявив факторы, которые дезадаптируют пациента, можно выстроить определенный сценарий терапии, способный дать пациенту выздоровление. И ключевым в этой работе является изменение представлений пациента о том, что нужно делать. Важно, заблокировав боль, остановить нейрогенез неприятных ощущений. С этой целью надо обрисовать пациенту возможный сценарий развития событий, подчеркнув, что он сам себе режиссер. Именно от пациента в большей степени зависит, по какой траектории пойдет развитие его болезни: по пути выздоровления или хронизации. Необходимо дать понять, что является важным в лечении – необходима тренировка связи между мозгом и телом, включение физической активности, изменение стиля питания, поведения, мышления, интеграция радостных положительных моментов в свою жизнь – это все вместе поможет выиграть сражение с болью. Роль врача не просто быть диспетчером по лекарствам, очень важно воодушевить пациента. Став активным участником процесса выздоровления, пациент может повлиять на него. На примере мигрени можно демонстрировать существующие возможности: так, изменение образа жизни способно в 2 раза снизить количество приступов. Если же приступа избежать невозможно, то на этот случай следует носить лекарство с собой. При выборе препарата целесообразно полагаться на предпочтения самого пациента: будет ли он экспериментировать с какими-то лекарственными средствами или сразу возьмет на вооружение наиболее эффективный препарат. По стандарту лечения мигрени, утвержденному в России, препаратом, который должен быть у пациента с мигренью при себе, стал лорноксикам, обладающий, помимо ЦОГ-ингибирующего эффекта, центральным механизмом, усиливающим противоболевое восприятие. К достоинствам препарата стоит отнести и время наступления обезболивающего эффекта, благодаря особой формуле оно сравнимо с внутримышечной инъекцией.

В заключение Ал.Б.Данилов сказал, что применение междисциплинарного подхода, при котором врачи разных специальностей – невролог, психолог, специалист по реабилитации – вместе с пациентом тщательно выявляют причины и особенности личности пациента и создают совместный приемлемый для него план, приводит не только к уменьшению боли, но и позволяет существенно экономить финансовые ресурсы.

Эпидемиологические показатели цереброваскулярной болезни в Тюменской области за 2007–2016 гг.

Д.И.Лебедева^{✉1,2}, Н.С.Брынза¹, А.Г.Немков³, А.М.Нямцу⁴, О.В.Андреева⁵, А.С.Орлова⁶, Е.С.Акарачкова⁷

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;

²ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». 625048, Россия, Тюмень, ул. Щорса, д. 11/2;

³Департамент здравоохранения Тюменской области. 625048, Россия, Тюмень, ул. Малыгина, д. 48;

⁴ГАУ ТО «Медицинский информационно-аналитический центр». 625023, Россия, Тюмень, ул. Республики, д. 169а, к. 1;

⁵Департамент здравоохранения Администрации г. Тюмени. 625000, Россия, Тюмень, ул. Герцена, д. 76;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁷АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств «Стресс под контролем». 115573, Россия, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40

✉jinna-1965@rambler.ru

Цель – изучить эпидемиологические характеристики цереброваскулярной болезни (ЦВБ) городского и сельского населения Тюменской области. **Материалы и методы.** На основании данных статистических материалов Департамента здравоохранения Тюменской области за 2007–2016 гг. была проведена эпидемиологическая оценка показателей ЦВБ населения Тюменской области. Районы Тюменской области были разделены на 3 группы в зависимости от характера расселения: 1-я группа – сельское население, 2-я – городское и 3-я – смешанное. Проведена оценка динамики численности населения Тюменской области в каждой из оцениваемых групп, рождаемости и смертности, а также таких эпидемиологических показателей ЦВБ, как первичная заболеваемость, болезненность и смертность в абсолютных единицах измерения и в относительных, в расчете на единицу численности населения.

Результаты. Выявлено, что за оцениваемый 10-летний период численность городского и смешанного населения увеличилась, тогда как сельское – снизилась. Смертность была значительно ниже у городского населения, у сельского населения – превышала рождаемость в 2007–2009 и 2015–2016 гг. Наблюдалось увеличение первичной заболеваемости ЦВБ на фоне снижения болезненности и смертности как у городского, так и у сельского населения.

Заключение. Полученные данные продемонстрировали важность проведения оценки эпидемиологических характеристик ЦВБ на территории Тюменской области для разработки мер, направленных на улучшение эффективности профилактики и лечения.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, заболеваемость, болезненность, смертность, Тюменская область.

Для цитирования: Лебедева Д.И., Брынза Н.С., Немков А.Г. и др. Эпидемиологические показатели цереброваскулярной болезни в Тюменской области за 2007–2016 гг. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 75–78.

ORIGINAL ARTICLE

Epidemiologic characteristics of cerebrovascular disease in Tyumen district in 2007–2016

D.I. Lebedeva^{✉1,2}, N.S. Brynza¹, A.G. Nemkov³, A.M. Njamcu⁴, O.V. Andreeva⁵, A.S. Orlova⁶, E.S. Akarachkova⁷

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Odesskaia, d. 54;

²Regional Medical and Rehabilitation Center. 625048, Russian Federation, Tyumen, ul. Shchorsa, d. 11/2;

³Department of Health of the Tyumen Region. 625048, Russian Federation, Tyumen, ul. Malygina, d. 48;

⁴Medical Research and Information center. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Respubliki, 169a, k. 1;

⁵Department of Health Administration of the city of Tyumen. 625000, Russian Federation, Tyumen, ul. Gertsena, d. 76;

⁶I.M. Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

⁷International Society of Stress “Stress under control”. 115573, Russian Federation, Moscow, ul. Musy Dzhalilja, d. 40

✉jinna-1965@rambler.ru

Abstract

Aim – to evaluate the epidemiology of cerebrovascular disease (CVD) in urban and rural population of Tyumen district.

Patients and methods. An evaluation of CVD epidemiology in Tyumen district was performed based on the statistical data of Department of Health of Tyumen district in 2007–2016. Regions of Tyumen district were divided into 3 groups according to population characteristics: group 1 – rural population, group 2 – urban population and group 3 – mixed population. An evaluation of population dynamics in Tyumen district was performed in each group, including birthrate and mortality; epidemiologic characteristics of CVD with incidence, morbidity and mortality in absolute and proportionate numbers per population unit.

Results. During the evaluated 10-year period an increase of urban and mixed population was observed, along with a decrease of rural population. Mortality was significantly lower in urban population, whereas in rural population mortality exceeded birth rate in 2007–2009 and 2015–2016. An increase of CVD incidence, coupled with decrease of morbidity and mortality both in urban and rural population was observed.

Conclusion. Our findings demonstrate the importance of evaluation of epidemiologic characteristics of CVD in Tyumen district to develop measures aimed at the prevention and treatment efficacy improvement.

Key words: cerebrovascular disease, morbidity, disease burden, mortality, Tyumen district.

For citation: Lebedeva D.I., Brynza N.S., Nemkov A.G. et al. Epidemiologic characteristics of cerebrovascular disease in Tyumen district in 2007–2016. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 75–78.

Введение

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, а также связана со значительным бременем инвалидизации [1, 2]. ЦВБ представляет собой одну нозологическую

форму, к которой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра относят субарахноидальные кровоизлияния, внутримозговые и другие внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт, другие

Таблица 2. Рождаемость и смертность населения Тюменской области на 1 тыс. населения

Год	Городское население		Сельское население		Смешанное население	
	рождаемость	смертность	рождаемость	смертность	рождаемость	смертность
2007	13,4	13,27	14,2	15,9	14,1	16,0
2008	13,9	12,9	15,6	16,2	16,4	15,95
2009	14,67	12,17	16,0	16,2	15,9	15,7
2010	14,83	12,5	16,2	16,1	16,5	16,2
2011	14,90	11,87	16,5	15,5	16,35	15,6
2012	15,93	11,63	17,0	15,5	16,85	15,95
2013	15,17	10,77	16,9	15,9	16,85	14,75
2014	16,07	11,37	16,5	15,5	16,8	15,55
2015	16,6	11,3	15,5	15,6	15,55	13,9
2016	15,57	11,87	15,0	15,5	13,65	14,3

Таблица 3. Первичная заболеваемость ЦВБ населения Тюменской области на 1 тыс. населения

Год	Городское население	Сельское население	Смешанное население
2007	4,60	2,955	4,35
2008	6,33	5,12	5,60
2009	5,42	5,33	4,98
2010	5,01	4,71	5,07
2011	4,92	5,12	6,23
2012	5,40	5,25	5,56
2013	5,75	5,21	5,32
2014	5,69	5,29	5,64
2015	6,07	4,92	6,39
2016	6,55	5,19	6,10

Таблица 4. Болезненность от ЦВБ населения Тюменской области на 1 тыс. населения

Год	Городское население	Сельское население	Смешанное население
2007	72,53	22,49	32,20
2008	51,00	18,76	18,90
2009	48,90	22,27	26,78
2010	44,53	20,88	26,50
2011	40,10	18,30	27,00
2012	39,21	18,55	27,55
2013	40,19	18,50	27,12
2014	40,54	18,78	27,20
2015	40,97	19,60	27,13
2016	41,90	19,25	27,16

увеличилась у жителей сельских районов, с 2008 г. наблюдалась тенденция к ее стабилизации, тогда как в городских и смешанных районах она увеличивалась с 2011 г., что частично может быть связано с улучшением диагностики (табл. 3).

Несмотря на увеличение первичной заболеваемости, болезненность от ЦВБ существенно снизилась в каждой из трех оцениваемых групп населения: в 1,73 раза у городского населения, 1,17 – у сельского и 1,18 – у смешанного. Наибольшее снижение болезненности было в 2008 г., тогда как с 2011 г. она находится на стабильном уровне (табл. 4).

Смертность от ЦВБ существенно снизилась в период 2007–2016 гг. как среди городского, так и среди сельского населения в 1,94 и 1,30 раза соответственно. Выраженное снижение смертности наблюдалось в 2015 г. у городского

Таблица 5. Смертность от ЦВБ населения Тюменской области на 100 тыс. населения

Год	Городское население	Сельское население
2007	245,7	193,5
2008	247,3	202,9
2009	226,1	171,2
2010	220,8	171,1
2011	211,9	149
2012	210,4	151
2013	185,2	169,5
2014	182,6	160
2015	128,9	152,6
2016	126,4	149,2

населения – на 29,4%, у сельского населения – на 4,6% (табл. 5).

Улучшение данных показателей городского населения Тюменской области можно объяснить совершенствованием системы оказания медицинской помощи данной категории больных. Тюменская область вступила в программу реорганизации оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проводимой согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 6 июля 2009 г. №389 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Заключение

В настоящее время ожидается значительное увеличение бремени ЦВБ в связи с общим старением популяции и изменением образа жизни [8, 9]. Высокая заболеваемость ЦВБ как у городского, так и у сельского населения может быть связана с такими факторами, как более высокая распространенность ожирения, сахарного диабета и гипертонии, а также алкогольной зависимости [10]. Другим фактором, объясняющим более высокую распространенность ЦВБ у городского населения, может быть широкая доступность диагностических тестов, позволяющих выявлять больше случаев ЦВБ. Более низкая распространенность ЦВБ у сельского населения может быть, в свою очередь, связана с недостаточной регистрацией медицинских записей, а также эпидемиологических и демографических показателей. Кроме того, ограничения ресурсов, выделяемых на здравоохранение, а также транспортные затруднения в сельских областях могут приводить к получению более низких показателей распространенности ЦВБ [11].

Знание показателей распространенности ЦВБ необходимо для планирования работы региональных медицинских, а также государственных и региональных социальных служб. Обнаружение увеличения заболеваемости ЦВБ в отдельных регионах может способствовать разработке целенаправленных программ контроля риска, реабилитационных центров, а также более сбалансированного распределения специалистов в сфере неврологии для повышения рентабельности лечения.

Полученные данные продемонстрировали важность проведения оценки осуществляемых мероприятий по первичной и вторичной профилактике ЦВБ на территории Тюменской области для разработки мер, направленных на улучшение их эффективности.

Литература/References

1. Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции. *Здравоохранение Таджикистана*. 2015; 1 (324): 14–20. / Kravchenko M.A., Varakin Yu.Ia., Gnedovskaia E.V., Andreeva O.S. Faktory riska, tserebrovaskuliarnaia i kardial'naia patologii, vyivliaemye pri skrininge otkrytoi populatsii. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2015; 1 (324): 14–20. [in Russian]
2. Орлова А.С., Лисиченко Д.А., Чер И.С. и др. Осведомленность населения о факторах риска и основных симптомах инсульта (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2015; 18 (6): 91–6. / Orlova A.S., Lisichenko D.A., Cher I.S. i dr. Osvedomlennost' naseleniia o faktorakh riska i osnovnykh simptomakh insul'ta (obzor literatury). *Profilakticheskaia meditsina*. 2015; 18 (6): 91–6. [in Russian]
3. Котов С.В., Исакова Е.В., Белова Ю.А. и др. Заболеваемость цереброваскулярными болезнями и летальность у пожилых в Московской области в 2015 г. *Клин. геронтология*. 2016; 22 (9–10): 40–1. / Kotov S.V., Isakova E.V., Belova Yu.A. i dr. Zabolevaemost' tserebrovaskuliarnymi bolezniami i letal'nost' u pozhiykh v Moskovskoi oblasti v 2015 g. *Klin. gerontologiya*. 2016; 22 (9–10): 40–1. [in Russian]
4. Хаткова С.Е., Акулов М.А., Орлова О.Р., Орлова А.С. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта. *Нервные болезни*. 2016; 3: 27–33. / Khatkova S.E., Akulov M.A., Orlova O.R., Orlova A.S. Sovremennye podkhody k reabilitatsii bol'nykh posle insul'ta. *Nervnye bolezni*. 2016; 3: 27–33. [in Russian]
5. Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Динамика показателя смертности от инсульта в России. По итогам проведения территориально-популяционного регистра, 2009–2013 годы. В кн.: *Профилактика 2015. Научно-практическая конференция с международным участием*. М., 2015; с. 8а. / Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A. Dinamika pokazatelya smertnosti ot insul'ta v Rossii. Po itogam provedeniia territorial'no-populatsionnogo registra, 2009–2013 gody. V kn.: *Profilaktika 2015. Nauchno-prakticheskaya konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem*. М., 2015; с. 8а. [in Russian]
6. Румянцев С.А., Силина Е.В., Орлова А.С., Белевич С.Б. Оценка реабилитационного потенциала у коморбидных больных с инсультом. *Вестн. восстановительной медицины*. 2014; 3: 91. / Rumiantseva S.A., Silina E.V., Orlova A.S., Bolevich S.B. Otsenka reabilitatsionnogo potentsiala u komorbidnykh bol'nykh s insul'tom. *Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny*. 2014; 3: 91. [in Russian]
7. Блинова Т.В., Былина С.Г. Сценарный прогноз численности сельского населения России на среднесрочную перспективу. *Экономика региона*. 2014; 4 (40): 298–308. / Blinova T.V., Bylina S.G. Stsenarnyi prognoz chislennosti sel'skogo naseleniia Rossii na srednesrochnuiu perspektivu. *Ekonomika regiona*. 2014; 4 (40): 298–308. [in Russian]
8. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. *Clin Investig Arterioscler* 2013; 25 (5): 211–7.
9. Lam S, Chu JY. Epidemiology of Cerebrovascular Disease among Chinese Canadians with Diabetes. *Can J Diabetes* 2017. PII: S1499-2671(16)30641-4. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.02.001 [Epub ahead of print]
10. Global Burden of Disease Stroke Expert Group, Bennett DA. Methodology of the global and regional burden of stroke study. *Neuroepidemiology* 2012; 38 (1): 30–40.
11. Oncel C, Tokgözü F, Bozkurt AI, Erdoğan C. Prevalence of cerebrovascular disease: a door-to-door survey in West Anatolia. *Neurol Sci* 2014; 35 (3): 373–7. DOI: 10.1007/s10072-013-1521-7

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева Джинна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. амбулаторно-поликлинической и профилактической медицины института НПР ФГБОУ УВО ТГМУ, глав. врач ГАУЗ ТО ОЛРЦ. E-mail: jinna-1965@rambler.ru

Брынза Наталья Семеновна – д-р мед. наук, зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: Brynsans@yandex.ru

Немков Алексей Геннадьевич – канд. мед. наук, нач. управления Департамента здравоохранения Тюменской области. E-mail: agn.med@mail.ru

Нямцу Александр Михайлович – зам. дир. МИАЦ. E-mail: nymtsu_am@miac-tmn.ru

Андреева Ольга Владимировна – канд. мед. наук, нач. отд. развития и организации медицинской помощи населению Департамента здравоохранения Администрации г. Тюмени. E-mail: andreeva@med.tyumen.ru

Орлова Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: orlovas@yandex.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, президент АНО «Международное общество "Стресс под контролем"». E-mail: nevrurus@mail.ru

Этические дилеммы современной нейрохирургии

Б.Л.Лихтерман^{✉1}, Л.Б.Лихтерман², В.В.Могила³, М.А.Спиру²

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

²ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 125047, Россия, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16;

³Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

✉Likhтерman@nsi.ru

Цель работы – раскрыть особенности нейроэтики и новые противоречия, возникшие в современной нейрохирургии в тесной связи с ее технологизацией.

Материал и методы. Проанализированы литература по нейроэтике, 20-летний опыт авторов и отдельные выборки наблюдений нейрохирургических пациентов с острыми травматическими повреждениями (в частности, 170 пострадавших с внутримозговыми гематомами и очаговыми ушибами мозга) и хроническими субдуральными гематомами (400 больных) для выявления этических проблем и путей их решения.

Результаты. Систематизированы факторы гуманизации и дегуманизации нейрохирургии. Обнаружены новые противоречия, возникшие вследствие широкого применения в нейрохирургии методов нейровизуализации: фетишизация визуальных данных и игнорирование клиники и личности пациента; обилие изолированных технологий и недостаток обобщающих концепций; профессиональный долг врача и коммерческие соблазны; святость жизни и качество жизни и ряд других. Показано, как появляются дилеммы, которые чреваты угрозами атрофии клинического мышления, гипоскилии, дистанцизации врача от пациента.

Заключение. Разрешение противоречий в современной нейрохирургии должно исходить из интересов как больного, так и общества. Это требует сочетания высокого профессионализма нейрохирурга с приоритетом этических и гуманитарных ценностей на всех этапах его обучения и деятельности.

Ключевые слова: нейроэтика, этические дилеммы, нейрохирургия, факторы гуманизации, нейровизуализация, противоречия нейрохирургии.
Для цитирования: Лихтерман Б.Л., Лихтерман Л.Б., Могила В.В., Спиру М.А. Этические дилеммы современной нейрохирургии. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 79–84.

REVIEW

Ethical dilemmas of modern neurosurgery

B.L.Likhтерman^{✉1}, L.B.Likhтерman², V.V.Mogila³, M.A.Spiru²

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;

²N.N.Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125047, Russian Federation, Moscow, 4-ia Tverskaya-Yamskaya ul., d. 16;

³S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295006, Russian Federation, Simferopol, b-r Lenina, d. 5/7

✉Likhтерman@nsi.ru

Abstract

The purpose of the work is to reveal the features of neuroethics and new contradictions that have arisen in modern neurosurgery in close connection with its technology.

Material and methods. The literature on neuroethics, the 20-year experience of the authors and individual samples of neurosurgical patients with acute traumatic injuries (in particular, 170 patients with intracerebral hematomas and focal brain injuries) and chronic subdural hematomas (400 patients) were analyzed to identify ethical problems and their pathways solutions.

Results. Systematized factors of humanization and dehumanization of neurosurgery. New contradictions have arisen due to the widespread use in neurosurgery of methods of neuroimaging: fetishization of visual data and ignoring the patient's clinic and personality; The abundance of sophisticated technologies and the lack of generalized concepts; The professional duty of the doctor and commercial temptations; The sanctity of life and the quality of life, and a number of others. It shows how dilemmas arise that are fraught with threats of atrophy of clinical thinking, hypokylia, and distancing the doctor from the patient.

Conclusion. Resolution of contradictions in modern neurosurgery must be based on the interests of both the patient and society. This requires a combination of a highly professional neurosurgeon with a priority of ethical and humanitarian values at all stages of his training and activities.

Key words: neuroethics, ethical dilemmas, neurosurgery, humanization factors, neuroimaging, contradictions of neurosurgery.

For citation: Likhтерman B.L., Likhтерman L.B., Mogila V.V., Spiru M.A. Ethical dilemmas of modern neurosurgery. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 79–84.

Понятие «нейроэтика» появилось в последние десятилетия в связи с необходимостью изучать этические, юридические и социальные последствия прогресса нейронаук [1]. Нейрохирургия, рассматриваемая как клиническая нейронаука, все чаще сталкивается с этическими дилеммами, в том числе обусловленными все более широким внедрением в нее высоких технологий [2, 3]. Однако нейроэтика не просто раздел медицинской этики, а новая наука, предметом которой становятся и такие фундаментальные вопросы, как человечность, свобода воли и самопознание. Выделяют два раздела нейроэтики: этика нейронауки и нейронаука этики [1, 4]. В первом случае речь идет о применении этических принципов к исследованиям и технологиям в области нейронаук. Во втором – о том, как изучение разума помогает понять природу морали.

Одной из задач нейроэтики являются разработка и применение этических стандартов в нейронауках, в том числе в нейрохирургии. Следует отметить, что ряд клиницистов

и философов не видят необходимости выделять этику отдельных специальностей, поскольку в биоэтике утвердилась концепция четырех принципов («Джорджтаунская мантра»): автономия больного, благодеяние, непричинение вреда и справедливость [5, 6].

Автономия больного занимает в этом перечне первое место и означает его право делать выбор, принимать решение и отвечать за свои поступки, а врач должен получать от больного так называемое информированное согласие на тот или иной способ лечения (или отказ от предлагаемого лечения) [7].

Этические проблемы в нейрохирургии за последние десятилетия стали беспокоить самих нейрохирургов в связи с появлением доказательной медицины и проведением клинических исследований. Сейчас ни один научный журнал не примет к публикации статью, если клинические исследования проводились без разрешения этического комитета [8].

Однако помимо клинических исследований в повседневной практике нейрохирурга существует множество этических проблем, не всегда имеющих однозначное решение.

Нейрохирургии и медицинской этике была посвящена встреча Academia Eurasiana Neurochirurgica. Как отмечал ее организатор Н. August van Alpen, медицинская и особенно нейрохирургическая практика постоянно усложняется: «растущие технические возможности все больше затрагивают моральные границы и могут вызвать большие этические проблемы» [9]. Всемирная федерация нейрохирургических обществ опубликовала Положение об этике в нейрохирургии [10]. В 2014 г. вышла в свет монография, посвященная нейрохирургической этике на практике [4].

Вместе с тем в отечественной литературе мы не встретили серьезных исследований нейроэтики с учетом факторов гуманизации и противоречий нейрохирургии.

Предполагается, что деятельность современного нейрохирурга, как и врача любой специальности, должна основываться на трех главных слагаемых – гуманизме, клиницизме и техницизме, которые взаимосвязаны [11]. Их сочетание обуславливает высокий профессионализм специалиста. Однако в настоящее время при обучении и в практической деятельности нейрохирурга обычно доминируют клинические и технические аспекты, а этическим проблемам уделяется недостаточно внимания [12].

Цель настоящей статьи – выделить факторы гуманизации и дегуманизации современной нейрохирургии и проанализировать выявленные ее противоречия с этических позиций.

Факторы гуманизации нейрохирургии

Современная нейрохирургия обогатилась гуманизирующими ее факторами. Среди них мы выделяем:

1) приближение нейрохирургической диагностики к критериям идеального метода – безболезненное, бескровное, безопасное, немедленное и прямое видение головного и спинного мозга (диагноз через страдания практически ушел в историю);

2) распространение щадящих операций (вместо травматичной трепанации черепа и макронеурхирургии – минимально инвазивные микронеурхирургические, эндоскопические эндоваскулярные, стереотаксические вмешательства и др.);

3) прицельность и деликатность самого воздействия на ткани и сосуды мозга (операционные микроскопы и микронеурхирургическая техника, системы наведения, интраоперационный мониторинг, электрофизиологическое картирование, волоконная оптика, флуоресценция, лазер, ультразвуковой отсос, «оживленные электроды» и др.);

4) переход от деструктивных воздействий к стимуляционным и модулирующим (прежде всего в сфере отоксической и функциональной нейрохирургии);

5) хирургическое лечение поражений ранее недоступных областей мозга (опухоли, аневризмы, артериовенозная мальформация, гематомы ствола мозга, III желудочка, эпифиза, зрительного бугра и др.);

6) замена паллиативных операций радикальными (опухоли основания черепа, краниоорбитофациальные, цереброспинальной оси, глубинные артериовенозные мальформации, гигантские аневризмы и др.);

7) расширение сферы нехирургического лечения очаговых поражений центральной нервной системы (гамма-нож и кибер-нож при первичных и вторичных опухолях, артериовенозных мальформациях; лучевая терапия – при герминомах шишковидной железы; таргетная химиотерапия – при лимфомах; парлодел – при пролактиномах гипофиза; моноклональная иммунотерапия – при метастазах меланомы; консервативное лечение – при очагах размождения и внутримозговых гематомах и др.);

8) развитие реконструктивной и косметической нейрохирургии (врожденные пороки развития черепа и позво-

ночника, головного и спинного мозга, приобретенные дефекты костей черепа и позвоночника и др.);

9) адекватное обезболивание и возможность эффективного управления жизненно важными функциями;

10) новые знания по структуре и функциям нервной системы, патогенезу и саногенезу ее заболеваний, открывшие принципиально новые пути и возможности предупреждения и лечения разнообразных заболеваний и травм центральной нервной системы;

11) новые технические приспособления и достойные социальные условия для полноценной жизни инвалидов в семье и обществе, которые обеспечивают и расширяют понятие «качество жизни» как выживаемость без недееспособности;

12) открытие реабилитационных центров и хосписов.

Факторы дегуманизации нейрохирургии

Наряду с этим возникают проблемы дегуманизации нейрохирургии, в чем-то порожденные, как это ни парадоксально, ее гуманизацией:

1) отдаление (дистанцирование) врача от больного с сокращением времени взаимодействия личности врача с личностью пациента;

2) возможность нежелательных изменений психики личности пациента в результате нейрохирургического вмешательства и непредсказуемые последствия этого;

3) возможное содействие генетической катастрофе;

4) увеличение ятрогенной нейрохирургической патологии;

5) высокая и постоянно увеличивающаяся стоимость нейрохирургического обследования и лечения. Экономические факторы сдерживают всеобщую гуманизацию нейрохирургии;

6) нарушения этического кодекса врача.

Нейрохирургия достигла такого уровня развития, когда для нее стало особенно важным обсуждение проблем гуманизма с учетом специфики этой специальности. В своей деятельности нейрохирург, в отличие от врачей других медицинских специальностей, непосредственно соприкасается с материальным субстратом личности – мозгом – и вынужден (с благими намерениями в лечебных целях) в него вторгаться. Но вторжение в мозг всегда является и вторжением в личность с возможностями не только ее излечения, но также тех или иных изменений личностных особенностей индивидуума. Когда это допустимо с позиций гуманизма, а когда – нет?

Больной человек не сводим к своей болезни, как бы она ни была значима или даже фатальна для него. Гуманистическая психология предполагает уникальность каждого человека, его жизненных целей и помыслов. В каждом человеке есть не только биологическое начало, но и духовное. Человек одновременно является тем, кто он есть, и тем, кем он стремится быть. Человек – активное творческое существо, свободное в выборе своего отношения к внешним обстоятельствам, ответственное за свою жизнь, как и за принимаемые им решения.

Медицинская наука десятилетиями занималась главным образом изучением и объективизированием признаков и субстратов болезни и достигла в этом колоссальных успехов, вплоть до прижизненной неинвазивной визуализации патологии. Но психика человека при этом оставалась в стороне, отодвигалась на второй план. Произошло как бы расчленение человека на носителя болезни, которому и уделялось преимущественное внимание, и личность, которая мало интересовала науку. Восприятие больного прежде всего как личности перестало доминировать. Так, например, нейрохирург видит опухоль мозга, и ему ясно, что надо делать для ее удаления, но он может даже не задуматься о личности ее носителя, его восприятии болезни, целях и смысле жизни и т.д. Успехи современной науки и

техники влияют не только на личность больного, но и на личность врача.

Особенно трагично, что при увеличении возможностей нейрохирургии, как и медицины в целом, происходит обесценивание самой жизни человека. Это явление способно вызвать отчаяние и породить духовный кризис. Мы стоим перед проблемой глубокого преобразования в смысле смены этических ценностей, установления новых связей между понятиями гуманизма и нравственности. Острота ситуации подчеркивается мировым развитием трансплантологии с получением разных органов и тканей прежде всего от нейрохирургических больных.

Противоречия современной нейрохирургии

Современная нейрохирургия стала гораздо гуманнее к пациентам. Вместе с тем одновременно в ней появились новые противоречия, которые ждут своего изучения для их устранения. Представим ряд из них.

Фетишизация нейровизуализационных данных и игнорирование анамнеза, клиники и личности пациента

Из этого противоречия вытекают угрозы:

- 1) атрофии клинического мышления;
- 2) гипоскилии (утраты навыков обследования больного);
- 3) разобщения врача с пациентом.

Подчеркнем: выполнение оперативных вмешательств только по картиночным данным чрезвычайно опасно, ведь оперируется больной, а не картинка.

В частности, ушибы головного мозга тяжелой степени и внутримозговые гематомы значительных размеров (по данным методов нейровизуализации) представляются требующими хирургического вмешательства. Однако, как показали наши исследования, до определенных пределов консервативное лечение лучше способствует разворачиванию саногенных и компенсаторных механизмов пострадавшего мозга, чем оперативное удаление травматического субстрата. Об этом свидетельствуют данные нейромониторинга и изучение катамнеза 78 пациентов, получивших тяжелые очаговые повреждения мозга и успешно пролеченных консервативно [13].

Приведем примеры.

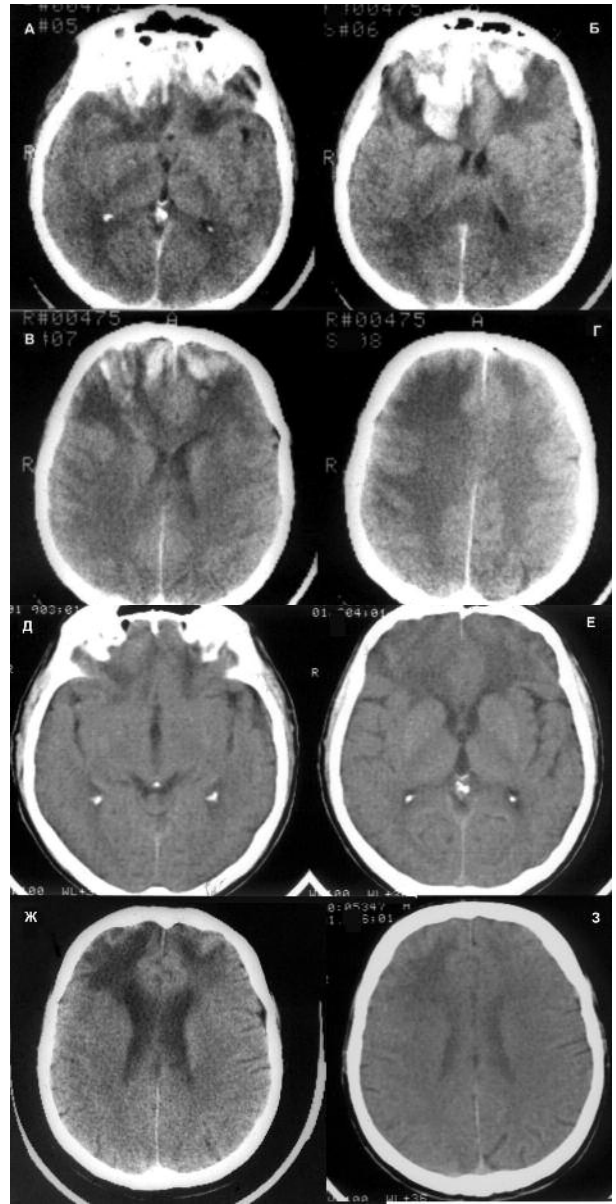
Пострадавший 70 лет с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ): падение на затылок, перелом чешуи затылочной кости, обширные очаги размозжения преимущественно в базальных отделах лобных долей, больше справа, по механизму противоудара (рис. 1). Консервативное лечение. На 31-е сутки: на месте очагов размозжения гиподенсивные зоны; расправление желудочковой системы, визуализация субарахноидальных пространств. Значительное клиническое улучшение. Катамнез: спустя 11 мес после ЧМТ – очаговый спаечно-атрофический процесс в зоне расположения бывших очагов размозжения в лобных долях (см. рис. 1). Клиническое выздоровление.

Аналогична МРТ-динамика у пострадавшего 64 лет с тяжелой ЧМТ и разнополушарными острыми внутримозговой височно-теменной гематомой и крупным фронтальным очагом ушиба мозга (рис. 2). Консервативное лечение. Спустя 74 дня после травмы на снимках в режимах T2 и T1 видны исчезновение перифокального отека и расправление грубо сдавленной желудочковой системы; на месте обширной внутримозговой гематомы сформировалась кистозная полость, а в зоне очага размозжения – рубцово-атрофический процесс (см. рис. 2). Клинически – хорошее восстановление.

Здравый смысл и логика научных знаний

Понятие «здравый смысл» ясно каждому. В клинической работе врач тоже часто руководствуется здравым смыслом, имеющим, разумеется, профессиональное содержание.

Рис. 1. КТ-динамика тяжелой ЧМТ: а – г – при поступлении: обширные очаги размозжения в передне-базальных отделах обеих лобных долей, консервативное лечение; д – з – спустя 11 мес: очаговый спаечно-атрофический процесс в зоне расположения бывших очагов размозжения. Клиническое выздоровление.

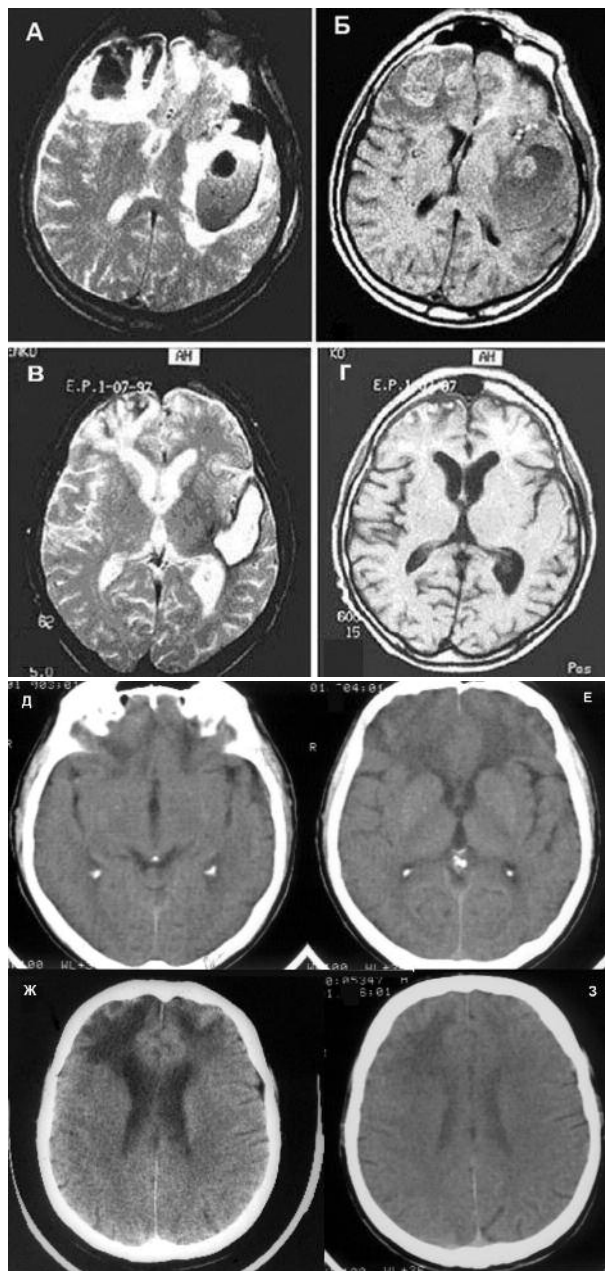


Однако нередко ситуации, когда «здравый смысл» становится опасным. Дело в том, что здравый смысл, говоря обобщенно и научно, есть линейное решение задачи. А врачу часто приходится сталкиваться с задачами, требующими нелинейного решения. Здесь пути достижения цели определяются научными знаниями, способными обеспечить лучший результат, чем следование здравому смыслу. Приведем примеры.

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) является объемным доброкачественным инкапсулированным растущим образованием, которое, если его не устранить, приводит к гибели больного. По здравому смыслу возможно радикальное решение проблемы – одномоментное полное удаление «кровяного мешка» вместе с его содержимым и капсулой через широкую трепанацию. Так поступали на протяжении многих десятилетий, да и сегодня – нередко.

Однако длительно сдавленный хронической гематомой мозг, особенно у пожилых и стариков, не может быстро расправиться. И это создает реальную угрозу тяжелого коллапса и различных осложнений – от напряженной

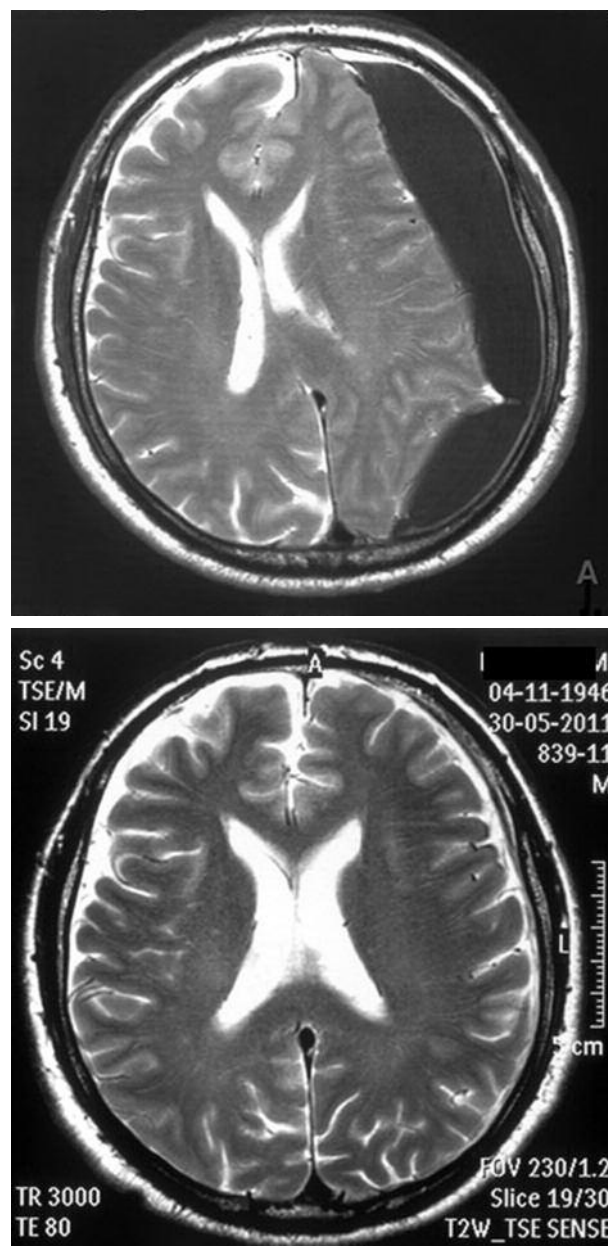
Рис. 2. МРТ-динамика тяжелой проникающей ЧМТ: а (T2), б (T1) – при поступлении: внутримозговая гематома в височной доле слева и крупный очаг разможджения в лобной доле справа, консервативное лечение; в (T2), г (T1) – спустя 74 сут: в височной доле слева на месте гематомы сформировалась кистозная полость, которая изоинтенсивна в режиме T1, в зоне бывшего очага разможджения в лобной доле справа – рубцово-атрофические изменения. Клинически – хорошее восстановление.



пневмоцефалии до повторных кровоизлияний. Летальность при радикальном методе лечения ХСГ достигает 12–18% [14].

Между тем проведенные исследования в Институте нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко доказали, что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение ХСГ, является гиперфибринолиз ее содержимого. Он обусловлен накоплением в полости гематомы продуктов деградации фибрина, превышающих в 6–60 раз аналогичные показатели в периферической крови у этих же больных [15]. В среде с гиперфибринолизом различные, часто незначительные, внешние и внутренние факторы легко провоцируют макро- и/или микрокровоизлияния из неполноценных сосудов капсулы хронической гематомы.

Рис.3. МРТ-динамика при минимально инвазивной хирургии ХСГ у 67-летнего больного (объяснение в тексте).



Если этот механизм играет решающую роль в патогенезе колебаний объема осумкованной оболочечной гематомы, то следует изменить состояниую среду, т.е. удалить продукты деградации фибрина, чтобы запустить процессы саногенеза.

Вместо большого хирургического вмешательства достаточно фрезевого отверстия. Через него пунктируется капсула гематомы и физиологическим раствором вымывается ее содержимое. Далее на короткий срок (1–2 сут) устанавливается система закрытого наружного дренирования.

Значительное улучшение состояния больного и сглаживание очаговой неврологической симптоматики обычно наступают уже на следующий день после дренирования, одновременно обеспечивающего управляемую внутреннюю декомпрессию (свыше 500 наблюдений). А в течение 1,5–3 мес ХСГ, по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16], полностью резорбируется вместе со своей капсулой (рис. 3).

Подчеркнем, что «здоровый смысл» в медицине никто не отменял, но гиппократовский принцип «non posere» нередко оказывается на стороне логики научных знаний.

Риск операции и риск выживания

Такая дилемма всегда присутствует при обосновании показаний к любой операции. Но, может быть, наиболее четко она обозначена при случайном выявлении клинически асимптомной патологии головного и спинного мозга у здорового человека. Факт прижизненной констатации заболеваний или скрытых уродств развития головного мозга требует врачебных решений, одни из которых могут оказаться спасительными, а другие – губительными [17].

Подчеркнем, что диагноз при асимптомной нейрохирургической патологии всегда картиночный, а вот решение о тактике ведения человека, чувствующего себя здоровым, должно быть только клинично-философским.

Профессиональный долг врача и коммерческие соблазны

Врачебная мораль есть кодекс правил и поведения, обеспечивающий добросовестное выполнение медиком своих профессиональных обязанностей. Она, естественно, тесно связана с общественной моралью, обусловленной национальными традициями, укладом жизни, религией, государственным строем, социальной обеспеченностью и защищенностью общества, и с индивидуальной моралью, определяемой врожденными свойствами, условиями, воспитанием и нравственными устоями личности.

Патерналистский, отеческий подход к больному сменился партнерским. Такая демократизация взаимоотношений врача и больного чревата огромными издержками, прежде всего для психики пациента, далеко не всегда готового адекватно принять «всю правду». Все более четко проявляющийся дальнейший переход от партнерских отношений к клиентским, рыночным по принципу «продал медицинскую услугу – купил медицинскую услугу» опасен крахом для этики в нейрохирургии с заменой ее судебными процессами. Вероятно, именно поэтому количество адвокатов по медицинским делам в развитых странах резко возросло.

Часто общественная мораль извращена рыночными отношениями, коррупцией и социальными диспропорциями. Поэтому почти вся ответственность соблюдения высокой этики врача ложится на плечи личности. Устоит ли она перед разлагающим соблазном денег, богатства или не устоит?

В России врач подвергается большому нравственным испытаниям, чем врач на Западе, где он великолепно материально обеспечен и где между ним и пациентом непосредственно не стоят деньги, а страховые компании выплачивают солидные гонорары. Конечно, и в этой ситуации возможны нравственные падения, как, например, выполнение ненужных операций ради наживы.

Аморальность, когда афишируемая бесплатность оказания медицинской помощи служит маскировкой для вымогания денег у больных. В некоторых солидных государственных учреждениях на стенах висят отлитые в металле объявления о бесплатности лечения, а на деле каждого стационарного пациента облагают денежной данью и неоступно требуют ее.

Перешагнув справедливое вознаграждение своей деятельности, пусть не государством, но больным, врач превращается в обычного вымогателя, возникает жажда наживы, разрушающая морально-нравственные устои врача. Увы, подобное встречается в медицинской среде.

Гораздо выше, прежде всего с этической точки зрения, стоит практика страховой медицины в Европе и США, когда функции по-настоящему адекватной, фиксированной оплаты специалиста выполняет государственная или частная страховка. Видимо, это тот путь, по которому следует пойти России и другим странам с неразвитой еще страховой медициной.

В принципе, этика должна быть независима от экономики, но ущербность экономики во многом определяет и ущербность этики.

Большие коммерческие соблазны исходят от фармацевтических и технологических фирм, производящих и распространяющих лекарственные средства и медицинское оборудование. Они, что совершенно естественно, хотят как можно больше расширить рынок сбыта своей продукции в России. Рекламы в медицинских журналах и газетах, по радио и телевидению для этого недостаточно. Гораздо перспективнее и надежнее использовать «агентов влияния» – ученых и практических врачей.

Основным способом завлечь их «в свои сети» является материальная стимуляция. Фирма предлагает видному специалисту выступить на организуемых ею семинарах, симпозиумах, во врачебных аудиториях с лекциями или докладами о преимуществах своих препаратов, инструментов, аппаратуры. За это гарантируются хороший гонорар, финансирование поездок за рубеж, спонсирование издания монографии и т.д. Ничего зазорного в этом сотрудничестве нет, но так «покупается» служение профессионала фирме.

Обязательства перед фирмой порой перевешивают заботу о больном. Меняется психология врача: коммерческие соблазны начинают мешать исполнению профессионального долга. Возникает конфликт интересов и обязательств.

Фирмы щедрны на «откат», если у них покупают дорогостоящие аппаратуру, оборудование, реактивы. И это тоже является опасной приманкой для лоббирующих и реализующих их предложения медиков.

В горе люди согласны на все – лишь бы спасти близкого человека. При этом критика и оценка ситуации резко снижаются. Отчаяние охватывает мать, отца, сына, дочь, когда тяжело заболевает кто-то из родных. Долг врача – понять их состояние и постараться помочь всеми достижениями медицины, помочь искренне, не спекулируя на беде и не вымогая деньги.

Приведем недавний пример. Пожилой человек погибал в Америке от метастазов рака легкого. Двадцать лет назад его успешно прооперировали в России с практическим выздоровлением от рака кишечника. Спустя 10 лет мужчину настиг рак легкого в США. Были курсы лучевой и химиотерапии с длительными ремиссиями. Но в конце концов наступила финальная стадия болезни. Родные в отчаянии искали спасения. И нашли – в приличном офисе в Нью-Йорке один эскулап гарантировал исцеление с помощью особых влияний. На вопрос, что за лекарство – ответил: «Ноу-хау», а на вопрос, сколько это стоит, четко назвал сумму: «Сто тысяч долларов, деньги сразу и без возврата... Я рак вылечу, но могут ворваться осложнения, за них не несу ответственности». Жена и сын, люди образованные, усомнились в эффективности такого лечения. Как им ни было тяжело, они поняли, что это блеф и их разорение бессмысленно.

Пробовать недоказательные методы лечения на безнадежных больных аморально. К сожалению, коммерциализация медицины стала мощным стимулом для всякого рода спекуляций. В наше время коммерческих соблазнов много, а профессиональный долг врача по-прежнему один – честное беззаветное служение больному. Противостоять разлагающему влиянию денег могут только совесть и нравственные устои доктора.

Надежда на спасение жизни и необходимость трансплантации органов – частая дилемма, которая прежде всего ложится на плечи нейротравматолога и реаниматолога. Наряду с объективными показателями смерти мозга здесь не менее важна этическая устойчивость врача.

Обширные технические возможности нейрохирургии и ограниченные финансовые ресурсы – следствием этого противоречия является неполная реализация имеющихся огромных спасительных возможностей современной нейрохирургии, особенно в бедных странах.

Святость жизни и качество жизни – это важнейшая проблема, ибо катастрофа смерти сегодня дополняется неприемлемым ни для самого получившего тяжелейшую ЧМТ, ни для его семьи, ни для общества качеством жизни. Таким, например, как хроническое вегетативное состояние, когда психика отсутствует, а сома при искусственной поддержке способна длительно существовать.

Заключение

Этика в нейрохирургии (как и в любой медицинской дисциплине) существовала изначально. Однако этические принципы долгое время никак не регламентировались и определялись лишь господствовавшей религиозной и общественной моралью, а также уровнем медицины [12, 18]. Развитие цивилизации, внедрение в нейрохирургию высоких технологий и связанных с ними новых диагностических и лечебных возможностей потребовали регламентации этической составляющей врачевания.

За последние десятилетия этика претерпела существенные изменения, прежде всего обусловленные соблюдением прав человека и расширением круга медицинских ситуаций, в которых морально-нравственные факторы играют решающую роль.

Клинический подход к больному как страдающей личности должен противостоять оголению технологическому, не способному учитывать индивидуальные качества носителя болезни. Конечно, в нейрохирургии нередко имеются препятствия для полного следования принципам медицинской этики. Это обусловлено:

- 1) частым дефицитом времени при тяжелом повреждении мозга;
- 2) бессознательным состоянием пострадавшего;
- 3) необходимостью срочной сортировки и транспортировки пациентов при массовых поражениях;
- 4) нередкой ограниченностью диагностических и лечебных ресурсов.

Этическое слагаемое врачевания крайне необходимо для адекватного разрешения противоречий в нейрохирургии с учетом интересов как больного, так и общества.

Главным, что служит препятствием для дегуманизации медицины, является сочетание высокого профессионализма врача с приоритетом этических и гуманитарных ценностей на всех этапах его обучения и деятельности.

Наряду с внедрением новых технологий для гармоничного развития нейрохирургии следует разрешать ее этические проблемы не только с экономических, но и с этических позиций.

Нейрохирург, как и любой врач, всегда должен быть не только *Homo sapiens*, но и *Homo moralis*.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Tatagiba M, Ugarte ON, Acioly MA. Ethics in Neurosurgery. In: Clausen J, Levy N (Eds): Handbook of Neuroethics. Dordrecht: Springer, 2015; p. 931–6.
2. Freeman JM. To treat or not to treat: ethical dilemmas of treating the infant with a myelomeningocele. In: Clinical Neurosurgery. Vol. 20. Baltimore: Williams and Wilkins, 1973; p. 134–46.
3. Лихтерман Л.Б., Лонг Д., Лихтерман Б.Л. Клиническая философия нейрохирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Likhterman L.B., Long D., Likhterman B.L. Klinicheskaia filosofia neurokhirurgii. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
4. Ammar A, Bernstein M (eds). Neurosurgical Ethics in Practice: Value-based Medicine. Berlin Heidelberg: Springer, 2014.
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics, 7th ed. N.Y.-L.: Oxford University Press, 2012.
6. Биоэтика: принципы, правила, проблемы. Под ред. Б.Г.Юдина. М.: Эдиториал УПСС, 1998. / Bioetika: printsipy, pravila, problemy. Pod red. B.G.Iudina. M.: Editorial URSS, 1998. [in Russian]
7. Gavrus D. Informed Consent and the History of Modern Neurosurgery. In: Clausen J, Levy N (Eds): Handbook of Neuroethics. Dordrecht: Springer, 2015; p. 505–18.
8. Loew F. Ethic in Neurosurgery. Acta Neurochir (Wien) 1999; 116: 187–9.
9. Van Alpen HF (Ed.). Introduction in: Neurosurgery and Medical Ethics. Acta Neurochir 1999 (Suppl. 74): 15–6.
10. Umansky F, Black PL, Di Rocco C et al. Statement of ethic in neurosurgery of the World Federation of Neurosurgical Societies. World Neurosur 2011; 76 (3–4): 239–47.
11. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. и др. Клиническое мышление нейрохирурга. Вopr. нейрохирургии. 2014; 6: 68–78. / Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. i dr. Klinicheskoe myshlenie neurokhirurga. Vopr. neurokhirurgii. 2014; 6: 68–78. [in Russian]
12. Лихтерман Л.Б., Лихтерман Б.Л. Этика и факторы гуманизации современной нейрохирургии. История медицины. 2015; 2 (3): 416–25. / Likhterman L.B., Likhterman B.L. Etika i faktory humanizatsii sovremennoi neurokhirurgii. Istoriia meditsiny. 2015; 2 (3): 416–25. [in Russian]
13. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Likhterman L.B. Cherepno-mozgovaya travma: diagnostika i lechenie. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
14. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Хронические субдуральные гематомы. М.: Антидор, 1997. / Potapov A.A., Likhterman L.B., Kravchuk A.D. Khronicheskie subdural'nye gematomy. M.: Antidor, 1997. [in Russian]
15. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы. М., 2006. / Kononov A.N., Potapov A.A., Likhterman L.B. i dr. Khirurgiia posledstviy cherepno-mozgovoi travmy. M., 2006. [in Russian]
16. Potapov A, Kravchuk A, Likhterman L etc. Sequele des trauma cranio-encefalici. Classificazione clinica e chirurgia ricostruttiva e mini-invasiva. Modena (Italia), Athena srl, 2016.
17. Лихтерман Л.Б. Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии. Нейрохирургия. 2012; 1: 9–17. / Likhterman L.B. Vysokie tekhnologii i klinicheskoe myshlenie v neurokhirurgii i nevrologii. Neurokhirurgii. 2012; 1: 9–17. [in Russian]
18. Lichterman B. Medical Ethics and Communism in the Soviet Union. In: Baker R, McCullough L. (Eds). The Cambridge World History of Medical Ethics. N.Y.: Cambridge University Press, 2009; p. 609–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихтерман Болеслав Леонидович – д-р мед. наук, проф., каф. истории медицины, истории Отечества и культурологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н.Н.Бурденко»

Могила Василий Васильевич – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии и нейрохирургии МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ «ВО КФУ им. В.И.Вернадского»

Спиру Михалакис Андроникович – канд. мед. наук, Лимасол, Республика Кипр, докторант, ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко» Минздрава России

Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉ol_kotova@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями, но все же они относятся к наиболее широко прописываемым и применяемым лекарствам во всем мире. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% пожилых людей вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений, как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы. В статье описаны побочные явления при применении НПВП. Предложено альтернативное НПВП лечение пациентов, нуждающихся в обезболивающей терапии, – флупиртин (Нолодатак). Флупиртин относится к принципиально новому классу препаратов для лечения болевых синдромов, является селективным активатором нейрональных калиевых каналов. Флупиртин – неопиоидный анальгетик, у которого есть антиспазмическое действие на поперечно-полосатую мускулатуру. Нолодатак выпускается компанией ОАО «Акрихин» (капсулы 100 мг) и биоэквивалентен оригинальному флупиртину (капсулы 100 мг – «Плива Краков, Фармацевтический завод А.О.», Польша).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, нежелательные явления, флупиртин, Нолодатак.

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 85–90.

REVIEW

Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation

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. Trubetskaya, d. 8, str. 2
✉ol_kotova@mail.ru

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have many serious, potentially life-threatening adverse reactions or adverse events, but still belong to the most widely prescribed and used medications worldwide. In developed countries, these drugs are received by 20–30% of the elderly, among whom about 30% of the elderly are forced to take these drugs, despite the presence of risk factors for the development of adverse events, both from the gastrointestinal tract and the cardiovascular system. The article describes the side effects of NSAIDs. An alternative NSAID treatment for patients in need of analgesic therapy is suggested, flupirtine (Nolodactak). Flupirtine belongs to a fundamentally new class of drugs for the treatment of pain syndromes, it is a selective activator of neuronal potassium channels. Flupirtine is a non-opioid analgesic, which has an antispasmodic effect on the striated muscle. Nolodactak is produced by the company Akrihin (capsules 100 mg) and bioequivalent to the original flupirtine (capsules 100 mg – Pliva Krakow, Pharmaceutical Plant AO, Poland).

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, undesirable phenomena, flupirtine, Nolodactak.

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 85–90.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями (НЯ), но все же они относятся к наиболее широко прописываемым и применяемым лекарствам во всем мире [1]. Этот факт объясняется высокой эффективностью НПВП при болевом синдроме различной этиологии и разной интенсивности, воспалении, лихорадке. Многие НПВП в аптеках отпускаются без рецепта, поэтому они легко доступны для населения. Только в США ежегодно продают около 30 млрд таблеток НПВП [2]. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, из которых около 30% вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска (ФР) развития НЯ, как со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. И в связи со старением человечества и увеличением распространенности заболеваний, требующих применения НПВП (ревматические поражения мягких тканей, воспалительно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата), скорее всего это количество будет только расти.

К нежелательным явлениям применения НПВП относят их влияние на СССР, почки, ЖКТ, центральную нервную систему [4] (см. таблицу).

Во время терапии НПВП пациент может получить НЯ со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы, что давно известно [5]. Повышение артериального давления (АД) во время приема НПВП и риск обострения сердечной недостаточности также были описаны десятилетия назад [6]. В конце XX и в начале XXI столетий были проведены многочисленные крупные рандомизированные клинические испытания, организованные для количественного определения желудочно-кишечного риска тогдашней новой группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так называемых коксибов. Исследование Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) неожиданно обнаружило увеличение частоты инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших рофекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ-2), по сравнению с напроксеном [7].

Циклооксигеназа

Частота и выраженность основных побочных эффектов НПВП напрямую зависят от селективности действия на изоферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8, 9], которые были выделены в 1992 г. [10]. Подавление активности ЦОГ дает противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффекты. Изофермент ЦОГ-1 является физиологическим ферментом, постоянно присутствующим во многих тканях (тромбоцитах, сосудистой эндотелии, слизистой оболочке

Распространенные побочные эффекты НПВП	
ЖКТ	Эрозии и язвы слизистой оболочки желудка, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор
Почки	Снижение скорости клубочковой фильтрации почек, задержка натрия и воды, отеки, гиперкалиемия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
ССС	Тромбоз, повышение АД, застойная сердечная недостаточность, тахикардия
Центральная нервная система	Головная боль, утомляемость, инсомния, головокружение, судороги
Другие	Кровотечение, приступы астмы, синдром Рейно, крапивница, нейтропения

желудка, почечных канальцах) [11], и является тем ферментом, который работает не только в условиях воспаления, но и обеспечивает физиологические процессы в организме – образующиеся с участием ЦОГ-1 простагландины выполняют защитные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулируют кровоток в почках. Синтез ЦОГ-1 сравнительно мало (в 2–4 раза) повышается при воспалении [12]. ЦОГ-2 в здоровом организме содержится в очень малых количествах в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках [13]. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли), свободные радикалы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается также в раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу. Уровень ЦОГ-2 существенно (в 10–80 раз) увеличивается при воспалении, в связи с чем ее считают патологическим ферментом. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании так называемых провоспалительных простагландинов, поэтому ее ингибирование лежит в основе терапевтического действия НПВП [14].

С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов связаны побочные эффекты НПВП, особенно со стороны ЖКТ. Они обусловлены устранением гастропротекторной функции простагландина E_2 , снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением микроциркуляции в ней. Влияние НПВП на ЦОГ-1 приводит к эрозивно-язвенному повреждению слизистой оболочки ЖКТ более чем у 30% пациентов. Кровотечения на фоне НПВП бывают вследствие снижения количества тромбоцитов и их агрегационной способности (так как подавляется синтез тромбоксана) [15].

Классификация НПВП

По механизму действия можно разделить все существующие НПВП на 4 группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 является во многом условным) [16]:

- 1) селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- 2) неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- 3) преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам);
- 4) специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Стремление достичь селективности относительно ЦОГ-2 было продиктовано прежде всего желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВП, но менее опасные в плане нежелательных эффектов, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ.

Сопоставимая терапевтическая эффективность ЦОГ-2 селективных и традиционных НПВП была многократно подтверждена в исследованиях на животных и в клинических исследованиях [17, 18].

Влияние НПВП на ЖКТ

В ретроспективном исследовании случай–контроль среди 1457 больных с желудочно-кишечными кровотечениями и 10 тыс. контрольных пациентов был обнаружен относительный риск (ОР) кровотечения из верхних отделов ЖКТ, равный 4,7 при лечении НПВП [19]. В проспективном когортном исследовании обнаружено, что ОР госпитализации по поводу проблем в верхних отделах ЖКТ составляет 3,94 в группе из 52 293 пациентов, принимающих НПВП [20]. Этот повышенный риск сохранялся на протяжении всего периода лечения и, хотя со временем медленно снижался, оставался выше базового уровня в течение года после прекращения лечения.

Блокада ЦОГ-1 нарушает целостность желудочной оболочки. Открытие ЦОГ-2 дало фармацевтической промышленности теоретический шанс увеличить безопасность обезболивающей терапии путем разработки селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Ожидалось, что коксибы будут оказывать обезболивающее и противовоспалительное лечение с более низкой частотой серьезных побочных эффектов на ЖКТ. Эта гипотеза была подтверждена в нескольких рандомизированных клинических испытаниях. В исследовании VIGOR сравнивали риск развития НЯ со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих рофекоксиб и напроксен. НПВП в данном случае принимали с целью лечения ревматоидного артрита. Риск НЯ со стороны ЖКТ был ниже в случае применения рофекоксиба (ОР 0,5, $p=0,001$) [7].

Частота ulcerогенных побочных эффектов НПВП согласно данным исследования Misoprostol Ulcer Complications Outcome Safety Assessment (MUCOSA) составляет 0,8% для пациентов без ФР, 2% – с 1 ФР, 7,6–8,6% – при 3 ФР и 18% – 4 ФР [21].

Влияние НПВП на ССС

К другим побочным эффектам НПВП относят негативное влияние на ССС. Под влиянием селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы) может развиваться гиперкоагуляция, а в исследованиях с участием этих препаратов было показано увеличение частоты тромботических осложнений (в первую очередь ИМ). Вероятно, причиной является отсутствие у коксибов способности блокировать ЦОГ-1 и как следствие – отсутствие антиагрегантных свойств [22]. Так, в конце сентября 2004 г. с фармацевтического рынка США был отозван препарат из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 Виокс (рофекоксиб) в связи с повышенным риском развития стенокардии, ИМ и инсульта. Решение об изъятии препарата производителем основывалось на данных, полученных в исследовании Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE), которое было завершено досрочно (через 18 мес) из-за повышенного риска кардиоваскулярных осложнений при применении рофекоксиба [23].

Недавно были опубликованы результаты проспективной рандомизированной оценки эффективности комплексной безопасности цефекоксиба, ибупрофена и напроксена [24]. В исследовании сравнивали применение цефекоксиба 100–200 мг 2 раза в день, 600–800 мг ибупрофена 3 раза в день и 375–500 мг напроксена 2 раза в день. Пациенты страдали остеоартритом или ревматоидным артритом, и в то же время у них был повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Было установлено, что цефекоксиб сопоставим с ибупрофеном и напроксеном в отношении смерти от сердечно-сосудистых проблем, нефатального ИМ и нефатального инсульта.

При применении НПВП может наблюдаться повышение АД, что является следствием угнетения ЦОГ в почках, это в свою очередь способствует задержке натрия и воды в организме [25]. A. Johnson и соавт., обобщив результаты 50 исследований, показали, что прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст. Этот эффект был более выражен у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, чем у лиц с исходно нормальным АД [26]. Применение селективных НПВП (коксибов) не решает эту проблему: по данным метаанализа, при их использовании отмечено такое же увеличение систолического и диастолического АД, как и при лечении неселективными НПВП [27].

Повышенный риск тромботических событий, опосредованных неселективными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2, также был показан крупномасштабными эпидемиологическими исследованиями. Результаты 23 контролируемых обсервационных исследований (6 когортных и 17 исследований случай–контроль) были обобщены в метаанализе [28]. В исследования случай–контроль были включены 86 193 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 528 тыс. лиц контроля. В другое (когортное) исследование были включены 75 520 человек, использующих коксибы, и 375 619 человек, использующих неселективные НПВП, которые в свою очередь были сопоставлены с 594 720 пациентами, не принимающими НПВП. Из неселективных НПВП наибольший риск тромбоза был в случае применения диклофенака (ОР 1,40), а самым безопасным был напроксен (ОР 0,97). Для рофекоксиба (ОР 1,35) риск развития тромбоза в значительной степени зависел от применяемых доз.

Влияние НПВП на кровь

При длительном приеме НПВП повышается риск гематологических осложнений, таких как лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения [29]. Особенно опасное осложнение – агранулоцитоз, при его развитии летальность достигает 10–30% [30]. Клиническая картина дебюта агранулоцитоза неспецифична и проявляется общей слабостью, повышением температуры, головной болью и иногда напоминает анафилактический шок. В дальнейшем могут развиваться некроз слизистой оболочки полости рта, поражение перианальной зоны и влагалища. В запущенных случаях костный мозг становится апластичным. После отмены НПВП и соответствующей корригирующей терапии агранулоцитоз претерпевает обратное развитие, восстанавливается нормальная картина крови [31].

Влияние НПВП на дыхательную систему

При применении НПВП может развиваться синдром Видала, или «аспириновая» астма, которая является результатом преимущественного синтеза лейкотриенов и тромбоксана A_2 – мощных бронхоконстрикторов – из арахидоновой кислоты. Реакция проявляется тяжелым приступом удушья, цианозом кожных покровов и может привести к отеку легких. Развитию «аспириновой» астмы способствует наличие полипоза слизистой оболочки носа, хронического ринита, гайморита и других заболеваний ЛОР-органов [32].

Воздействие НПВП на функцию печени

Механизм повреждения гепатоцитов при применении НПВП сложен и связан с активацией хemoоксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450, в результате чего у пациента развивается гепатит [33]. Токсическое влияние НПВП на гепатоциты также может быть связано с повреждением митохондрий, которые перестают эффективно обеспечивать энергоемкие процессы [34].

Воздействие НПВП на функцию почек

Неселективные ингибиторы ЦОГ могут приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации, удерживанию натрия, калия и воды с развитием периферических отеков и гипертензии [35]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают способностью вызывать удержание натрия, калия и воды, но скорость клубочковой фильтрации менее выражена [36]. В целом частота неблагоприятных побочных явлений со стороны почек среди пациентов, применяющих НПВП, составляет около 18%, однако серьезные НЯ с явной симптоматикой затрагивают только 1% больных [37]. Длительный прием НПВП может привести к повышению уровня креатинина и гиперкалиемии. В большинстве случаев эти изменения носят обратимый характер, но иногда требуется регулярный мониторинг уровня креатинина и калия в крови [38]. НПВП-индуцированная патология паренхимы почек наблюдается редко, однако это грозное нежелательное явление в плане прогноза [38]. Повреждение почек подразделяют на тубулярный некроз, острый тубуло-интерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит, которые развиваются чаще у ослабленных больных пожилого возраста на фоне гиповолемии, а также при наличии токсического повреждения почек в анамнезе или приеме 2 и более нефротоксичных препаратов одновременно [39].

Принципиально новым классом препаратов для лечения болевых синдромов являются селективные активаторы нейрональных калиевых каналов (Selective Neuronal Potassium Channel Opener), оказывающие воздействие на процессы сенситизации нейронов заднего рога за счет стабилизации мембранного потенциала покоя. Представителем этого уникального класса лекарственных средств является флупиртин (Нолодатак), обладающий широким спектром важных фармакологических свойств, выгодно отличающих его от НПВП.

Флупиртин (Нолодатак) – неопиоидный анальгетик, который не обладает жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Это представитель особого класса в группе анальгетиков, который был впервые одобрен в Германии на национальном уровне в 1989 г. [40].

По химической структуре флупиртин относится к производным триаминопиридинов. Важной особенностью препарата флупиртина является то, что помимо обезболивающего эффекта он оказывает антиспастическое действие на поперечно-полосатую мускулатуру. Снижение мышечного тонуса может быть опосредовано блокадой передачи возбуждения на мотонейроны и вставочные нейроны. Вероятно также, что миорелаксирующий эффект обусловлен стимуляцией ГАМКА-рецепторов [41]. Результаты экспериментальных исследований показали, что в основе действия флупиртина лежит активация потенциал-независимых калиевых каналов, ведущая к стабилизации мембранного потенциала нейрона [42]. В качестве одного из механизмов действия рассматривается способность препарата уменьшать активность N-метил-D-аспартат-рецепторов, следствием чего является замедление поступления ионов кальция в клетку и снижение его внутриклеточной концентрации [43].

Следует отметить, что в отличие от обезболивающих препаратов других групп флупиртин не оказывает воздействия на ЦОГ, вследствие чего, в частности, не вызывает

побочных эффектов со стороны ЖКТ. Кроме того, ввиду отсутствия взаимодействия с опиоидными рецепторами Нолодатак не обладает эйфоризирующим действием, не вызывает зависимости и привыкания, прекращение курсового его применения не сопровождается развитием синдрома отмены [44].

При длительном применении флупиртина (на протяжении ряда месяцев и даже лет) его обезболивающий эффект не только не уменьшается, но в ряде случаев становится более выраженным. Он способен вмешиваться в специфические механизмы хронической боли (на которую не влияют НПВП) [45] и прерывать ее за счет стабилизации мембранного потенциала, что позволяет снизить болевую чувствительность. Кроме того, флупиртин сдерживает формирование болевой гиперчувствительности и феномена «взвинчивания», т.е. нарастания боли в ответ на повторные подпороговые неболевые стимулы [46].

Эффективность флупиртина продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых он сравнивался с другими анальгетиками или плацебо. Несколько работ выполнены у больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника и миофасциальным синдромом. При этих заболеваниях флупиртин оказывает выраженный обезболивающий эффект, а также уменьшает исходно повышенный мышечный тонус [47].

Оценку переносимости флупиртина провели в открытом мультицентровом одногодичном исследовании [46], в которое были включены пациенты (191 человек) с хронической болью при дегенеративных и/или воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артрозы, дегенеративные изменения позвоночника), с болями, связанными с ревматическими расстройствами (хронический полиартрит, болезнь Бехтерева, внесуставной ревматизм), другими хроническими болями (головные боли и др.). Длительность терапии составила 52 нед при схеме приема 100 мг флупиртина в капсулах 3 раза в сутки. Оценивались переносимость флупиртина, длительность обезболивающего эффекта, возможный синдром отмены или указание на возникновение зависимости. В исследовании показано, что препарат обладает хорошим профилем безопасности, подтвержденным на фоне применения в течение 52 нед, с наличием дозозависимого эффекта, при этом спектр побочных явлений был меньше по сравнению с больными, принимавшими опиоиды или НПВП. Рекомендации авторов заключались в том, что флупиртин может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии в сочетании с НПВП, опиоидами и антидепрессантами. В другом краткосрочном исследовании было показано, что флупиртин хорошо переносится. Хотя побочные реакции были часты, они не были серьезными, носили транзиторный характер. Среди побочных эффектов отмечались тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, запор и изжога, сонливость, головокружение, головная боль. Также было отмечено небольшое увеличение активности печеночных ферментов, билирубина, мочевины крови и креатинина у нескольких пациентов, но ни у одного из них изменения не были клинически значимыми [48].

Хотя доказательств индукции печеночных ферментов получено не было при коротком курсе перорального введения флупиртина (3 нед) 100 мг 3 раза в день у здоровых добровольцев, небольшая степень индукции ферментов описана при длительном приеме (6 мес) у больных эпилепсией. Также существует возможность потенцирования антикоагулянтных эффектов при совместном введении флупиртина с пероральными антикоагулянтами, что диктует необходимость регулярного мониторинга времени свертывания крови во время лечения [49].

Нолодатак выпускается в капсулах по 100 мг (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату Катадолон (капсулы 100 мг – «Плива Краков,

Фармацевтический завод А.О.», Польша), а в производстве Нолодатака использована субстанция компании «Ролабо Аутсорсинг С.Л.» (Испания).

Применяют Нолодатак по 100 мг (1 капсула), не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (100 мл), 3–4 раза в день с равным интервалом между приемами. При выраженных болях – по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг (что соответствует 6 капсулам). Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости, сонливости или трудностей засыпания, проходящей тошноты наблюдаются относительно редко [50].

В заключение хотелось бы отметить, что флупиртин (Нолодатак) – препарат с благоприятным соотношением безопасности–эффективности, имеющий мощное анальгетическое действие. Нолодатак можно предложить в качестве препарата выбора для лечения больных с патологией, связанной с острой болью [50].

Литература/References

1. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. Рус. мед. журн. 2015; 23 (30): 16–8. / Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Voprosy dlitel'noi terapii bolevykh sindromov. Rus. med. zhurn. 2015; 23 (30): 16–8. [in Russian]
2. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888–91.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих НПВП: влияние стандартных факторов риска. Терапевт. арх. 2008; 5: 62–6. / Karateev A.E., Nasonova V.A. Razvitiye i retsidivirovaniye iazv zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bol'nykh, primimaiushchikh NPVP: vlianiye standartnykh faktorov riska. Terapevt. arkh. 2008; 5: 62–6. [in Russian]
4. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. Cureus 2017; 9 (4): e1144. DOI: 10.7759/cureus.1144
5. Walshe JJ, Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. Ann Intern Med 1979; 91: 47–9.
6. Cannon PJ. Prostaglandins in congestive heart failure and the effects of non steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1986; 81: 123–32.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin R. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000; 343: 1520–28.
8. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep 2007; 59: 3: 247–58.
9. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасности/эффективности. Справочник поликлинического врача. 2013; 1: 15–8. / Kotova O.V. NPVP: v poiskakh zolotoi serediny – sootnoshenie bezopasnost'effektivnost'. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 1: 15–8. [in Russian]
10. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. Proc Nat Acad Sci USA 1992; 89: 7384–88.
11. Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. Adv Exp Med Biol 1997; 400A: 167–70.
12. Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 12013–17.
13. Mitchell JA, Warner TD. Cyclooxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. Br J Pharmacol 1999; 128: 1121–32.
14. Smith WL, De Witt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. Ann Rev Biochem 2000; 69: 145–82.
15. Radford MG, Holley KE, Grande JP et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. JAMA 1996; 276: 466–8.
16. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. РМЖ. 2000; 8 (17): 714–7. / Nasonova V.A. Klinicheskaya otsenka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v kontse XX veka. RMZh. 2000; 8 (17): 714–7. [in Russian]
17. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. J Clin Rheumatol 2002; 8: 305–15.
18. Котова О.В. Вопросы безопасности длительной терапии нимесулидом. Фарматека. 2013; 9 (262): 54–8. / Kotova O.V. Voprosy bezopasnosti dlitel'noi terapii nimesulidom. Farmateka. 2013; 9 (262): 54–8. [in Russian]

19. Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–72.
20. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333–7.
21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9.
22. Bresalier R, Sandler R, Quan H et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
23. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX. http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf
24. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519–29.
25. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2001; с. 736. / Mikhailov I.B. *Nastol'naya kniga vracha po klinicheskoi farmakologii. Rukovodstvo dlia vrachei*. SPb.: Foliant, 2001; s. 736. [in Russian]
26. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
27. Aw TJ, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
28. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: asystematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
29. Strom BL, Carson JL, Schinnar R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2119–22.
30. Patton W, Duffull S. Idiosyncratic drug-induced hematological abnormalities. *Drug Safety* 1994; 11 (6): 445–62.
31. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина, 2003. / Zborovskii A.B., Tiurenkov I.N. *Oslozhneniia farmakoterapii*. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
32. Harrington LS, Lucas R, McMaster SK et al. COX-1, and not COX-2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma. *FASEB J* 2008; 22 (11): 4005–10.
33. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 401–13.
34. Bort R, Ponsoda X, Jover R et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288 (1): 65–72.
35. Palmer R, Weiss R, Zusman RM et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003; 16: 135–9.
36. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 50–61.
37. Murray MD, Brater DC, Tierney WM. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990; 299: 222–9.
38. Pathan E, Gaitonde S, Rajadhyaksha S et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 1045–9.
39. Galesic K, Morovic-Vergles J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Reumatizam* 2003; 50 (1): 14–7.
40. Ueberall M, Mueller-Schwefe G, 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: 637–47.
41. Perovic S, Pialoglou P, Schroder HC et al. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol* 1996; 12: 157–64.
42. Jakob R, Kriegstein J. Influence of flupirtine on a G-protein coupled inwardly rectifying potassium current in hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1333–38.
43. Wörz R, Müller-Schwefe G, Stroehmann I et al. Back pain: Guidelines for drug therapy. *Fortschr Med* 2000; 142 (5): 27–33.
44. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в шее: распространенность, факторы возникновения, возможности терапии. *Фарматека*. 2014; 9: 45–9. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. *Bol' v shee: rasprostranennost', faktory vozniknoveniia, vozmozhnosti terapii*. Farmateka. 2014; 9: 45–9. [in Russian]
45. Котова О.В. Острая боль в нижней части спины: не дать болезни затянуться. *Фарматека*. 2012; 14 (247): 60–4. / Kotova O.V. *Ostraia bol' v nizhnei chasti spiny: ne dat' bolezni zatyanutsia*. Farmateka. 2012; 14 (247): 60–4. [in Russian]
46. Herrmann W, Hiersemenzel R, Aigner M et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year. *Fortschr Med* 1993; 111 (15): 266–70.
47. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarketing surveillance study. *Fortschr Med* 2003; 121: 3–10.
48. Müller-Schwefe G, Ueberall M. Analgesic and muscle tonus normalizing effect of flupirtine retard in chronic back pain. Result of a standardized therapeutic evaluation applying objective methods for measuring pain pressure threshold, pain pressure tolerance and muscle tension. *MMW Fortschr Med* 2008; 4: 153–61.
49. Singal R, Gupta P, Jain N, Gupta S. Role of flupirtine in the treatment of pain – chemistry and its effects. *Maedica (Buchar)* 2012; 7 (2): 163–6.
50. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Место препарата Холодатака в лечении боли в спине. *Фарматека*. 2015; 13: 70–3. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. *Mesto preparata Nolo-dataka v lechenii boli v spine*. Farmateka. 2015; 13: 70–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ol_kotova@mail.ru
Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, невролог, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МО «Стресс под контролем». E-mail: nevrorus@mail.ru

